



# Experiencia de cinco años en el uso del rFVIIa en pacientes con sangrado en el Centro Médico ABC. Una alternativa terapéutica

Marcela Elizabeth Núñez Martínez,\* María del Rosario Sánchez Navarro,\* Pedro Álvarez Sánchez\*\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Desde los años 90 se descubrió y se introdujo en la práctica clínica el rFVIIa (factor VII activado recombinante) para el manejo de pacientes hemofílicos con inhibidores de la coagulación, obteniendo buenos resultados. Hasta el momento se ha descrito su empleo en reversión de anticoagulantes, cirugía y trauma, hepatopatía y trasplante hepático, hemorragia cerebral no traumática, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, con resultados favorables. **Objetivo:** Describir la experiencia de los primeros cinco años (2005 a 2009) en el Centro Médico ABC con el uso del rFVIIa en pacientes con hemorragia aguda. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Fueron incluidos los casos de pacientes que durante su estancia hospitalaria requirieron de la aplicación del rFVIIa además de la dosis administrada y los hemocomponentes recibidos. Se analizó diagnóstico, servicio clínico e indicación para la administración de rFVIIa, los tiempos de coagulación y fibrinógeno antes y después de la administración del rFVIIa. **Resultados:** Se incluyeron 55 pacientes adultos no hemofílicos con edad promedio de 60 años. Se sometieron a cirugía 47 enfermos. El servicio clínico que mostró mayor uso del rFVIIa fue el de Cirugía Cardiovascular. El 87.5% de los pacientes recibió más de 10 hemocomponentes. El motivo de alta en el 75% de los casos fue mejoría. Fallecieron 14 pacientes, siete por coagulación intravascular diseminada, tres por falla orgánica múltiple, dos por choque séptico, uno por choque cardiogénico y uno por trombosis mesentérica. Veintisiete pacientes presentaron coagulopatía antes de la aplicación del rFVIIa con tiempo de protrombina (TP) de 27.4 segundos y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) de 88.8 segundos; se corrigió en 20 pacientes con TP de 14.3 segundos y TTPa 37.5 segundos. **Conclusiones:** La terapia con rFVIIa no es de primera línea en pacientes no hemofílicos con hemorragia aguda y siempre debe emplearse como terapia coadyuvante, bajo condiciones de estricta monitorización de pruebas de coagulación *in vitro*. Una guía basada en evidencia disponible puede servir para sostener el adecuado empleo del rFVIIa y disminuir sustancialmente el abuso y los costos.

**Palabras clave:** rFVIIa, factor VII activado recombinante, hemocomponentes, anticoagulación.

## ABSTRACT

**Background:** The use of rFVII (recombinant activated factor VII) was discovered and introduced since the 1990's for the management of hemophiliac patients with coagulation inhibitors with good results. So far, its use has been described in reversal of anticoagulation, surgery and trauma, liver disease and liver transplantation, non-traumatic brain hemorrhage, thrombocytopenia, and platelet dysfunction showing favorable results. **Objective:** To describe the first five years of experience at the ABC Medical Center with the use of rFVII in patients with acute bleeding. **Material and methods:** We performed a retrospective, descriptive, observational study from January 1, 2005 through March 31, 2009 in the ABC Medical Center. The study included information from the Blood Bank records of patients that required the application of rFVII during their hospital stay, in addition to the dose administered and blood components received. Diagnosis, clinical service and indication for the administration of rFVII, clotting time and fibrinogen before and after the application of rFVII were studied. **Results:** We included 55 adult non-hemophiliac patients who had rFVII administered. Average age of the patients was 60 years for both genders. Forty-seven patients underwent surgery, clinical service showed increased use of rFVII in patients that underwent cardiovascular surgery. 87.5% of patients received more than 10 blood components. Improvement was the reason for 75% of the patients being discharged from the hospital. Fourteen patients died, seven due to disseminated vascular coagulation, three from multiple organ failure, two of septic shock, one from cardiogenic shock, and one from mesenteric thrombosis. Coagulopathy was observed in 20 patients with 27.4 PT (prothrombin time) and aPTP (activated partial thromboplastin) of 88.8 seconds. The application of rFVII was corrected in 20 patients with 14.3 PT and aPTP of 37.5 seconds. **Conclusions:** rFVII therapy is not first-line in non-hemophiliac patients with acute bleeding and should always be used as adjunct therapy under strict monitoring conditions of coagulation tests *in vitro*. A guide based on available evidence can serve to sustain the proper use of adjuvant rFVII therapy, substantially diminish abuse and reduce costs.

**Key words:** rFVIIa, recombinant activated factor VII, blood components, anticoagulation.

\* Departamento de Patología Clínica, Centro Médico ABC.

\*\* Banco de Sangre, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 18/11/2010. Aceptado: 09/01/2011.

Correspondencia: Dra. Marcela Elizabeth Núñez Martínez

Centro Médico ABC. Departamento de Patología Clínica

Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

Tel. (55) 5230-8000 ext. 8920, 8921. E-mail: me80nm@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El rFVIIa (factor VII activado recombinante) es un análogo sintético del factor VII plasmático con una estructura y actividad similar. Se desarrolló en los años 80 en Dinamarca, pero fue hasta 1996 que se aprobó el uso clínico en Europa y en 1999 la FDA autorizó su uso en humanos.<sup>1</sup> El inicio de su acción es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos. Su vida media es de 1.3 a 3.2 horas.<sup>2</sup>

Su aplicación clínica inicial fue en pacientes hemofílicos o con inhibidores a los factores de coagulación VIII o IX, pacientes con hemofilia adquirida, deficiencia congénita del factor VII, pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusión de plaquetas.<sup>3</sup> Se observó que en hemorragias no controlables su eficacia es buena, puesto que ésta es una causa importante de mortalidad, principalmente en pacientes con trauma, machacamiento tisular, cirugía ortopédica, trasplante hepático, neurocirugía y cirugía cardiaca, sepsis, síndrome de transfusión masiva y en aquellos que requieren grandes cantidades de cristaloides y coloides durante la reanimación, entidades que tienen en común denominador sangrado microvascular<sup>4</sup> que se caracteriza fisiológicamente por una deficiente producción de trombina secundaria o disminución en los niveles de FV, FVII, FIX, FXI, fibrinógeno y plaquetas que resulta en la formación de coágulo friable y muy sensible al efecto de la fibrinólisis.<sup>5,6</sup>

En el modelo celular de la hemostasia descrito en la década de los 90 se describe cuál es la función del FVIIa.<sup>7</sup> Este modelo establece que la coagulación es regulada por la interacción del complejo FVIIa-FT y las propiedades de la superficie celular; y no por dos vías humorales distintas.

A través de este modelo se enfatiza el papel que tienen los receptores específicos para factores de coagulación, sobre todo en la plaqueta y en la célula endotelial que tienen un contenido similar de fosfatidilserina.<sup>7-9</sup>

De acuerdo con esta teoría, la coagulación es un proceso que ocurre en tres fases que se sobreponen una a otra. La primera fase se llama iniciación y está dada por el estímulo procoagulante, lo que trae como consecuencia la expresión del factor tisular, que en

condiciones fisiológicas no se encuentra expuesto en el flujo sanguíneo; al momento de presentarse la lesión endotelial, este factor tisular entra en contacto con el FVII formando el complejo FVIIa/FT trayendo como consecuencia la generación de trombina a través de la activación del FX. La trombina generada inicia la amplificación de la coagulación, activando a los factores V, VIII y X. Esto permite la iniciación de la fase de amplificación donde se activan las plaquetas y expresan en su superficie fosfolípidos de cargas negativas, como la fosfatidilserina, que sirven como template para la activación del FX y, con esto, mayor síntesis de trombina. Por último viene la fase de propagación donde los factores activados junto con sus cofactores a nivel de la superficie plaquetaria amplifican de manera exponencial la generación de trombina que trae como consecuencia la activación de fibrinógeno y polimerización de fibrina.<sup>10-16</sup>

La administración de una dosis de rFVIIa produce un enorme incremento en la concentración de FVIIa, comparado con la situación fisiológica, llevando a una mayor y más rápida producción de trombina.<sup>17,18</sup>

Las dosis del rFVIIa van de 40 a 300 µg/kg; sin embargo, la recomendada por la FDA en el paciente grave con hemorragia microvascular es de 80 a 100 µg/kg en bolo, con una segunda dosis a los 20 minutos en caso de no haber obtenido un control hemostático satisfactorio.<sup>16-20</sup>

Las complicaciones reportadas son de tipo trombótico. Debe de usarse con precauciones en enfermos con sepsis, ya que en este tipo de pacientes hay mayor expresión de FT y, por lo tanto, el riesgo de trombosis es mayor. Por otro lado, no está indicado en pacientes que cursan con coagulación intravascular diseminada.<sup>21-24</sup>

El objetivo de este estudio es describir la experiencia y evaluar la eficacia del rFVIIa como una alternativa terapéutica en pacientes no hemofílicos que cursaron con sangrados por diferentes etiologías, en los primeros cinco años de uso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal de pacientes que recibieron rFVIIa (NovoSeven®) durante su hospitalización en el Centro Mé-

dico ABC en el periodo del 1 de enero de 2005 al 31 de marzo de 2009.

Se incluyen al estudio pacientes adultos no hemofílicos que durante su estancia hospitalaria requirieron aplicación de rFVIIa. Se excluyen aquellos casos que en la revisión del expediente no contaban con la información objeto de estudio.

De los archivos del banco de sangre se identificaron los pacientes a quienes se administró rFVIIa, la dosis administrada y el número de hemocomponentes transfundidos.

Las presentaciones de NovoSeven® que maneja el hospital son frascos de 1.2 y 4.8 mg, lo que significa 60,000 UI y 240,000 UI de FVIIa recombinante, respectivamente. Una unidad transfusional se definió como un producto sanguíneo obtenido de un donador único: concentrado eritrocitario, plasma fresco congelado y aféresis de plaquetas.

**Cuadro I.** Servicio clínico y uso de rFVIIa (factor VII activado recombinante).

Servicio	%
Cirugía Cardiovascular	29
Cirugía General	25
Neurocirugía	18
Ginecología y Obstetricia	9
Traumatología	4
Oncohematología	4
Otros	11

**Cuadro II.** Características generales de los pacientes a quienes se administró rFVIIa (factor VII activado recombinante).

Servicio clínico	Pacientes n	Hemocomponentes por paciente promedio (rango)	Dosis de rFVIIa mg promedio (rango)	Días de estancia hospitalaria promedio	Mortalidad	
					n	%
Cirugía Cardiovascular	16	14 (3-42)	6 (2.4-15.1)	11	2	8.7
Neurocirugía	10	8 (4-23)	6 (1.2-18)	8	2	20.0
Traumatología	2	23 (23)	7.2 y 10.8	6	0	0.0
Ginecología y Obstetricia	5	14 (6-28)	4.8 (1.2-9.6)	6	1	20.0
Cirugía General	14	17 (6-32)	6 (1.2-12)	14	5	35.7
No quirúrgicos	8	16 (7-28)	4.8 (1.2-23.6)	22	4	50.0

Del expediente clínico se obtuvieron variables como: género, edad, diagnóstico, servicio clínico e indicación para la administración de rFVIIa; del laboratorio clínico: tiempos de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado) y fibrinógeno.

Coagulopatía se define ante la presencia de uno o más de los siguientes estudios de laboratorio: tiempo de protrombina (TP) > 15 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) > 45 segundos y fibrinógeno < 100 mg/dL.<sup>25</sup>

El registro de la información se realizó en una base de datos en Microsoft Office Excel creada para este estudio. El análisis estadístico se realizó utilizando estadística descriptiva. Se analizó la dosis administrada de rFVIIa, el número de hemocomponentes transfundidos, la presencia de coagulopatía previa a la administración de rFVIIa y la corrección de la misma posterior a la administración. Se compara la dosis administrada con la información obtenida de la literatura y el pronóstico de los pacientes: alta por mejoría o muerte.

## RESULTADOS

Se analizaron 55 pacientes adultos no hemofílicos, 38 hombres (69.1%) y 17 mujeres (30.9%), relación 2.1:1; con edad promedio de 60 años para ambos géneros.

El Servicio que mostró mayor consumo de rFVIIa fue el de Cirugía Cardiovascular, seguido por Cirugía General y por Neurocirugía (*Cuadro I*).

La frecuencia en el uso del rFVIIa fue un paciente en el año 2005, 18 en el 2006, 21 en el 2007, 14 en el 2008 y uno en el 2009.

El 87.5% de los pacientes recibió más de 10 unidades transfusionales (UT) (rango: 3 a 44 UT).

El Servicio de Traumatología y Ortopedia fue el que utilizó mayor dosis de rFVIIa en dos pacientes con 7.2 y 10.8 mg (*Cuadro II*).

El motivo de alta en el 75% de los pacientes fue mejoría. Fallecieron 14, con tasa de letalidad de 25.4%, siete de coagulación intravascular diseminada, tres de falla orgánica múltiple, dos de choque séptico, uno de choque cardiogénico y uno por trombosis mesentérica. La mortalidad temprana en las primeras 24 horas ocurrió en cuatro pacientes.

Previo a la administración del rFVIIa, 27 enfermos presentaron coagulopatía, con TP promedio de  $27.4 \pm 13.3$  segundos (rango: 20-76) y TTPa de  $88.8 \pm 47.67$  segundos (rango: 58-250); sólo en un paciente el equipo no detectó coágulo después de 250 segundos.

Posterior a la aplicación del rFVIIa, la coagulopatía se corrigió en 20 pacientes con TP de  $14.3 \pm 2.3$  segundos (10-18 segundos) y TTPa de  $37.5 \pm 12$  segundos (24-57 segundos).

## DISCUSIÓN

La mortalidad se presentó en 14 casos, lo que representa una letalidad del 25.4%; de esos sujetos cuatro (36%) fallecieron en las primeras 24 horas. Esta cifra de mortalidad es superior a la reportada por Spinella y colaboradores en un estudio de 124 pacientes con trauma severo, de los cuales 49 recibieron rFVIIa; la mortalidad fue del 14% en las primeras 24 horas y del 31% a 30 días, esta última superior a la de nuestra serie. Sin embargo, Dúchense y colaboradores realizaron una búsqueda de todos los trabajos publicados entre 1995 y 2008 en pacientes con trauma y administración de rFVIIa, incluyeron 19 estudios a su análisis y sólo identificaron un trabajo con evidencia clase I (Boffard y asociados, 2005) que reportó que no existen diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad o en la presencia de eventos trombóticos en los pacientes que reciben rFVIIa

*versus* los que no lo recibieron; en nuestra serie, sólo un (1.8%) paciente presentó trombosis.

La dosis total promedio administrada de rFVIIa a estos pacientes fue de 5,000 µg, superior a la dosis sugerida por la FDA; sin embargo, hubo siete pacientes a los que únicamente se les administró una dosis de 1.2 mg. Romagnoli y colaboradores reportan resultados satisfactorios en la reducción de sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con sangrado intratable a pesar de seguir un protocolo de transfusión, con dosis única de 1.2 mg. En otro estudio, Karkouti y asociados examinaron a 51 pacientes con cirugía cardiaca y pérdida de sangre intratable, a los que se les administró una dosis de rFVIIa de 2.4 a 4.8 mg; estos pacientes mostraron decremento del sangrado y del uso de hemocomponentes alogénicos en comparación a sus controles. Nosotros desconocemos el impacto sobre la reducción del sangrado, ya que no contamos con esa información; sin embargo, de acuerdo con los estudios de laboratorio, ninguno de los pacientes que recibieron entre 1.2 a 4.8 mg de rFVIIa presentó datos de coagulopatía.

La gran variabilidad en el número de hemocomponentes transfundidos y de las dosis administradas de rFVIIa, indica que no se siguió un protocolo de terapia transfusional y solamente se suplieron las necesidades del paciente con base en la respuesta clínica.

Es necesario seguir un protocolo de terapia transfusional y, de esta manera, establecer un protocolo de administración de rFVIIa con base en la respuesta clínica del paciente y de los estudios de hemostasia del laboratorio para poder ofrecer una mejor terapia y reducir la exposición a hemocomponentes alogénicos, los riesgos asociados a los mismos y los costos de manera sustancial.

Este estudio tiene varias limitaciones: no cuenta con un grupo control, no se siguió un protocolo de terapia transfusional y tampoco de la administración del rFVIIa; sin embargo, con base en esta experiencia se puede desarrollar un estudio prospectivo aleatorizado, donde se controlen todas las variables, se siga un protocolo de administración de rFVIIa y así contar con una guía basada en evidencia disponible para sostener el adecuado empleo de la terapia coadyuvante del rFVIIa y disminuir sustancialmente el abuso y los costos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 107-111.
2. Erhardtse E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 385-339.
3. O'Neil P, Bluth M, Gloster E et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002; 52: 400-405.
4. Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Zaias J et al. Early injection of high-dose recombinant factor VIIa Decreased blood loss and prolongs time from injury to death in experimental liver injury. *J Trauma* 2002; 1053-1057.
5. O'Neil P, Bluth M, Gloster E et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002; 52: 400-405.
6. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Hoffman M, Monroe D. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model of hemostasis. *Dis Month* 2003; 49: 178-182.
7. Hoffman M, Monroe D. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model of hemostasis. *Dis Month* 2003; 49: 178-182.
8. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol* 1994; 88: 364-371.
9. Wolberg AS, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Tissue factor of-encrytion: Ionophore treatment induces changes in tissue factor activity by phosphatidyl serine-dependent and -independent mechanisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 10: 201-210.
10. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is dependent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-547.
11. Ten Cate H, Bauer K, Levi M. The action of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa *in vivo* is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993; 92: 1207-1212.
12. Roberts HR. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001; 38: 48-50.
13. Butenas S, Branda RF, Paradis SG et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 2002; 99: 923-930.
14. Butenas S, Branda RF, Van't Veer C et al. Platelets and phospholipids in tissue factor-initiated thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 660-667.
15. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn et al. The coagulant-active phospholipid content is a major determinant of *in vivo* thrombogenicity of prothrombin complex (Factor IX) concentrates in rabbits. *Blood* 1982; 59: 401-407.
16. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn et al. Stroma free human platelet lysates potentiate the *in vivo* thrombogenicity of factor Xa by the provision of coagulant-active phospholipid. *Br J Haematol* 1982; 51: 457-468.
17. Abbas A, Yalcin S, Serdaroglu H et al. Prophylaxis with recombinant activated factor VII (rFVIIa) for minimally invasive surgery in a patient with congenital factor VII deficiency: A case report with a single low dose of rFVIIa. *Fibrinolysis* 2008; 19: 693-695.
18. Hsia C, Chin Yee I, Mc Alister V. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia. *Ann Surg* 2008; 248: 61-68.
19. Hedner U. Recombinant factor VIIa (novoseven) as a hemostatic agent. *Dis A Month* 2003; 49: 162-169.
20. Glazer S, Hedner U, Falch JF. Clinical update on the use of recombinant factor VII. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386: 163-174.
21. Robinson KL, Savoia H, Street AM. Thrombotic complications in two patients receiving NovoSeven. *Hemophilia* 2000; 6: 349.
22. Anonymous. Worldwide reports of thrombotic events since 1988, updated through November 3, 2000. 2000. Data on file-Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark.
23. Aledort LM. rFVIIa-its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000; 8: 522-523.
24. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: Focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: S115-S118.
25. Vaslef SN, Knudsen NW, Neligan PJ, Sebastian MW. Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma patients. *J Trauma* 2002; 53: 291-296.
26. Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-Cl Group. *Hemophilia* 1998; 4: 564-567.