

# Uso adjunto de NovoSeven® (factor VII-a recombinante) en trauma cardiaco penetrante

Luis Manuel García-Núñez, Luis Enrique Soto-Ortega, Ruy Cabello-Pasini,  
Luis Enrique Payró-Hernández, Ignacio Javier Magaña-Sánchez

## Resumen

**Introducción:** El sangrado incontrolable causa 40 a 86 % de las muertes prevenibles por trauma. El uso de NovoSeven® (factor VII-a recombinante) en trauma parece promisorio, aunque los datos que fundamentan su utilización son limitados.

**Caso clínico:** Paciente con lesión cardiaca penetrante grado V AAST-OIS que presentó sangrado coagulopático posoperatorio masivo, mismo que se controló con la administración de *pools* plaquetarios y factor VII-a recombinante.

**Discusión:** Este reporte representa nuestra experiencia inicial y el primer caso del uso exitoso de factor VII-a recombinante para el tratamiento de la hemorragia coagulopática por trauma en el Hospital Central Militar. Es necesario el diseño de un estudio prospectivo que justifique su uso en nuestra institución.

**Palabras clave:** Factor VII-a recombinante, hemorragia, trauma, coagulopatía.

## Summary

**Background:** Uncontrolled bleeding leads to 40-86% of preventable deaths due to trauma. Use of NovoSeven (rFVIIa) in trauma is promising, although data supporting its utilization are limited.

**Case report:** We report the case of a patient who sustained a penetrating cardiac injury grade V AAST-OIS and presented postoperative massive coagulopathic bleeding, arrested by the administration of platelet pools and NovoSeven.

**Discussion:** This report represents our initial experience and the very first case of successful use of NovoSeven for the treatment of traumatic coagulopathic hemorrhage at the Central Military Hospital in Mexico City. A further prospective trial justifying its use in our institution is warranted.

**Key words:** Recombinant factor VIIa, hemorrhage, trauma, coagulopathy.

## Introducción

El sangrado incontrolable ocasiona 40 a 86 % de las muertes prevenibles en trauma. La hemorragia quirúrgica y coagulopática (hemodilución, coagulopatía de consumo, hipotermia y desajuste metabólico) representan los factores principales.<sup>1-6</sup> Para el cirujano de trauma, tener la capacidad de controlar el sangrado es una valiosa herramienta para reducir la mortalidad; con

este fin se han desarrollado nuevas técnicas, dispositivos y fármacos para usar en el *continuum* del tratamiento del trauma.<sup>1,3-5</sup>

A través de la historia, el traumatismo cardiaco penetrante es un reto para el cirujano de trauma<sup>7</sup> y el más claro ejemplo de la fisiopatología de la hemorragia traumática incontrolable.<sup>3,4</sup> El sangrado se debe no sólo a la lesión del órgano circulatorio central, sino también al agotamiento fisiológico secundario al trastorno metabólico generado por el acto quirúrgico, intervenciones farmacológicas y requerimientos masivos de fluidos y derivados hemáticos para estabilizar al paciente. De forma clásica esto se manifiesta dramáticamente en el posoperatorio inmediato como una hemorragia coagulopática.<sup>6</sup>

El factor VII-a recombinante (NovoSeven® [rFVIIa], Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) está indicado en varias regiones del mundo para tratar episodios de sangrado en caso de hemofilia A/B, deficiencia de factor VII y trombostenia de Glanzmann refractaria a hemoterapia.<sup>2-6</sup> El factor VII-a recombinante al formar un complejo con el factor tisular en el sitio de lesión promueve la hemostasia a través de la vía extrínseca de la coagulación, activando los factores IX y X. El factor X-a combinado con otros factores transforma la protrombina a trombina y genera un sello hemostático por la conversión de fibrinógeno a fibrina.<sup>2</sup> Aunque el uso de factor VII-a recombinante

Subsección de Cirugía del Trauma, Departamento de Cirugía, Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional, México, D. F.

### Solicitud de sobretiros:

Luis Manuel García-Núñez,  
Consultorio 45, planta baja,  
Hospital Ángeles de las Lomas,  
Vialidad de la Barranca s/n,  
Col. Valle de las Palmas,  
Huixquilucan, Estado de México.  
Tels.: 5246 9768, 5247-3411,  
Fax: 5573-0026.  
E-mail: lmgarcian@hotmail.com

Recibido para publicación: 12-12-2006

Aceptado para publicación: 26-02-2007

en trauma parece promisorio, los datos que lo fundamentan son limitados.<sup>1-6,8-13</sup>

Informamos el caso de un paciente con una lesión cardiaca penetrante grado V según la escala de graduación de la lesión a órganos emitida por la Asociación Americana para la Cirugía del Trauma (AAST-OIS),<sup>7</sup> admitido en el Servicio de Cirugía del Trauma del Hospital Central Militar, quien presentó sangrado incoercible en las primeras horas posoperatorias, controlado eficazmente con factor VII-a recombinante. En nuestro conocimiento, representa el primer reporte del uso exitoso del fármaco en nuestra institución y en México, y un estímulo para desarrollar investigaciones prospectivas dirigidas al diseño de un protocolo institucional de empleo de factor VII-a recombinante en pacientes con sangrado traumático incontrolable no quirúrgico.

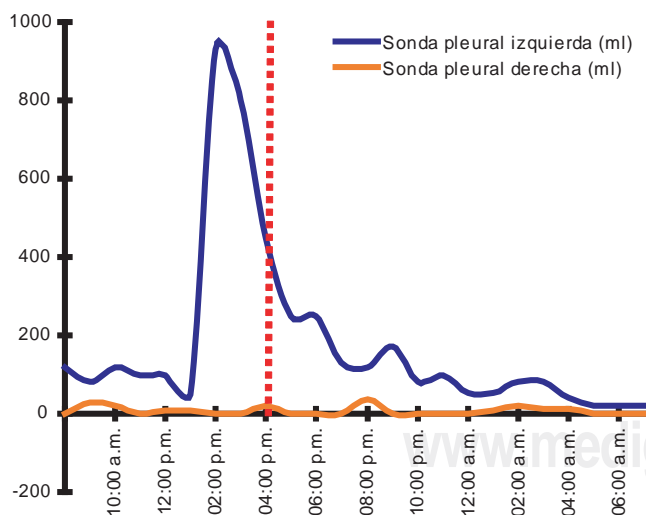
## Caso clínico

Hombre de 26 años que ingresó al Servicio de Urgencias con múltiples lesiones por objeto punzocortante. Se admitió taquicárdico (104/minuto) e hipotenso (90/50 mm Hg). En la Unidad de Choque/Trauma se efectuó atención inicial de acuerdo con el manual *Advanced Trauma Life Support*<sup>®</sup> del Colegio Americano de Cirujanos. El paciente presentaba agitación psicomotriz, aliento alcohólico, cuatro heridas torácicas por objeto punzocortante (dos de ellas en precordio) y tres heridas abdominales penetrantes. Se identificó disminución de la ventilación en ambas bases pulmonares y matidez del hemitórax izquierdo, por lo que

se colocó un tubo pleural en cada hemitórax, obteniendo en el izquierdo casi un litro de sangre brillante; también existían datos inequívocos de peritonismo. El ultrasonido mostró abundante líquido intrapericárdico. El paciente fue trasladado al quirófano para practicar tratamiento quirúrgico urgente. Se efectuó toracotomía anterolateral izquierda mediante la que se observó lesión cardiaca grado V AAST-OIS (laceración transmural de ventrículo izquierdo de 3 cm), sangrado activo y hemotórax masivo; la lesión se reparó con suturas en "U" de polipropileno 2-0 reforzadas con parches de teflón; se presentó fibrilación ventricular transoperatoria que fue manejada con éxito mediante masaje cardiaco y vasoactivos. En la laparotomía exploradora, el único hallazgo fue una lesión de órgano vascular abdominal grado I AAST-OIS. La toracotomía fue afrontada con técnica de reparación definitiva y la pared abdominal se manejó con cierre protésico temporal empleando una bolsa plástica.

En la Unidad de Cuidados Críticos, el paciente presentó estabilidad hemodinámica en las primeras seis horas posoperatorias. En ese lapso, el gasto medio por el tubo pleural izquierdo fue de  $95 \pm 27$  ml/hora (rango 50 a 120) y por el derecho  $12 \pm 11$  ml/hora (rango 0 a 30). Sin embargo, a las seis horas de la cirugía el gasto a través del tubo pleural izquierdo alcanzó una magnitud de 930 ml, y continuó con 830 ml en la siguiente (figura 1); se incrementaron los fluidos y derivados hemáticos y se iniciaron vasopresores para estabilizar las variables gasométricas y la presión arterial media entre 60 y 80 mm Hg. Los estudios paraclínicos en la Unidad de Cuidados Críticos mostraron hemoglobina de 9.1 g/dl, hematócrito de 26.8 %, leucocitos 8,600/ $\mu$ l y plaquetas 15,000/ $\mu$ l, parámetros que trataron de corregirse con plasma fresco, concentrados eritrocitarios y plaquetarios, sin observar respuesta clínica.

Aun cuando no se excluyó la probabilidad de que la fuente de la hemorragia fuese la dehiscencia de la cardiografía, el cirujano de trauma, en conjunto con los Servicios de Medicina Crítica y Hematología, consideró como primera opción diagnóstica el sangrado coagulopático y decidió utilizar *pools* plaquetarios y factor VII-a recombinante en dosis única (90  $\mu$ g/kg en bolo [8.1 mg], o 2 viales de 4.8 mg para redondear la cantidad al siguiente vial, como se indica en la farmacopea). El resultado fue la caída abrupta del gasto por el tubo pleural izquierdo a 450 ml en la siguiente hora (figura 1), manteniendo en el resto del día un flujo medio de  $97 \pm 73$  ml/hora (rango 20 a 170, mediana-moda: 80) y disminución en los requerimientos de fluidos y productos sanguíneos (figura 2). El paciente evolucionó favorablemente en los siguientes días, con gasto decreciente por los tubos pleurales, principalmente por el izquierdo. La pared abdominal se afrontó de forma primaria diferida sin uso de prótesis y sin sangrado cavitario. Fue egresado de la Unidad de Cuidados Críticos al noveno día de estancia, estable hemodinámicamente y sin tubos pleurales, con reporte ecocardiográfico que señalaba normalidad estructural cardiaca. El seguimiento externo a la sexta semana no arrojó datos de sangrado torácico residual o persistente.

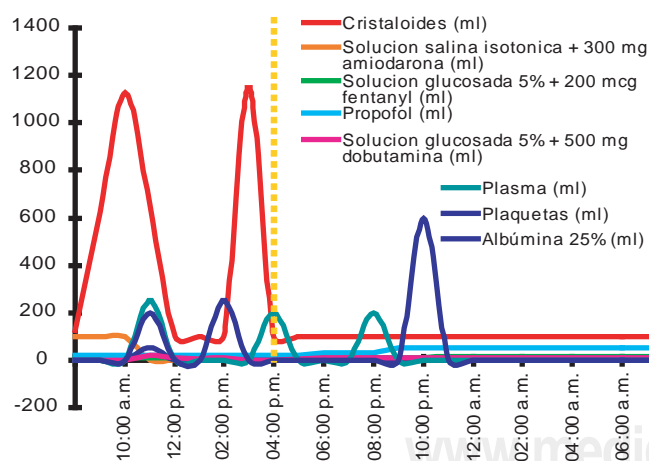


**Figura 1.** Gasto (en mililitros) de los tubos pleurales en las primeras 24 horas. La línea roja punteada señala el momento en el que el factor VII-a recombinante fue empleado (4:00 p. m.). Eje X = horario. Eje Y = gasto en mililitros.

## Discusión

Actualmente se sabe que la hemorragia no controlable es una de las principales causas de mortalidad perioperatoria en el paciente críticamente lesionado, así como en aquellos con sepsis y multitransfundidos, entidades que tienen como común denominador el daño microvascular caracterizado fisiopatológicamente por deficiente síntesis de trombina debido a disminución en el nivel de los factores I, V, VII, IX, XI y plaquetas, lo que resulta en la formación de un coágulo secundario friable y sensible a la fibrinólisis.<sup>14,15</sup> Carrillo Esper,<sup>15</sup> en una excelente revisión de la literatura, indicó que el proceso de coagulación se conceptúa no como un fenómeno humoral en el cual las proteínas solubles controlan los eventos fisiológicos considerando a las células sólo como proveedoras de residuos de fosfatidilserina que activan a los complejos procoagulantes, sino como un modelo celular que, rompiendo con el paradigma anterior, establece que la coagulación es regulada por la interacción del complejo conformado por los factores VII activado/tisular y las propiedades de la superficie celular plaquetaria y no por dos vías humorales distintas (extrínseca e intrínseca).

Un gran número de series históricas, clínicas y militares, han reportado los graves efectos que sobre el perfil de la coagulación del paciente lesionado ejerce la reanimación enérgica. Ledgerwood,<sup>14</sup> en una serie de 22 pacientes traumatizados con choque hemorrágico, determinó la cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación y actividad de agregación plaquetaria *in vitro* al momento de la intervención quirúrgica inicial y a las 5, 15, 36,



**Figura 2.** Necesidades de fluidos, derivados hemáticos y fármacos vasopresores (en mililitros), antes y después de la administración de factor VII-a recombinante. La línea amarilla punteada señala el momento en el que el factor VII-a recombinante fue empleado (4:00 p. m.).

Eje X = horario.

Eje Y = cantidades en mililitros.

84 horas y 26 días posoperatorios, para estimar el efecto de la reanimación sobre la hemostasia primaria (tapón plaquetario), hemostasia secundaria (coágulo de fibrina) y fibrinólisis. El autor encontró disminución significativa en la cuenta plaquetaria y prolongación del tiempo de trombina, protrombina y tromboplastina parcial debido a niveles reducidos de los factores I, V y VIII, principalmente en las 48 horas siguientes a la operación inicial.

Ledgerwood<sup>14</sup> también demostró disminución de la sobriedad plaquetaria por medio de incremento en los niveles de beta-tromboglobulina y factor-4 plaquetario, y la presencia de anomalías funcionales genuinas a nivel celular durante la reanimación, con prolongación del tiempo de sangrado consecutivo a reducción hasta de 58 % del rango normal de agregación plaquetaria estimulada por adenosin-difosfato y colágeno. Se determinó también la cantidad de productos de degradación de la fibrina, encontrando que la fibrinólisis no se afectó seriamente en los pacientes. Con estos parámetros demostró objetivamente que el efecto dilucional e inmunológico de la infusión masiva de fluidos y productos hemáticos, la consecuencia reológica del sangrado/anemia aguda y los efectos metabólicos deletéreos de la hipotermia y acidosis en la actividad y vitalidad celular, alteran la capacidad del paciente críticamente lesionado para lograr una hemostasia adecuada.

Con conocimiento de la teoría celular de la coagulación, Novoseven<sup>®</sup> se ha empleado con éxito en el manejo del sangrado microvascular en pacientes graves y como terapia del sangrado episódico en gran variedad de coagulopatías.<sup>2-6,15</sup> Como se mencionó, su acción consiste en la promoción local de la hemostasia en el sitio de lesión, sin inducir hipercoagulabilidad sistémica; esta inmediata acción local que se aprecia clínicamente en los 10 minutos siguientes a su administración sugiere que puede ser un valioso adyuvante para controlar la hemorragia coagulopática en trauma.<sup>2,15</sup> Múltiples estudios experimentales, casos aislados o anecdóticos y series clínicas limitadas, han intentado avalar el uso de este fármaco en los traumas.<sup>1-6,8-11</sup> Martinowitz,<sup>2</sup> en 2001 reportó el uso de factor VII-a recombinante en siete víctimas de trauma multitransfundidas por sangrado masivo, encontrando diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de productos sanguíneos, tiempo de protrombina y tromboplastina parcial y niveles séricos de factor VII, antes y después de la administración del fármaco. De la misma forma señaló una tasa de mortalidad de 43 % sin decesos debido a hemorragia continua o tromboembolismo. En la serie de Dutton<sup>8</sup> se administró factor VII-a recombinante a cinco pacientes traumatizados, determinando una diferencia notable en la necesidad de concentrados eritrocitarios y plasma en los periodos previo y posterior a la administración del fármaco; señaló también la ineficacia de factor VII-a recombinante para detener la hemorragia en 40 % de los casos (n = 2), víctimas de lesiones de alto índice de gravedad. Boffard,<sup>6</sup> con base en dos estudios paralelos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo que integraron una serie de 301 pacientes traumatizados, encontró que el factor VII-a re-

combinante disminuyó de forma drástica y estadísticamente significativa la necesidad de concentrados eritrocitarios y transfusión masiva en el grupo al cual se administró, cuando se comparó con el grupo de pacientes que recibieron placebo. En 2005, Martinowitz<sup>5</sup> reportó el uso de factor VII-a recombinante en 36 pacientes traumatizados y encontró diferencia con significancia estadística en la magnitud de la acidosis y del sangrado, así como en el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial antes y después de su administración. Por su parte, Barletta,<sup>12</sup> en una revisión de la literatura relativa al uso de factor VII-a recombinante, recabó los datos de 26 pacientes traumatizados, demostrando que el empleo del fármaco llevó a hemostasia satisfactoria a 77 % de los casos. Es notable que una encuesta reciente de datos no publicados por Martinowitz,<sup>2</sup> reveló complicaciones tromboembólicas sólo en cuatro de 5,522 pacientes tratados con factor VII-a recombinante entre 1996 y 2000.

Para efectos de la práctica médica basada en la evidencia, el Centro Médico Regional de Orlando<sup>13</sup> ha emitido las siguientes recomendaciones (todas nivel III):

1. Considerar el uso de factor VII-a recombinante sólo cuando el sangrado sea refractario a las modalidades de tratamiento convencional (control quirúrgico de la hemorragia, corrección de la hipotermia y de los parámetros de la coagulación).
2. Evitar el uso de factor VII-a recombinante en pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica (historia de tromboembolismo, aplastamiento, aterosclerosis avanzada, trauma cerebral) y en lesiones letales de alto índice de gravedad.
3. Para administrar factor VII-a recombinante se debe observar las medidas siguientes: a) asegurar una cuenta plaquetaria apropiada antes de la administración; b) administrar 90 µg/kg (redondeando la cantidad al vial completo) en un lapso de dos a cinco minutos. El factor VII-a recombinante (NovoSeven<sup>®</sup>) está disponible en viales de 1.2 mg (1,200 unidades) y 4.8 mg (4,800 unidades).

Sabemos que demostrar el efecto de un fármaco hemostático durante una hemorragia traumática mayor supone grandes dificultades para quien pretende hacerlo. De acuerdo con los niveles de evidencia y aun cuando los datos expuestos no ofrecen resultados concluyentes, establecimos una correlación temporal clara entre el uso de *pools* plaquetarios y el empleo de factor VII-a recombinante y la detención del sangrado torácico, por lo que consideramos que éstas fueron las intervenciones críticas para controlar el sangrado coagulopático.

La experiencia inicial obtenida en la institución con el empleo de factor VII-a recombinante merece toda la atención por

parte de nuestro Servicio de Cirugía del Trauma, y nos estimula a diseñar un estudio institucional prospectivo para justificar el uso de este adyuvante en el tratamiento de la hemorragia coagulopática por trauma.

## Referencias

1. García-Núñez LM, Padilla SR, Lever RCD, Cabello PR, Mendoza ALA, Gómez GMA. Sugerencias acerca de los objetivos finales en la resuscitación del paciente exsanguinado por trauma. *Trauma* 2006;9:12-20.
2. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-439.
3. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care* 2004;8(Suppl2):S57-S60.
4. Ho AMH, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 2005;190:479-484.
5. 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;3:640-648.
6. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PIT, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo controlled, double blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-18.
7. Asensio JA, Navarro SS, Forno W, Roldán G, et al. Penetrating cardiac injuries: a challenge. *Injury* 2001;32:533-543.
8. Dutton RP, Hess JR, Scalea TM. Recombinant factor VIIa for control of hemorrhage: early experience in critically ill patients. *J Clin Anesth* 2003;15:184-188.
9. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE, Stein M, et al. Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma* 2001;50:721-729.
10. Schreiber MA, Holcomb JB, Hedner U, Brundage S, et al. The effects of recombinant factor VIIa on noncoagulopathic pigs with grade V liver injuries. *J Am Coll Surg* 2003;196:691-697.
11. Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Zaias J, Hensley G, McLeod J, et al. Early injection of high-dose recombinant factor VIIa decreases blood loss and prolongs time from injury to death in experimental liver injury. *J Trauma* 2002;53:1053-1057.
12. Barletta JF, Ahrens CL, Tyburski JG, Wilson RF. A review of recombinant factor VII for refractory bleeding in nonhemophilic trauma patients. *J Trauma* 2005;58:646-651.
13. Orlando Medical Center. Factor VIIa (recombinant) (Novoseven<sup>®</sup>) in trauma. [serial on line] 2004 April [cited 2006 December 8];1(1):[6 screens]. Disponible en [http://www.surgicalcriticalcare.net/novoseven.pdf\\_protocols](http://www.surgicalcriticalcare.net/novoseven.pdf_protocols).
14. Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma* 2003;54:S68-S74.
15. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2004;18:17-23.