



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

*Evidencia* que promueve **Confianza**

Factor VII activado (FVIIa) y  
Concentrado Complejo  
Protrombínico activado (CCPa)  
para control del sangrado agudo  
en pacientes con hemofilia e  
inhibidores

Octubre 2013

Reporte No. 11

## TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados .....	5
Fuentes de financiación .....	5
Conflicto de intereses.....	5
1. Antecedentes .....	6
1.1. Descripción de la condición de salud de interés.....	6
1.2. Descripción de la tecnología .....	6
1.2.2 Código ATC .....	7
1.2.2 Registro INVIMA (4).....	7
1.2.3 Información General del Principio Activo .....	7
1.2.3.1 Concentrado de Complejo Protombínico .....	7
1.2.3.2 Factor de Coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) .....	9
1.2.4 Información General del Principio Activo.....	11
1.2.4.1 Concentrado de Complejo Protombínico .....	11
1.2.4.2 Factor de Coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) .....	12
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	14
2.1. Pregunta de investigación.....	14
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	14
2.2.1. Criterios de inclusión .....	14
2.2.1.1. Población .....	14
2.2.1.2. Tecnología de interés .....	15
2.2.1.3. Comparador.....	15
2.2.1.4. Desenlaces .....	15
2.2.1.5. Tipo de estudio.....	15
	2

2.2.2.	Criterios de exclusión .....	15
2.2.2.1.	Tipo de estudios .....	15
2.3.	Metodología .....	15
2.3.1.	Búsqueda de literatura .....	15
2.3.1.1.	Búsqueda en bases de datos electrónicas .....	16
2.3.1.2.	Otros métodos de búsqueda.....	16
2.3.1.3.	Gestión documental .....	17
2.3.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	17
2.3.3.	Evaluación de la calidad de la evidencia .....	17
2.3.4.	Extracción de datos .....	17
2.3.5.	Métodos de síntesis de la evidencia .....	17
2.4.	Resultados.....	18
2.4.1.	Búsqueda de literatura .....	18
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	18
2.4.3.	Calidad de la evidencia .....	19
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	19
2.4.5.	Síntesis de evidencia.....	19
2.4.6.	Efectividad.....	19
2.4.7	Seguridad.....	20
3.	Discusión.....	20
4.	Conclusiones .....	22
	Referencias bibliográficas.....	23
	Anexos .....	25
	Anexo 1. Registros sanitarios vigentes.....	25
	Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas .....	27

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia .....	32
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	33
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.....	33
Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	34
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	36

### **Grupo desarrollador e involucrados**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Esperanza Peña Torres (EP)

Laura Catalina Prieto Pinto (LP)

Egdda Vanegas Escamilla (EV)

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social

### **Conflicto de intereses**

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

## 1. Antecedentes

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

Según datos de la Federación Mundial de Hemofilia, Encuesta Global de 2010 (WFH Global Survey 2010) (1) 162.781 personas viven con hemofilia en el mundo; para Colombia se reportan 1,915 pacientes 1,446 correspondientes a Hemofilia A y 303 a Hemofilia B, de los cuales el 4% y 2% respectivamente fueron identificados con inhibidores.

La hemofilia es causada por una deficiencia hereditaria en el factor VIII de coagulación (Hemofilia A) y en el factor IX (Hemofilia B), y constituye un trastorno hereditario que afecta a los hombres. Los dos tipos de hemofilia presentan tres estados: leve, moderado, grave. La manifestación clínica más importante está dada por sangrado en cualquier lugar del cuerpo, principalmente articulaciones, músculos y tejidos blandos. El desarrollo de inhibidores, es la complicación más importante en el tratamiento de la hemofilia y se desarrolla secundaria a la terapia de reemplazo del factor faltante (factor VIII o IX), a pesar de que no implica una mayor frecuencia de episodios hemorrágicos, si dificulta el tratamiento de los mismos, lo que afecta en forma grave la calidad de vida y aumenta considerablemente el costo de la enfermedad. Los inhibidores son anticuerpos que atacan la actividad del factor VIII o IX y generalmente se desarrolla entre las primeras 10 a 50 exposiciones al factor faltante. La incidencia de desarrollo de inhibidores en hemofilia A severa es del 20% a 30%; del tipo leve a moderada del 5% al 10%; en hemofilia B es menor al 5% (2)

### 1.2. Descripción de la tecnología

La finalidad del tratamiento de la hemofilia es reemplazar o suplementar con el factor de la coagulación normal para paliar su deficiencia en el paciente, con el fin de prevenir o disminuir los efectos de los episodios de sangrado agudo. Los concentrados del complejo protrombínico estándar y activado al igual que el factor VIIa recombinante se emplean para inducir la hemostasia en pacientes que presentan inhibidores de alta respuesta (1), (2)

## 1.2.2 Código ATC

Los factores de coagulación empleados en hemofilia pertenecen al grupo de “Sangre y órganos formadores de sangre”, la descripción parcial de este grupo se presenta a continuación (3):

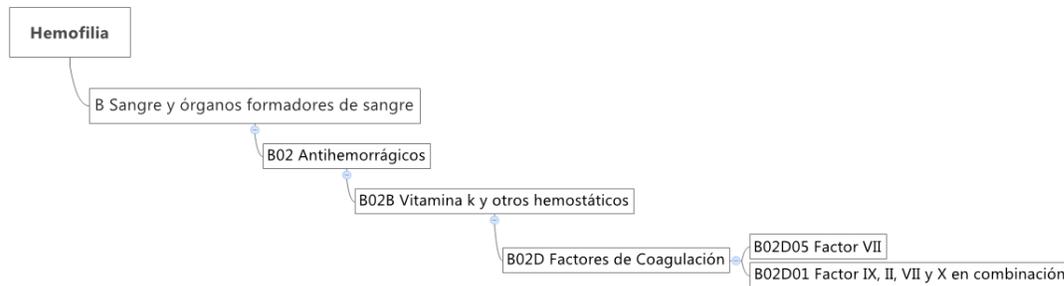


Figura 1. Descripción de niveles ATC

## 1.2.2 Registro INVIMA (4)

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron dos registros sanitarios correspondientes al Concentrado Protombínico (código ATC B02D01), los cuales con la indicación en el tratamiento de hemorragias.

Respecto a la búsqueda de los registros para el Factor VII, arrojó siete registros de los cuales tres están vigentes y corresponden a la indicación de tratamiento de hemorragias en pacientes que presentan inhibidores de alta respuesta.

La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo 1.

## 1.2.3 Información General del Principio Activo

### 1.2.3.1 Concentrado de Complejo Protombínico

El concentrado complejo de protrombina activado es una proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII. Es un complejo de factores de coagulación derivado

de plasma humano, se presenta en forma de polvo liofilizado, para uso intravenoso. Contiene factores II, IX y X no activados y factor VII principalmente en la forma activada. Suelen contener una cantidad variable de otras proteínas, como la S y la C. Es usado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor del factor VIII (5).

Dosificación: La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración se deberá calcular basándose en cada paciente individual. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación en el complejo de protrombina .

La dosis individual requerida solo puede calcularse basándose en la determinación regular de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés o en el análisis global de los niveles del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR), y en la monitorización continua de la condición clínica del paciente.

En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores es esencial realizar una monitorización precisa del tratamiento de sustitución por medio de pruebas de coagulación (valoraciones del factor de coagulación específico y/o análisis globales de los niveles de complejo de protrombina).

Precauciones: En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (ej. como la inducida por tratamiento con antagonistas de vitamina K), solo debe utilizarse el concentrado si es necesario una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de emergencia. En otros casos por lo general es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la perfusión de concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquier factor dependiente de la vitamina K se deberá utilizar un producto de factor de coagulación específico cuando se dispone de él.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de shock deben seguirse las pautas médicas estándares para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas en la administración de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

#### 1.2.3.2 Factor de Coagulación VIIa recombinante (rFVIIa)

El factor de coagulación VIIa recombinante tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido por ingeniería genética; se emplea para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos, en pacientes con hemofilia congénita que se espera tengan una respuesta inmunitaria anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX, en pacientes con hemofilia adquirida, pacientes con deficiencia congénita de factor VII, pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y pacientes con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

Dosificación: Se recomienda una dosis inicial de 90 microgramos por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

Dosis en niños: La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

Intervalo posológico: Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia. Si se precisa continuar el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos graves: Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el hospital donde el paciente es tratado habitualmente. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

Condiciones y Precauciones: En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar NovoSeven a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos. Se han notificado casos de trombosis en pacientes con deficiencia del FVII que recibieron Factor VIIa durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con este medicamento se desconoce.

## 1.2.4 Información General del Principio Activo

### 1.2.4.1 Concentrado de Complejo Protombínico

El concentrado complejo de protrombina activado es una proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII. Es un complejo de factores de coagulación derivado de plasma humano, se presenta en forma de polvo liofilizado, para uso intravenoso. Contiene factores II, IX y X no activados y factor VII principalmente en la forma activada. Suelen contener una cantidad variable de otras proteínas, como la S y la C. Es usado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor del factor VIII.

#### Dosificación

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración se calcula basándose en cada paciente individual. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación en el complejo de protrombina.

La dosis individual requerida solo puede calcularse basándose en la determinación regular de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés o en el análisis global de los niveles del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR), y en la monitorización continua de la condición clínica del paciente.

En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores es esencial realizar una monitorización precisa del tratamiento de sustitución por medio de pruebas de coagulación (valoraciones del factor de coagulación específico y/o análisis globales de los niveles de complejo de protrombina).

#### Precauciones

En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (ej. como la inducida por tratamiento con antagonistas de vitamina K), solo debe utilizarse el concentrado si es necesario una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de emergencia. En otros casos por lo general es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la perfusión de concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquier factor dependiente de la vitamina K se deberá utilizar un producto de factor de coagulación específico cuando se dispone de él.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de shock deben seguirse las pautas médicas estándares para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas en la administración de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

#### 1.2.4.2 Factor de Coagulación VIIa recombinante (rFVIIa)

El factor de coagulación VIIa recombinante tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido por ingeniería genética; se emplea para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos, en pacientes con hemofilia congénita que se espera tengan una respuesta inmunitaria anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX, en pacientes con hemofilia adquirida, pacientes con deficiencia congénita de factor VII, pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y pacientes con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

#### Dosificación

Se recomienda una dosis inicial de 90 microgramos por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

### Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

### Intervalo posológico

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia. Si se precisa continuar el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

### Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el hospital donde el paciente es tratado habitualmente. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

### Condiciones y Precauciones

En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar NovoSeven a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos. Se han notificado casos de trombosis en pacientes con deficiencia del FVII que recibieron Factor VIIa durante una intervención quirúrgica, pero el riesgo

de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con este medicamento se desconoce (6),(7),(8).

## 2. Evaluación de efectividad y seguridad

### 2.1. Pregunta de investigación

En pacientes con hemofilia e inhibidores, ¿cuál es la efectividad y seguridad del concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa) comparado con Factor VII activado recombinante (rFVIIa), como tratamiento de primera línea para el control del sangrado agudo, prevención de secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas) y mortalidad?

P	Población con hemofilia e inhibidores que presentan sangrado agudo.
I	Concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa)
C	Factor VII activado recombinante (rFVIIa)
O	Control del episodio de sangrado Mortalidad Secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas)

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces (del inglés Outcome);

La pregunta de investigación fue validada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, libros de texto, sociedades científicas y otros actores clave.

### 2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

#### 2.2.1. Criterios de inclusión

##### 2.2.1.1. Población

Pacientes con diagnóstico de hemofilia e inhibidores de alta respuesta que presentan sangrado agudo.

#### 2.2.1.2. Tecnología de interés

Concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa)

#### 2.2.1.3. Comparador

Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

#### 2.2.1.4. Desenlaces

- Control del episodio de sangrado
- Mortalidad
- Secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas)

#### 2.2.1.5. Tipo de estudio

Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.

Revisiones sistemáticas de estudios observacionales.

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (9).

#### 2.2.2. Criterios de exclusión

##### 2.2.2.1. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor a 3 años.

#### 2.3. Metodología

##### 2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los

estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (9). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la(s) pregunta(s) con estructura PICO

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma y con restricción para la fecha de publicación.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

#### 2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado a expertos temáticos y se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

### 2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y de otros métodos de búsqueda fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (10)

### 2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (EP/LP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Excel®/EndNote X6®. Previamente se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias, para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias escogidas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (EP), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

### 2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por dos epidemiólogos (EP/LP) de acuerdo con los criterios AMSTAR (11)

### 2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (EP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

### 2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y desenlaces (de efectividad y seguridad) se seleccionó el estudio que mejor se valoró con base en los siguientes criterios:

- Inclusión de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza)
- Inclusión de evidencia obtenida por análisis pragmático "Intención a Tratar"
- Inclusión de datos individuales de pacientes
- Número de estudios primarios incluidos
- Exhaustividad en las fuentes de información consultadas
- Estado de publicación de los estudios primarios
- Restricciones de lenguaje
- Probabilidad de sesgo de publicación
- Calidad metodológica de la revisión (herramienta AMSTAR)
- Heterogeneidad estadística para los efectos de interés
- Imprecisión de los estimadores de interés
- Definición de los tratamientos\*
- Geometría de la red de evidencia\*
- Coherencia entre la evidencia directa e indirecta\*

\* Este criterio aplica para meta-análisis en red.

## 2.4. Resultados

### 2.4.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 2.

### 2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 4 y 5 respectivamente.

#### 2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 6.

#### 2.4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7.

#### 2.4.5. Síntesis de evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 2 estudios: Zhou 2012 y Berntop 2012, valorados como de alta y moderada calidad respectivamente.

#### 2.4.6. Efectividad

La búsqueda sistemática de evidencia arrojó 223 publicaciones una vez removidos los duplicados. Fueron seleccionadas 2 revisiones sistemáticas de buena calidad. La evidencia revisada agrupa los resultados de efectividad con los de seguridad, describiendo estos últimos como la tolerancia a la administración del factor. No hay datos específicos de efectos adversos.

El metanálisis de Zhou 2012 (12), reporta estudios que analizaron de manera directa la eficacia de CCPa y de rFVIIa. Esta revisión agrupa los datos de 2392 episodios de sangrado articular de 19 estudios. Las tasas agrupadas de eficacia de CCPa fueron de 80.8% (IC95% 66.4% -95.2%) versus 68.4% (59.7% -77.1%) con el rFVIIa recombinante. La información sugiere que no existen diferencias significativas entre el CCPa y el rFVIIa. En los estudios de un solo brazo de intervención, ambos agentes mostraron ser eficaces (80-90%), y generalmente bien tolerados en el tratamiento de sangrado agudo de pacientes con hemofilia e inhibidores.

El estudio de Berntop 2012 (13), presenta los resultados de la revisión sistemática utilizada para la elaboración de una evaluación tecnológica sueca del tratamiento de algunas enfermedades hematológicas (hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand); concluye que la evidencia es insuficiente para determinar la superioridad de un agente sobre otro; sin embargo, sugiere que es más efectivo administrar uno de estos agentes que no hacerlo.

La mayoría de los estudios que evalúan eficacia y seguridad de rFVIIa son retrospectivos y observacionales con baja calidad metodológica si se aplican criterios estrictos de evaluación. Los pacientes hemofílicos que desarrollan inhibidores constituyen un pequeño, pero exclusivo grupo de pacientes que requieren tratamiento con el fin de eliminar situaciones que amenazan la vida. Ambos agentes han mostrado ser efectivos en la mayoría de los casos. El tratamiento debe ser administrado y la preferencia de alguno de los dos agentes, debe considerar las condiciones clínicas de los pacientes y económicas del sistema.

#### 2.4.7 Seguridad

Los hallazgos de seguridad en las revisiones sistemáticas de Zhou (12) y Berntop (13) se reportan brevemente, como una adecuada tolerancia de los factores; debido a que en la evidencia resultado de la estrategia de búsqueda no se encuentran revisiones sistemáticas que describan de manera detallada datos relacionados con seguridad, para este aspecto, se recurre a la revisión narrativa de Aledort 2012 (14), que presenta los hallazgos del estudio de Erlich (15) que reporta el análisis de la base de datos de farmacovigilancia de Baxter® correspondiente a un periodo de 10 años, tiempo durante el cual fueron aplicadas 1.6 billones de unidades de CCPa. La incidencia de eventos adversos trombóticos durante este periodo fue de 4 por 100.000 infusiones de CCPa, para un total de 16 eventos; 7 casos de coagulación intravascular diseminada (CID) y 5 de infarto agudo de miocardio (IAM). La incidencia de eventos adversos de CCPa comparado con rFVIIa es difícil de establecer, en atención a que el CCPa es usado casi de modo exclusivo en pacientes hemofílicos, mientras que rFVIIa es usado de manera extensiva para otras indicaciones. A pesar de esta limitación, este autor afirma que el riesgo de trombosis es equivalentemente bajo para los dos factores (CCPa y rFVIIa). Así mismo concluye, que tanto la revisión de literatura como de los ensayos clínicos muestra que aCCP y rFVIIa, tienen baja incidencia de trombosis, baja incidencia de respuesta anamnésica que no impacta la efectividad de la hemostasia y muestran seguridad y tolerabilidad clínica.

### 3. Discusión

El pilar del tratamiento de los episodios de sangrado agudo en pacientes con hemofilia consiste en la administración intravenosa de concentrados del factor deficiente; sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con hemofilia A severa, y un 5% de

aquellos con hemofilia B severa, desarrollan anticuerpos denominados inhibidores, los cuales inactivan el factor administrado. Para pacientes con inhibidores de alta respuesta, no es suficiente la administración de dosis escalonadas del factor deficiente, y por lo tanto se requiere el uso de agentes con actividad bypass, correspondientes al concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) y el Factor VII activado recombinante (rFVIIa). Su uso óptimo es indispensable para la prevención de complicaciones agudas, así como complicaciones a largo plazo.

Esta evaluación compara la efectividad y seguridad de estos dos agentes con actividad bypass. Debido a la ausencia de métodos objetivos de medición y monitoreo de laboratorio, la evaluación de efectividad se basa en la resolución del episodio de sangrado. La evidencia muestra tasas aproximadas de eficacia de 80% para el CCPa y de 69% para el rFVIIa; sin embargo, el análisis sugiere que no existen diferencias significativas entre ambos agentes.

El tiempo requerido para la resolución del sangrado es un importante desenlace, ya que reduce el tiempo de dolor percibido por el paciente, así como la cantidad de agente requerido, y el daño articular a largo plazo (16); el análisis por subgrupos demuestra que la eficacia mejora con el tiempo, mostrando tasas de control del sangrado de aproximadamente 50% en las primeras 12 horas, que mejoran hasta un 90% en las 36 a 72h posterior a la administración del CCPa, y tasas de 58% hasta aproximadamente un 73% con el rFVIIa en iguales mediciones de tiempo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes.

Se describe un adecuado perfil de seguridad, tanto para el CCPa como para el rFVIIa, con una baja probabilidad de desarrollo de complicaciones tromboticas y baja incidencia de respuesta anamnésica, riesgos equivalentemente bajos para ambos factores; se consideran por lo tanto, agentes con una tolerabilidad clínica adecuada.

Los hallazgos de esta evaluación se relacionan con las recomendaciones de guías de práctica clínica, como la recientemente publicada por el Ministerio de Salud de Chile (17), en la cual se recomiendan los agentes con actividad bypass de manera indistinta como primera elección en altos respondedores, y en caso de respuesta inadecuada al inicialmente usado, se recomienda la segunda alternativa de agente bypass.

Debido a la ausencia de estudios de alta calidad metodológica que comparen ambos concentrados, los hallazgos a partir de los estudios disponibles, sugieren que no existe

evidencia de una mejor efectividad a favor de algún agente específico en el tratamiento de episodios de sangrado articular en pacientes con hemofilia e inhibidores. Surge por tanto, la necesidad de desarrollar ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica que permitan evaluar de una mejor manera la efectividad comparativa del uso del CCPa y el rFVIIa en este grupo de pacientes, que aunque se presenten ciertas dificultades y limitaciones para llevarse a cabo dada la baja prevalencia de esta condición, deben tenerse en cuenta los beneficios clínicos a corto y largo plazo, así como los altos costos que se generan con este tipo de tratamiento específico.

#### 4. Conclusiones

**Efectividad:** no existen diferencias significativas entre el CCPa y el rFVIIa en el control del episodio de sangrado agudo. La evidencia es insuficiente para determinar la superioridad de un agente sobre otro; sin embargo, establece que es más efectivo administrar uno de estos agentes que no hacerlo. No se identificó evidencia sobre la efectividad comparativa entre CCPa y de rFVIIa para los desenlaces de mortalidad y secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas).

**Seguridad:** los dos agentes anti-inhibidores (CCPa y rFVIIa) tienen bajo riesgo de complicaciones trombóticas y bajo riesgo de respuesta anamnéstica. Ambos muestran un perfil de seguridad equivalentemente bajo, y por lo tanto se consideran agentes con una adecuada tolerabilidad.

## Referencias bibliográficas

1. Federación Mundial de Hemofilia. [Online] Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1123.pdf2008> [cited 2013 octubre 7].
2. H. B. Avances en el tratamiento de la hemofilia. Revista Médica del IMSS. 2005;45 ((Suplemento)).
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013. [Online] Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
4. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea Bogotá2013 [cited 2013 Septiembre]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
5. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. AEPM [Internet]. 2008. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66447&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEPM. [Online] <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66447&formato=pdf&formulario=FICHAS.2008> [Octubre 13 de 2013].
7. COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI. [Online] 2007 [28 de Agosto de 2013].
8. EMA. European Medicines Agency. [Online] [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000941/WC500046573.pdf2013](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000941/WC500046573.pdf2013).
9. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
10. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
11. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
12. Zhou ZY, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2012 Feb;34(2):434-45. PubMed PMID: 22285208. English.

13. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: Summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia*. 2012;18(2):158-65.
14. Aledort L. Factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA)—addressing safety issues. *Haemophilia*. 2008;14(1):39-43.
15. Ehrlich H, Henzl M, Gomperts E. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA®): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8(2):83-90.
16. Knight C, Dano AM, Kennedy-Martin T. Systematic review of efficacy of rFVIIa and aPCC treatment for hemophilia patients with inhibitors. *Advances in therapy*. 2009 Jan;26(1):68-88. PubMed PMID: 19156372.
17. Ministerio de Salud C. Guía Clínica Hemofilia. Series Guías Minsalud 2013. 2013.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro	
1	INVIMA 2010 M- 011004 R1	CONCENTRADO DE FACTOR VII	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Polvo liofilizado</p> <p><b>Concentración :</b> Factor VII recombinante 2mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Parenteral</p> <p><b>Presentación:</b> CAJA CON UN FRASCO DE POLVO PARA SOLUCION + UN FRASCO DE SOLVENTE PARA RECONSTITUCION.</p>	<p>Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII O IX &gt;5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.</p>	NOVO NORDISK A/S
2	INVIMA 2011M- 0012111	NOVOSEVEN RT 1 MG	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Polvo liofilizado</p> <p><b>Concentración :</b> Factor VII recombinante 1mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Parenteral</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con un frasco de polvo para solución + un frasco de solvente para reconstitución.</p>	<p>Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII O IX &gt;5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.</p>	NOVO NORDISK A/S

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
3 INVIMA 2011M- 0012049	NOVOSEVEN RT 5 MG	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Polvo liofilizado</p> <p><b>Concentración :</b> Factor VII recombinante 5mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Parenteral</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con un frasco de polvo para solución + un frasco de solvente para reconstitución.</p>	<p>Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII O IX &gt;5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor vii. En pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.</p>	NOVO NORDISK A/S

Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	1. MEDLINE 2. MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations 3. MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	10-09-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Hemophilia A/ (17164) 2 (hemoph?lia\$ adj5 A).tw. (5069) 3 (hemoph?lia\$ adj5 As).tw. (0) 4 (hemoph?lia\$ adj5 classic).tw. (131) 5 (haemoph?lia\$ adj5 A).tw. (3449) 6 (haemoph?lia\$ adj5 As).tw. (0) 7 (haemoph?lia\$ adj5 classic).tw. (19) 8 (deficienc\$ adj5 factor VIII).tw. (661) 9 (deficienc\$ adj5 F VIII).tw. (13) 10 (deficienc\$ adj5 FVIII).tw. (186) 11 (deficienc\$ adj5 hFVIII).tw. (0) 12 (deficienc\$ adj5 factor 8).tw. (16) 13 (deficienc\$ adj5 F8).tw. (4) 14 (deficienc\$ adj5 factor eight).tw. (0) 15 (deficienc\$ adj5 antihemophilic factor).tw. (16) 16 (deficienc\$ adj5 antihemophilic globulin).tw. (22) 17 (deficienc\$ adj5 antihemophilic factor).tw. (2) 18 (deficienc\$ adj5 antihemophilic globulin).tw. (7) 19 (deficienc\$ adj5 ahf).tw. (14) 20 (deficienc\$ adj5 ahg).tw. (11) 21 exp Hemophilia B/ (3402) 22 (hemoph?lia\$ adj5 B).tw. (1625) 23 (hemoph?lia\$ adj5 Bs).tw. (0) 24 (haemoph?lia\$ adj5 B).tw. (1023) 25 (haemoph?lia\$ adj5 Bs).tw. (0) 26 (deficienc\$ adj5 factor IX).tw. (328) 27 (deficienc\$ adj5 F IX).tw. (3) 28 (deficienc\$ adj5 FIX).tw. (60) 29 (deficienc\$ adj5 hFIX).tw. (0) 30 (deficienc\$ adj5 factor 9).tw. (1) 31 (deficienc\$ adj5 F9).tw. (3) 32 (deficienc\$ adj5 factor nine).tw. (0) 33 (deficienc\$ adj5 christmas factor).tw. (15) 34 plasma thromboplastin component deficiency.tw. (10) 35 (christmas adj5 disease).tw. (231) 36 or/1-35 (20386) 37 exp Antibodies/ (707791) 38 antibod\$.tw. (709545) 39 exp Immunoglobulins/ (766239)

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	40 immunoglob\$.tw. (127174)
	41 immunoprotein\$.tw. (206)
	42 immunogammaglobulin\$.tw. (11)
	43 gammaglobulin\$.tw. (2023)
	44 (immun\$ adj5 globulin\$).tw. (5505)
	45 (immun\$ adj5 globin\$).tw. (136)
	46 (immun\$ adj5 factor).tw. (17291)
	47 (gamma adj5 globulin\$).tw. (9924)
	48 inhibitor\$.tw. (923980)
	49 or/37-48 (1982475)
	50 36 and 49 (5961)
	51 (inhibitor\$ adj5 bypassing adj5 activity).tw. (72)
	52 (prothrombin adj5 complex).tw. (1720)
	53 anti inhibitor\$ coagulant complex.tw. (24)
	54 PCC\$.tw. (8288)
	55 aPCC\$.tw. (191)
	56 PPSB.tw. (91)
	57 rFVII\$.tw. (1580)
	58 (factor VII\$ adj5 recombinant).tw. (2897)
	59 (F VII\$ adj5 recombinant).tw. (13)
	60 (FVII\$ adj5 recombinant).tw. (707)
	61 (hFVII\$ adj5 recombinant).tw. (12)
	62 (factor 7\$ adj5 recombinant).tw. (5)
	63 (F7\$ adj5 recombinant).tw. (28)
	64 (factor seven adj5 recombinant).tw. (7)
	65 FEIBA.tw. (207)
	66 factor eight inhibitor\$ bypassing activity.tw. (31)
	67 antiinhibitor\$ coagulant complex.tw. (24)
	68 antiinhibitor\$ coagulant complex.tw. (0)
	69 AICC complex.tw. (0)
	70 or/51-69 (13219)
	71 50 and 70 (1259)
	72 limit 71 to ("reviews (maximizes sensitivity)" and last 3 years) (119)
# de referencias identificadas	119
# de referencias sin duplicados	95

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08-09-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno/filtro de evidencia
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'hemophilia a'/exp (15,905) #2 (hemoph?lia* NEAR/5 a):ab,ti (22,129) #3 (hemoph?lia* NEAR/5 as):ab,ti (10,534)

Reporte de búsqueda electrónica #2

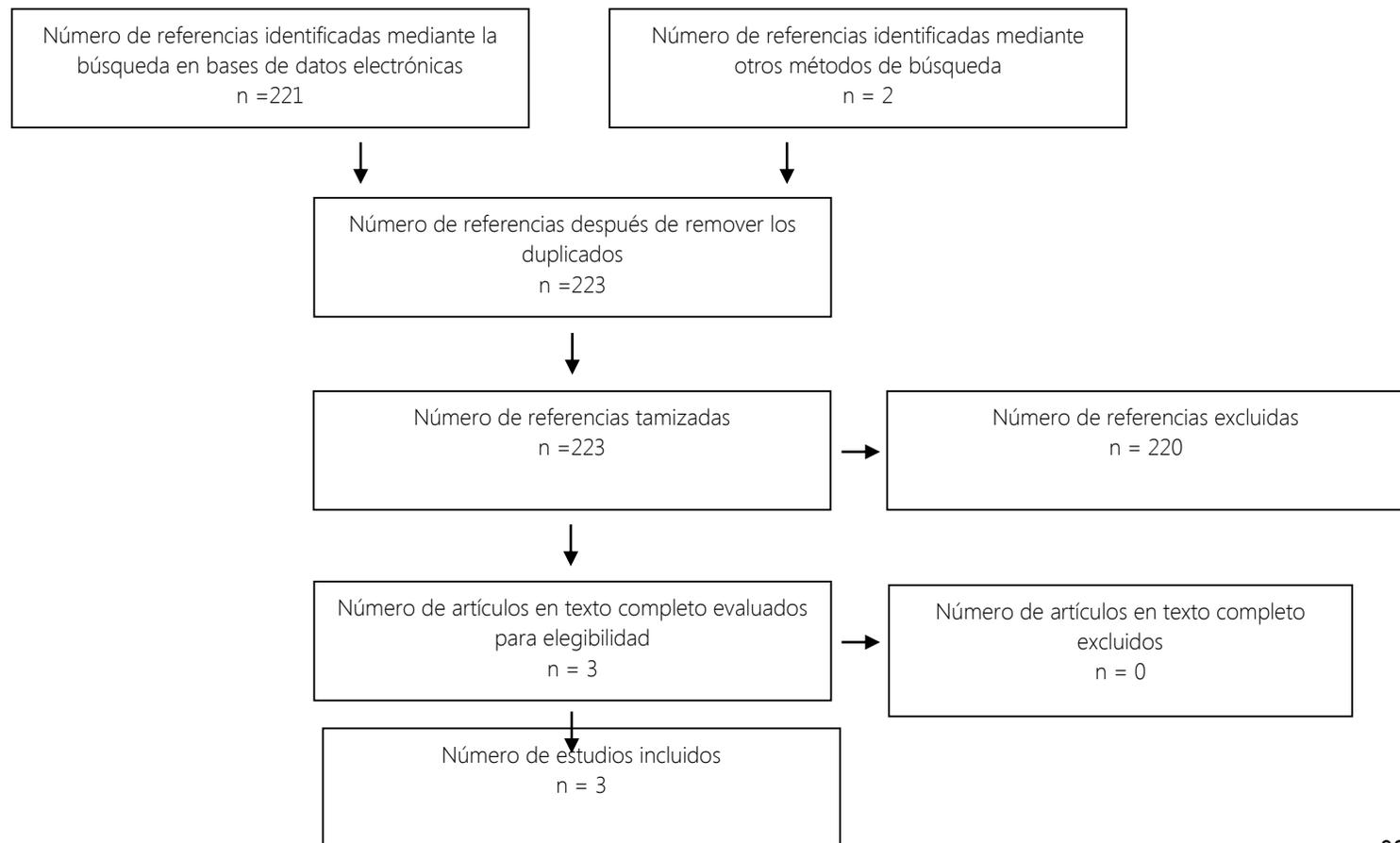
#4 (hemoph?lia\* NEAR/5 classic):ab,ti (225)  
 #5 (haemoph?lia\* NEAR/5 a):ab,ti (10,747)  
 #6 (haemoph?lia\* NEAR/5 as):ab,ti (5,482)  
 #7 (haemoph?lia\* NEAR/5 classic):ab,ti (38)  
 #8 (deficienc\* NEAR/5 'factor viii'):ab,ti (892)  
 #9 (deficienc\* NEAR/5 'f viii'):ab,ti (29)  
 #10 (deficienc\* NEAR/5 fviii):ab,ti (298)  
 #11 (deficienc\* NEAR/5 hfviii):ab,ti (4)  
 #12 (deficienc\* NEAR/5 'factor 8'):ab,ti (22)  
 #13 (deficienc\* NEAR/5 f8):ab,ti (8)  
 #14 (deficienc\* NEAR/5 'factor eight'):ab,ti (0)  
 #15 (deficienc\* NEAR/5 'antihemophilic factor'):ab,ti (20)  
 #16 (deficienc\* NEAR/5 'antihemophilic globulin'):ab,ti (24)  
 #17 (deficienc\* NEAR/5 'antahaemophilic factor'):ab,ti (2)  
 #18 (deficienc\* NEAR/5 'antahaemophilic globulin'):ab,ti (7)  
 #19 (deficienc\* NEAR/5 ahf):ab,ti (18)  
 #20 (deficienc\* NEAR/5 ahg):ab,ti (12)  
 #21 'hemophilia b'/exp (4,948)  
 #22 (hemoph?lia\* NEAR/5 b):ab,ti (5,369)  
 #23 (hemoph?lia\* NEAR/5 bs):ab,ti (33)  
 #24 (haemoph?lia\* NEAR/5 b):ab,ti (2,498)  
 #25 (haemoph?lia\* NEAR/5 bs):ab,ti (20)  
 #26 (deficienc\* NEAR/5 'factor ix'):ab,ti (416)  
 #27 (deficienc\* NEAR/5 'f ix'):ab,ti (12)  
 #28 (deficienc\* NEAR/5 fix):ab,ti (107)  
 #29 (deficienc\* NEAR/5 hfix):ab,ti (1)  
 #30 (deficienc\* NEAR/5 'factor 9'):ab,ti (3)  
 #31 (deficienc\* NEAR/5 f9):ab,ti (3)  
 #32 (deficienc\* NEAR/5 'factor nine'):ab,ti (0)  
 #33 (deficienc\* NEAR/5 'christmas factor'):ab,ti (13)  
 #34 'plasma thromboplastin component deficiency':ab,ti (10)  
 #35 (christmas NEAR/5 disease):ab,ti (242)  
 #36 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9  
 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR  
 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24  
 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR  
 #32 OR #33 OR #34 OR #35 (30,725)  
 #37 'antibody'/exp (803,003)  
 #38 antibod\*:ab,ti (789,232)  
 #39 'immunoglobulin'/exp (351,809)  
 #40 immunoglob\*:ab,ti (141,165)

Reporte de búsqueda electrónica #2

#41 immunoprotein\*:ab,ti (244)  
 #42 immunogammaglobulin\*:ab,ti (11)  
 #43 gammaglobulin\*:ab,ti (3,221)  
 #44 (immun\* NEAR/5 globulin\*):ab,ti (6,772)  
 #45 (immun\* NEAR/5 globin\*):ab,ti (144)  
 #46 (immun\* NEAR/5 factor):ab,ti (18,988)  
 #47 (gamma NEAR/5 globulin\*):ab,ti (8,371)  
 #48 inhibitor\*:ab,ti (1,036,140)  
 #49 #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR  
 #44 R #45 OR #46 OR #47 OR #48 (2,322,071)  
 #50 #36 AND #49 (9,822)  
 #51 (inhibitor\* NEAR/5 byassing):ab,ti AND activity:ab,ti (135)  
 #52 'prothrombin complex'/exp (1,825)  
 #53 (prothrombin NEAR/5 complex):ab,ti (2,406)  
 #54 'activated prothrombin complex'/exp (1,263)  
 #55 (anti NEAR/5 inhibitor\*):ab,ti AND 'coagulant complex':ab,ti  
 (36)  
 #56 pcc\*:ab,ti (9,084)  
 #57 apcc\*:ab,ti (357)  
 #58 ppsb:ab,ti (149)  
 #59 'recombinant blood clotting factor 7a'/exp (4,810)  
 #60 rvii\*:ab,ti (2,664)  
 #61 (factor NEAR/5 vii\*):ab,ti AND recombinant:ab,ti (5,154)  
 #62 (f NEAR/5 vii\*):ab,ti AND recombinant:ab,ti (147)  
 #63 (fvii\* NEAR/5 recombinant):ab,ti (1,245)  
 #64 (hfvii\* NEAR/5 recombinant):ab,ti (12)  
 #65 (factor NEAR/5 7):ab,ti AND recombinant:ab,ti (298)  
 #66 (f7\* NEAR/5 recombinant):ab,ti (96)  
 #67 ('factor seven' NEAR/5 recombinant):ab,ti (17)  
 #68 feiba:ab,ti (418)  
 #69 ('factor eight' NEAR/5 inhibitor\*):ab,ti AND 'bypassing  
 activity':ab,ti 49)  
 #70 (anti NEAR/5 inhibitor\*):ab,ti AND 'coagulant complex':ab,ti  
 (36)  
 #71 (antiinhibitor\* NEAR/5 'coagulant complex'):ab,ti (0)  
 #72 'aicc complex':ab,ti (0) #73 #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR  
 #55 OR #56 OR #57 OR #58 R #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR  
 #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR 67 OR #68 OR #69 OR #70 OR  
 #71 OR #72 (20,068)  
 #74 #50 AND #73 (3,087)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#75 #50 AND #73 AND ([ochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/limOR [review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (133)
# de referencias identificadas	133
# de referencias sin duplicados	120

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



**Anexo 4.** Listado de estudios incluidos.

1. Zhou ZY, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2012 Feb; 34(2):434-45
2. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: Summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. Haemophilia. 2012; 18(2):158-65

**Anexo 5.** Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

No aplica

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Zhou 2012	Berntop 2012
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	Si	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	Si	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si	Si

Criterio	Zhou 2012	Berntop 2012
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si	No
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si
Calidad global†	11 Alta	9 Alta

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

\* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Zhou 2012	Berntop 2012
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática
Población	Pacientes hemofílicos que desarrollan inhibidores y presentan sangrado agudo.	Pacientes hemofílicos (A y B) con y sin inhibidores y pacientes con enfermedad de Von Willebrand.
Comparaciones (intervención vs. comparador)	CCPa versus rFVIIa	Concentrado de factor VIII y factor IX, rFVIIa, CCPa, factor concentrado que contiene el factor de Von Willebrand.
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Tasa de eficacia: número de sangrados articulares efectivamente tratados/ total de sangrados articulares observados en cada estudio.	Uno o más de los siguientes eventos: calidad de vida, sangrado articular, número de infusiones del factor concentrado para llegar a hemostasia, hemorragias que amenacen la vida, otros sangrados, desarrollo de tolerancia (medida como la ausencia de inhibidores), días de hospitalización y uso de recursos.
Diseño y número de estudios incluidos	Observacionales prospectivos y retrospectivos, ensayos clínicos aleatorizados 19	Ensayos clínicos aleatorizados prospectivos observacionales controlados.
Bases de datos consultadas	Medline CLIB	Medline, NHSEED, CLIB, EMBASE, otras bases de datos

	Zhou 2012	Berntop 2012
	ISI Web of Science	relevantes (no mencionadas en el documento).
Fuentes de literatura gris	No reportada	No reportada
Fecha de búsqueda	No reportada	No reportada
Rango de fecha de búsqueda	1970-2011	1985-2010
Restricciones de lenguaje	No reportado	Inglés, sueco, danés, noruego.
Otros límites empleados	No reportado	No reportado
Subgrupos	Número de horas que dura la administración del factor: 8 a 12, 18 a 27,36 a 72 horas.	No reportado
Fuente de financiación	Baxter Healthcare, University of Southern California	No reportado
Conclusiones	Los hallazgos de esta RSL sugieren que no hay mayor efectividad de un agente sobre el otro para el tratamiento de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidores.	En pacientes que han desarrollado inhibidores a los concentrados del factor faltante, el sangrado agudo puede ser controlado, mediante la administración de agentes con actividad bypass.