

Factor VII recombinante activado en pacientes no hemofílicos con hemorragia aguda grave en la Unidad de Terapia Intensiva

Raúl Carrillo-Esper,^{a*} Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,^b Sandra Elizondo-Argueta,^b
Porfirio Visoso-Palacios^b y Jorge Raúl Carrillo-Córdova^b

^aAcademia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. México D. F., México

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de abril de 2006

Aceptado: 12 de mayo de 2006

RESUMEN

Antecedentes. En el enfermo grave, la hemorragia crítica aguda refractaria al manejo convencional es una complicación frecuente de etiología multifactorial con alta morbilidad y mortalidad. El factor VII recombinante activado (FVIIra) es una nueva alternativa terapéutica en estos casos.

Objetivo. Presentar el análisis descriptivo en pacientes no hemofílicos con hemorragia grave tratados con FVIIra.

Material y métodos. Diez pacientes no hemofílicos con hemorragia grave, cinco hombres y cinco mujeres, edad entre 18 y 74 años, tratados con FVIIra. Se aplicó una prueba de *t* para el análisis estadístico. Se consideró una *p* < 0.001 como significativa.

Resultados. Despues de la administración del FVIIra se controló la hemorragia y disminuyó el uso de hemoderivados en los diez pacientes tratados (*p* < 0.001). Los tiempos de coagulación, concentraciones de fibrinógeno, cuenta plaquetaria y parámetros de perfusión tisular mejoraron significativamente después de la aplicación del FVIIra (*p* < 0.001).

Conclusiones. El FVIIra es una alternativa terapéutica útil en enfermos graves que cursan con hemorragia crítica aguda no controlada con el manejo convencional.

Palabras clave:
Factor VII recombinante activado, hemorragia aguda, modelo celular de la coagulación

SUMMARY

Background. Severe hemorrhage is a frequent complication with multiple etiologies and high morbi-mortality observed among critically ill patients. Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) constitutes a new therapeutic alternative.

Objective. Analyze the evolution in a non-hemophiliac patient group with severe hemorrhage treated with rFVIIa.

Material and Methods. Ten non-hemophiliac patients with severe hemorrhage, five men and five women between 18 and 74 years, were included and treated with rFVIIa. We used a *t* test for statistic analyses. Significance was set at *p* < 0.001.

Results. Among patients treated with rFVIIa, hemorrhage was controlled and the use of blood products was significantly diminished (*p* < 0.001). Coagulation tests, fibrinogen levels, platelet count and perfusion parameters increased significantly (*p* < 0.001).

Conclusions. rFVIIa is a therapeutic alternative for the treatment of severe hemorrhage not controlled by conventional management.

Key words:

Recombinant Factor VIIa, severe hemorrhage, coagulation cell model

Introducción

La hemorragia no controlada de diversa etiología (trauma postoperatorio, cirugía cardiovascular, trasplante hepático, cerebral, sobreanticoagulación, etc.) en los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) tiene elevada morbilidad y mortalidad y es una de las principales indicaciones para el uso de hemoderivados en altas cantidades. Con el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la hemorragia (aprotinina, desmopresina, ácido epsi-

lon aminocapróico) se han logrado disminuir las complicaciones y el uso de hemoderivados, pero sólo en subgrupos específicos de pacientes. Con el desarrollo del nuevo modelo celular de coagulación, se ha dado respuesta a una serie de interrogantes que se tenían en relación con los mecanismos de coagulación basados en el modelo tradicional (vías extrínseca, intrínseca); esto ha llevado a la introducción de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a los mecanismos primarios de activación como la interacción entre plaquetas, factor tisular y factor VII.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas. Vialidad de la Barranca s/n Col. Villa de Palmas, Huixquilucan, Edo. de México, México. Tel.: (55) 5246-5156. Correo electrónico sencocapcmamail@medinet.net.mx

De éstos, el que está revolucionando el tratamiento de los pacientes con hemorragia grave es el FVIIra^{1,2} indicado para el tratamiento de pacientes hemofílicos con o sin inhibidores que son sometidos a cirugía o que presentan hemorragia aguda. Sin embargo, recientemente se ha incluido en el armamentario terapéutico para el manejo de otras entidades no asociadas a hemofilia que cursan con hemorragia grave como trauma, intoxicación por anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K), trombocitopenia, enfermedad plaquetaria hereditaria (Tromboastenia de Glazman y Síndrome de Bernard Soulier), enfermedad plaquetaria adquirida (uremia, antiagregantes plaquetarios), insuficiencia hepática, hemorragia postoperatoria, hemorragia del sistema nervioso central, síndrome de HELLP y transplante hepático.^{3,5}

El objetivo de este trabajo es presentar el análisis descriptivo de 10 pacientes no hemofílicos con hemorragia grave, tratados con FVIIra en la UTI del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX y revisar la literatura relacionada con el modelo celular de la coagulación y el uso clínico del FVIIra basado en la evidencia científica.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 10 pacientes no hemofílicos con hemorragia grave, cinco hombres y cinco mujeres de entre 18 y 74 años de edad (promedio de 44.4 años), que ingresaron a la UTI, entre septiembre del 2004 y junio del 2005, a quienes se les trató con FVIIra (Cuadro I).

Primer paciente, 54 años, ingresó a UTI por sepsis severa de origen abdominal, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA). A su ingreso fue tratado con proteína C activada sin complicaciones secundarias. Requirió ocho lavados quirúrgicos de cavidad abdominal. En el último de ellos desarrolló hemorragia microvascular, choque hipovolémico y deterioro hemodinámico grave. A pesar del uso de hemoderivados la hemorragia fue persistente, con trombo-

citopenia menor de 30 ml, tiempos de coagulación prolongados y fibrinógeno por debajo de 200 mg/dL. Recibió dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

Segunda paciente, 22 años, ingresó a UTI posterior a cesárea, indicada por preeclampsia severa, durante sus primeras horas de estancia desarrolló hemorragia transvaginal severa y coagulopatía de consumo, se realizó histerectomía de urgencia.

En el postoperatorio inmediato continuó con hemorragia moderada, desarrolló choque hipovolémico e inestabilidad hemodinámica. Recibió dosis de 90 mcg/kg de FVIIra.

Tercer paciente, 74 años, diabético, ingresó a la UTI posterior a reparación de funduplicatura tipo Nissen, complicada con perforación esofágica, hemorragia grave y choque hipovolémico. Recibió dosis de 90 mcg/kg de FVIIra.

Cuarto paciente, 74 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, en tratamiento prolongado con aspirina 100 mg por día. Ingresó a UTI después del drenaje de hematoma epidural y subdural agudos, los dos por traumatismo craneal y encefálico, asociados a hemorragia subaracnoides. En el postoperatorio persistió hemorragia en sitio quirúrgico. Recibió una primera dosis de 60 mcg/kg de FVIIra, sin corrección de los tiempos de coagulación pero con menor deterioro neurológico. Posterior a drenaje de hematoma recidivante recibió segunda dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

Quinto paciente, 34 años, fue sometido a laminectomía lumbar, con fijación y colocación de clavos transpediculares, durante el procedimiento presentó hemorragia grave, choque hipovolémico y deterioro hemodinámico. Recibió dosis de 90 mcg/kg de FVIIra.

Sexta paciente, 35 años, ingresó a UTI con el diagnóstico de peritonitis secundaria, posterior a perforación de colon sigmoide y fístula enterocutánea. Se realizó laparotomía exploradora por hemorragia en sitio quirúrgico, encontrando hemoperitoneo y desgarro hepático. Recibió dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

Séptima paciente, 34 años, ingresó a la unidad con el diagnóstico de síndrome de Lyell posterior a la ingesta de

Cuadro I. Características Demográficas de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Indicación	Dosis
1	54	M	Hemorragia Postoperatoria	60 µg/Kg
2	22	F	Hemorragia Postoperatoria	90 µg/Kg
3	74	M	Hemorragia Postoperatoria	90 µg/Kg
4	74	M	Hemorragia intracerebral	60 µg/Kg 60 µg/Kg
5	34	M	Hemorragia Postoperatoria	60 µg/Kg
6	35	F	Hemorragia Postoperatoria	60 µg/Kg
7	34	F	Síndrome de Lyell.	60 µg/Kg
8	18	F	Hemorragia alveolar por neumonitis lúpica	100 µg/Kg 100 µg/Kg
9	49	F	Síndrome de Lyell	60 µg/Kg
10	50	M	Hemorragia intracerebral Sobreanticoagulación	100 µg/Kg

fenobarbital. Desarrolló respuesta inflamatoria y coagulopatía dilucional con hemorragia en sitios de punción y mucosa oral. Recibió una sola dosis de FVIIra de 60 mcg/kg.

Octava paciente, 18 años, ingresó a la unidad con diagnóstico de hemorragia pulmonar masiva, secundaria a neumonitis lúpica. Requirió una primera dosis de FVIIra de 100 mcg/kg. Evolucionó de manera satisfactoria y se inició tratamiento inmunosupresor. Seis horas después presentó hemorragia masiva que evolucionó a choque hipovolémico. Se realizó angiografía y fibrobroncoscopia encontrando hemorragia masiva de ambos pulmones. Recibe nueva dosis de 100 mcg/kg de FVIIra.

Novena paciente, 49 años, ingresó a la unidad con diagnóstico de síndrome de Lyell secundario a ingestión de fenobarbital y ácido valpróico. Durante su estancia desarrolló sepsis y coagulopatía con sangrado cutáneo y de mucosas. Recibió dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

Décimo paciente, 50 años, ingresó a la unidad con diagnóstico de hemorragia intracerebral secundaria a sobreanticoagulación, hemorragia en sitios de punción y hematoma femoral alrededor de introductor arterial. Recibió dosis de 100 mcg/kg de FVIIra.

Análisis estadístico

Se calcularon los promedios y desviación estándar de las variables estudiadas.^{6,7} Se aplicó prueba de *t* para el análisis estadístico y descriptivo del total de hemoderivados usados antes y después de la aplicación del FVIIra, la modificación de los tiempos de coagulación monitorizados por Tiempo parcial de Tromboplastina activada (TpTa), tiempo de protrombina (Tp), niveles de fibrinógeno, conteo plaquetario, hemoglobina y pH sanguíneo. La significancia estadística se alcanzó con $p < 0.001$.

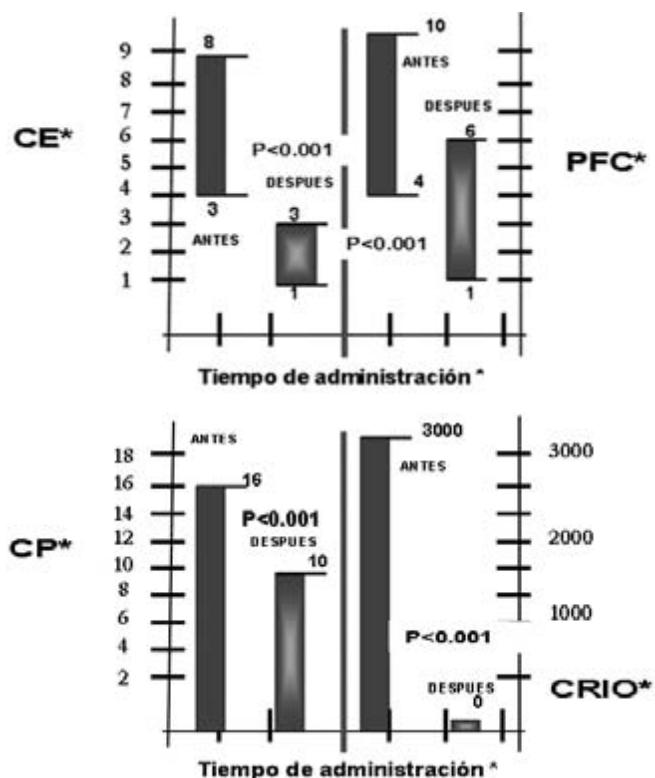
Resultados

En todos los pacientes el uso de hemoderivados se sometió al juicio clínico del médico tratante, basados en el estado hemodinámico, estudios de laboratorio (hemoglobina y hematocrito) y de acuerdo con los parámetros de coagulación determinados por laboratorio, (tiempos de coagulación y conteo plaquetario).

La reanimación al ingreso a la UTI se realizó de acuerdo con el protocolo de reanimación dirigida por metas.^{8,9}

Sólo dos pacientes tratados recibieron dos tomas de FVIIra. Uno de ellos (el 4), recibió una segunda dosis de 60 mcg/kg, este a pesar de haber sido sometido a craniectomía para drenaje de hematoma parenquimatoso, desarrolló un nuevo hematoma epidural ipsilateral, hemorragia de sitio quirúrgico e inestabilidad hemodinámica, a pesar de que los tiempos de coagulación mejoraron discretamente y el conteo plaquetario mejoró después de la primera dosis. Posterior al segundo procedimiento quirúrgico se aplicó la segunda dosis de FVIIra, con lo cual la hemorragia fue controlada.

La paciente 8 recibió la segunda dosis de FVIIra por recidiva de hemorragia alveolar masiva, en el estudio clínico y paraclínico reunió criterios para ser clasificada como portadora de Lupus Eritematoso Sistémico, (pleuritis, insufi-



CP: Concentrados plaquetarios; CRIOP: Crioprecipitados.
CE: Concentrados eritrocitarios; PFC: Plasma fresco congelado.

*24 Horas antes y después de la administración de FVIIa.

Figura 1. Uso de hemoderivados antes y después del uso de FVIIa.

ciencia renal, convulsiones y anticuerpos anticardiolipina positivos), por lo que se inició la terapia inmunosupresora con 1 g de metilprednisolona por día, por tres días y posteriormente 1 g de ciclofosfamida. Seis horas después de lograr el control hemodinámico y de la hemorragia presentó nuevamente hemorragia pulmonar masiva, colapso pulmonar, SIRA e inestabilidad hemodinámica, indicación por la que se administró el segundo bolo de FVIIra de 100 mcg/kg.

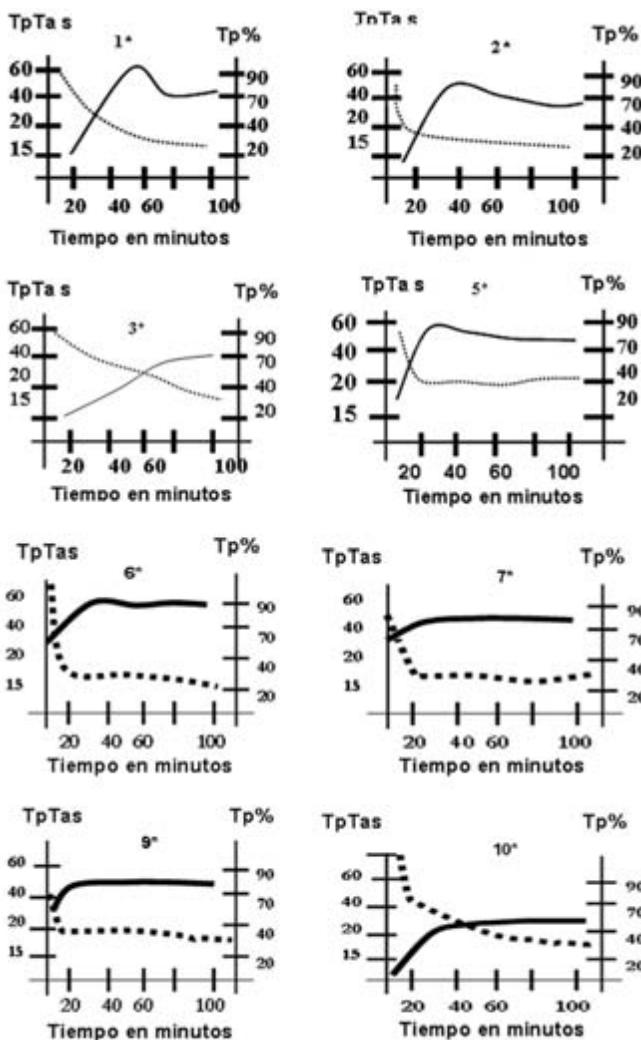
Uso de hemoderivados

El uso de hemoderivados se redujo de manera significativa en todos los pacientes durante su estancia en la UTI (Figura 1).

Parámetros hematológicos

La mejoría en el estado hemodinámico y el menor uso de hemoderivados se reflejó en el incremento de los niveles de fibrinógeno, hemoglobina y conteo plaquetario.

En pacientes que respondieron a la primera dosis de FVIIra, además de disminuir la intensidad o de controlar la hemorragia, los tiempos de coagulación mejoraron hasta parámetros normales o dentro de límites hemostáticos, lo que se presentó en los primeros 20 minutos después de la administración de FVIIra.

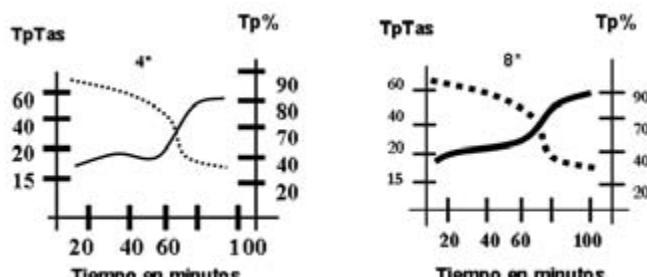


*Número de pacientes

TpTas: Tiempo de tromboplastina parcial activado en segundos

Tp: Tiempo de protombina

Figura 2. Comportamiento de los tiempos de coagulación de los pacientes que recibieron una dosis de FVIIra.



*Número de pacientes

TpTas: Tiempo de tromboplastina parcial activado en segundos

Tp: Tiempo de protombina

Figura 3. Comportamiento de los tiempos de coagulación de los pacientes que recibieron dos dosis de FVIIra.

El promedio del TpTa antes de la administración de FVIIra fue de 64.2 segundos, Desviación Estándar (DE) ± 22.07 , mientras que después fue de 33.5 segundos, con DE ± 13.7 , ($p < 0.001$).

En quienes recibieron dos aplicaciones de FVIIra, después de la segunda, el TpTa en promedio fue de 28.3 segundos DE ± 2.8 , ($p < 0.003$).

El comportamiento del Tp en porcentaje también se modificó, el promedio de actividad antes de la administración del FVIIra fue de 27.30 %, DE ± 18.6 mientras que después fue de 69%, DE ± 21.8 ($p < 0.001$).

En los pacientes que recibieron dos tomas de FVIIra el porcentaje de actividad después de la segunda administración de FVIIra fue de 80% DE ± 10.0 ($p < 0.005$) (Figuras 2 y 3).

En los pacientes a los que se aplicó una dosis de FVIIra el promedio de fibrinógeno posterior a la administración de FVIIra fue de 214 mg/dL DE ± 120.5 , comparado con el inicial de 152 mg/dL ($p < 0.001$), pero cuando fueron dos el promedio de fibrinógeno después de la segunda fue de 193 mg/dL DE +/- 25.23, ($p < 0.006$).

El conteo plaquetario antes de la aplicación de una dosis de FVIIra fue en promedio de 76 mil/mL DE ± 30073.98 , pero posterior a la administración fue de 97 mil/mL DE ± 42373.99 ($p < 0.001$).

En pacientes que recibieron dos tomas el promedio del conteo plaquetario después de la segunda fue de 73 mil/mL DE ± 20816.66 ($p < 0.026$).

La mejoría en hemoglobina posterior a la administración de FVIIra fue semejante en todos los pacientes, fenómeno que se ha reportado en la mayoría de los análisis descriptivos de estos grupos (Figura 4).¹⁻⁵

Parámetros indirectos de perfusión tisular

Los parámetros indirectos de perfusión tisular como el pH mejoraron, el promedio de pH sanguíneo antes de la administración de FVIIra fue de 7.17, DE ± 0.12 , posteriormente fue de 7.33 DE ± 0.040 , ($p < 0.001$). En los pacientes que recibieron dos tomas de FVIIra fue de 7.736, DE ± 0.041 , ($p < 0.001$).

Complicaciones

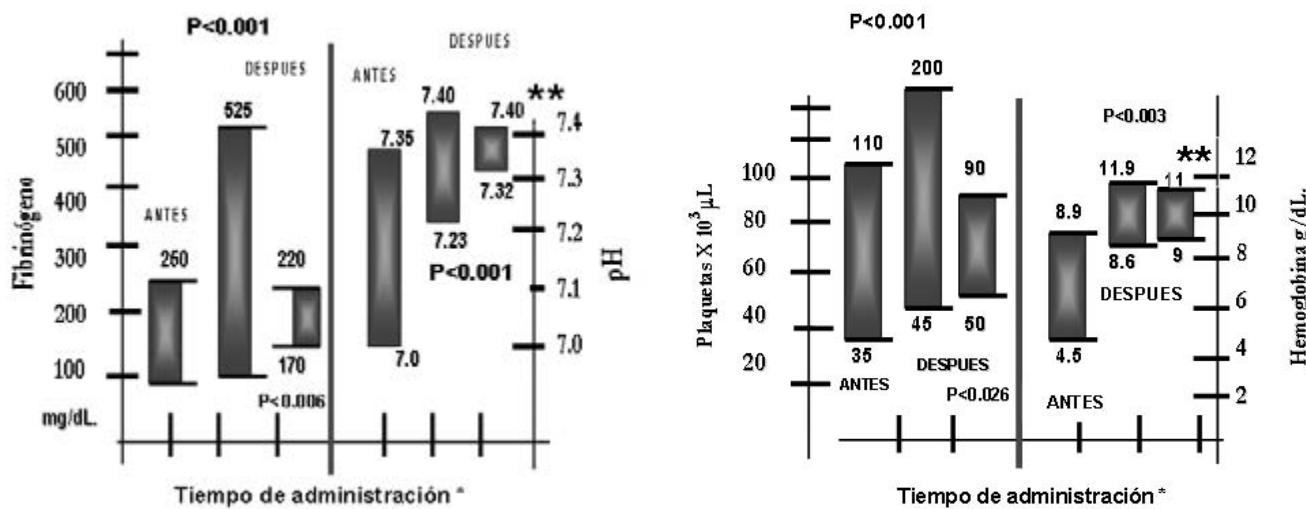
No se presentó ninguna complicación trombótica en los pacientes.

Días de estancia

El promedio de días de estancia de los pacientes que recibieron una sola dosis de FVIIra fue de 15.8 días/paciente, DE ± 13.5 , ($p = 0.018$), el de los que recibieron dos tomas fue de 11.0 día/paciente, con mínimo de 6 días y máximo de 14 ($p = 0.024$). Sólo 4 pacientes consiguieron una estancia de menos de 7 días en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Discusión

Mikhail demostró que los efectos deletéreos de la triada de hipotermia, acidosis y coagulopatía en el paciente politrau-



*24 Horas antes y después de la administración de FVIIa.

**Segunda dosis de FVIIa.

Figura 4. Cambios en la cuenta plaquetaria, hemoglobina, fibrinógeno y pH arterial antes y después del uso de FVIIa.

matizado impactan considerablemente en la supervivencia. Estos factores junto con la disfunción hepática, hemodilución, consumo de factores de coagulación y exceso de la actividad fibrinolítica han sido identificados como amplificadores de coagulopatía.^{1, 2, 3}

El tratamiento de estos pacientes se basa en:

1. Uso de hemoderivados: Aunque el grado y nivel de evidencia es bajo, el plasma fresco congelado sigue siendo el recurso terapéutico más utilizado para la corrección con 1 mL/kg de 1% de la actividad del Tp. Otros componentes sanguíneos como el concentrado de crioprecipitados no han demostrado ser útiles en pacientes críticamente enfermos con hemorragia que amenaza la vida. La administración de concentrados plaquetarios trae como consecuencia mayor riesgo de isoimunizan-

ción e incompatibilidad, y generalmente se requieren grandes cantidades para mejorar el conteo plaquetario.^{1-5, 10, 11}

2. Medicamentos: De los más utilizados, la aprotinina sólo ha demostrado ser útil en la reducción de la cantidad de sangre administrada a los pacientes de cirugía cardiaca. El ácido epsilon amino-capróico no ha sido sometido a ensayos clínicos que avalen su uso. Otros fármacos como la desmopresina sólo han mostrado ser efectivos en un subgrupo especial de pacientes que muestran disfunción plaquetaria, deficiencia del factor VIII, de von Willebrand y plasminógeno.^{1-5, 10, 11}

Con el desarrollo del nuevo modelo celular de coagulación se dio paso a un abordaje alterno del mecanismo de éste y al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para

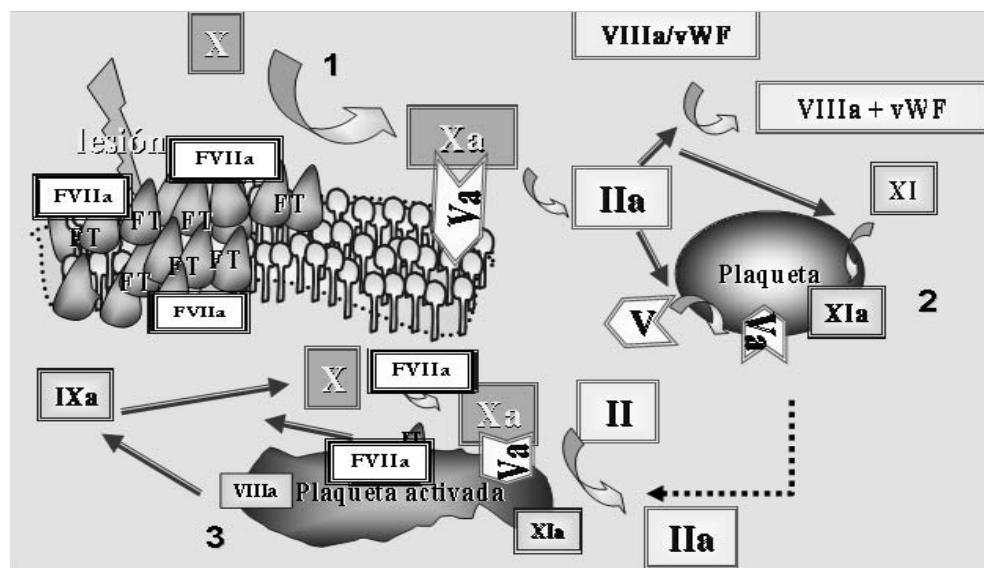


Figura 5. Modelo celular de la coagulación.

Cuadro II. Nivel de evidencia y grado de recomendación para el uso de FVIIra

Entidad clínica	Nivel de evidencia	Grado de evidencia	Dosis
Deficiencia de factores de coagulación	I	A	20-200 µg/Kg
Deficiencia de FVII	V	E	20 µg/Kg
Coagulopatía en falla hepática aguda	IV	D	40 µg/Kg
Profilaxis en biopsia de pacientes con insuficiencia hepática	III	C	5, 120 µg/Kg
Disminución del uso de hemoderivados en resección hepática mayor	II	B	20-80 µg/Kg
Hemorragia gastrointestinal alta en falla hepática aguda	II, III	B	10 µg/Kg
Normalizar parámetros de coagulación después de transplante de hígado	IV, V	E	68 µg/Kg
Disminución del sangrado en transplante ortotópico	IV	E	80 µg/Kg
Reversión de la anticoagulación por cumarínicos	V	C	15-90 µg/Kg
Normalización de tiempos de coagulación en pacientes anticoagulados con pentasacáridos	II	C	80 µg/Kg
Hemorragia en sepsis y CID	V	E	100 µg/Kg
Trombocitopenia en transplante de médula ósea	V	E	100 µg/Kg
Tromboastenia de Glazmann's	IV	E	89-116 µg/Kg
Cirugía cardíaca	IV	E	180 µg/Kg
Reducción de sangrado y uso de hemoderivados en prostatectomía	II	B	20-80 µg/Kg
Uso en hemorragia intracerebral no traumática	II	B	40-160 µg/Kg

el tratamiento de la hemorragia de diferente etiología tanto en hemofílicos con o sin inhibidores, como en no hemofílicos (Figura 5).^{1-5,10-12} A partir de la década de los noventa se empieza a utilizar en Europa, en aquellos pacientes no hemofílicos con otra coagulopatía, en pacientes politraumatizados y postoperatorios con hemorragia grave.

La FDA (Food and Drug Administration) lo autorizó en 1999 para uso en pacientes con hemofilia adquirida o congénita, así como en los no hemofílicos con hemorragia grave que reunieran los siguientes criterios:

- Uso de >15 Paquetes globulares en 8 h.
- Uso de > 20 Paquetes globulares en 24 h.
- Falla con otros hemostáticos
- Conteo plaquetario < 10,000, con hemorragia aguda, grave, que ponga en riesgo la vida.

El FVIIra es una glucoproteína de 406 aminoácidos, con peso molecular de 50 daltons, análogo sintético del FVII plasmático con una estructura y actividad similar. Es sintetizado a partir de líneas celulares renales de hámster y obtenido por autoactivación en cromatografía.

La actividad media de duración en pacientes es hasta de 24 horas, con una vida media de 3 horas (2.4 a 3.3 horas). El inicio de acción es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos.^{1-5,10-12}

Se han considerado tres mecanismos de acción:

1. Dependientes de Factor Tisular (FT): El FVIIra forma un complejo con el FT expuesto por las células endoteliales en el lugar de la lesión. Altas concentraciones de FVIIra superan el efecto competitivo del FVII plasmático por el FT, asegurando una saturación del FT por el FVIIra y activación de la coagulación en el sitio de la lesión.¹⁰⁻¹²

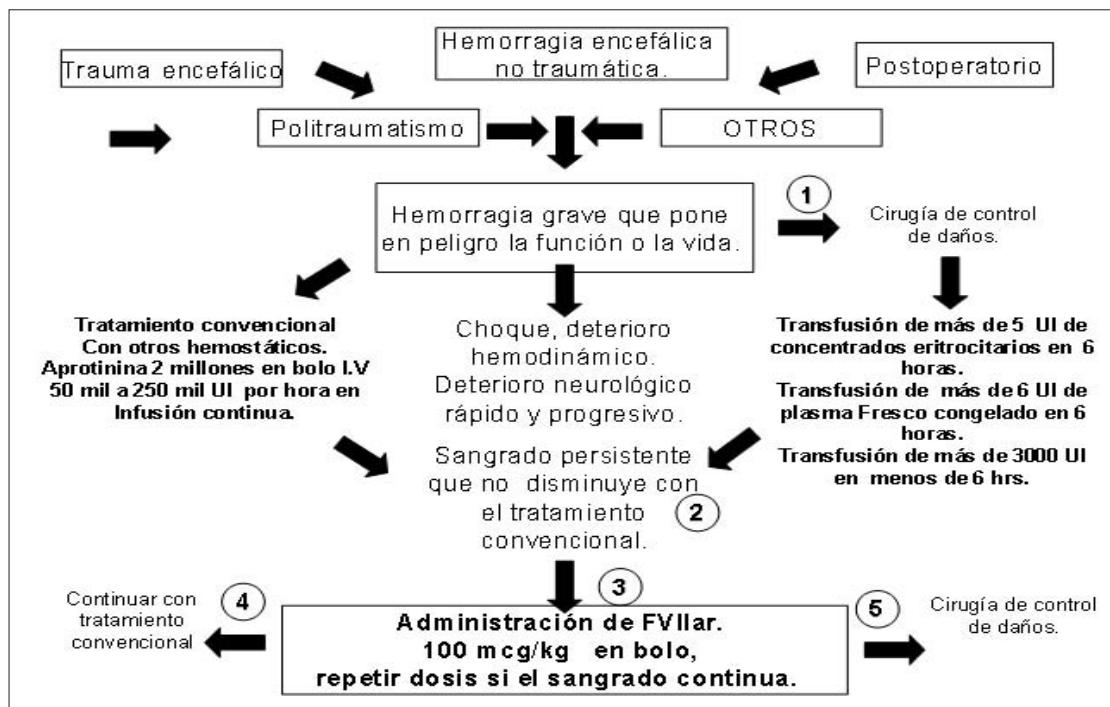
2. Independiente de FT: El FVIIra a dosis terapéuticas induce la activación plaquetaria y la generación de trombina sobre su superficie por activación del Factor X, independientemente de la presencia, o no, del Factor IX y Factor VIII.¹⁰⁻¹²
3. Acción antifibrinolítica: Tiene acción antifibrinolítica al generar cantidades suficientes de trombina para la activación del Inhibidor Fibrinolítico Activable de Trombina (AFIT) estabilizando el coágulo friable.^{10,11,12}

La dosis de FVIIra utilizada en diferentes reportes de casos es de 40 hasta 300 mcg/kg. La recomendada por la FDA en el paciente grave con hemorragia microvascular es de 60 a 100 mcg/kg en bolo, con una segunda a los 20 minutos en caso de no haber obtenido un control hemostático satisfactorio. Cuando se decide el uso en infusión continua debe de iniciarse con un bolo de impregnación de 90 a 120 mcg/kg, seguido por una infusión de 16 a 50 mcg/kg/hora.^{13,14}

Las complicaciones reportadas con el uso de FVIIra son de tipo trombótico, por lo que se recomienda usarlo con precaución en pacientes con sepsis debido a que cursan con elevada expresión de FT y el riesgo de trombosis es mayor.

Martinowitz y cols. describen el primer análisis de 7 pacientes politraumatizados con hemorragia aguda severa, que fueron tratados con FVIIa. Demostraron que con el tratamiento en bolos de dosis tan bajas como 30 mcg/kg, disminuyó hasta desaparecer la hemorragia. Los tiempos de coagulación mejoraron hasta parámetros normales, y el uso de hemoderivados después de la aplicación del FVIIra disminuyó significativamente.¹⁵

Stephen y col. demostraron el beneficio del uso del FVIIra en 399 pacientes no hemofílicos con hemorragia intracere-



bral no traumática, a quienes dividieron en tres grupos, les administraron FVIIra en dosis de 40, 80 y 160 mcg/kg, dentro de las primeras 6 horas de iniciado el cuadro clínico y los compararon con un grupo a los que se administró placebo. Demostraron que a los pacientes que se les aplicó el FVIIra el aumento de tamaño en milímetros (medido por TAC de encéfalo) a las 24 horas fue significativamente menor comparado con el grupo placebo y que las escalas de mejoría y deterioro neurológico fueron mejores comparadas con el mismo. Se reportaron complicaciones trombóticas en los cuatro grupos sin relación con la dosis utilizada.¹⁶⁻¹⁹

Datos similares fueron reportados por el grupo de Hendriks en 6 pacientes sometidos a transplante hepático, que demostraron reducción significativa en la hemorragia y el uso de hemoderivados porque se les administró 80 mcg/kg de FVIIra 10 minutos antes de iniciar el procedimiento quirúrgico.^{4, 5}

Levi y colaboradores en un análisis de la literatura desde 1996 hasta el 2004 encontraron 483 artículos relacionados con el uso del FVIIra: 28 ensayos clínicos, de los cuales 11 fueron hechos en pacientes hemofílicos, tres con otra coagulopatía, 7 con enfermedad hepática, 1 en pacientes quirúrgicos y 6 con sobre anticoagulación. La mayoría de los reportes fueron series de casos (124) y casos reporte (176). La revisión mostró que los que se trataron con FVIIra mejoraron en tres parámetros fundamentales: disminución en uso de hemoderivados, corrección de tiempos de coagulación y mejoría en parámetros indirectos de perfusión microvascular, como el pH sanguíneo, lactato sérico, y déficit de base.¹⁹

Recientemente se ha graduado y nivelado su uso en estas entidades clínicas (Cuadro II).²⁰⁻²⁵

A pesar de que el grupo de pacientes de este estudio es pequeño, se comportó de manera similar a lo reportado en la literatura.

En el análisis descriptivo de los 10 pacientes tratados se muestra que después de la administración del FVIIra se controló la hemorragia y el uso de hemoderivados disminuyó en más de 50%. La mejoría en los parámetros de coagulación de los pacientes fue similar a otros análisis descriptivos reportados en la literatura, con comportamientos similares y con picos de acción del FVIIra dentro de los primeros 10 a 20 minutos de administración. Con base en la evidencia científica proponemos un algoritmo de toma de decisiones para el uso de FVIIra (Figura 6).

Conclusión

Este es el primer estudio en nuestro medio que describe a 10 pacientes no hemofílicos con hemorragia aguda grave no controlada tratados con FVIIra.

De acuerdo con los resultados de este trabajo y lo publicado en la literatura podemos concluir que en los pacientes críticamente enfermos, postoperatorios, politraumatizados y con trastornos de coagulación que cursan con hemorragia aguda grave no controlada, en los que ya se agotaron los recursos terapéuticos convencionales, el uso de FVIIra controla la hemorragia, disminuye el uso de hemoderivados, mejora el pronóstico, los parámetros de coagulación y de perfusión microvascular, y disminuye la mortalidad.

Referencias

1. Carrillo ER, Salmeron NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo el paradigma del modelo humorral al modelo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. Rev AMMCTI 2004;18:17-23.
2. Hoffman M, Monroe III DM. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. Disease A Month 2003;49:1-7.
3. Friederich PW, Levi M, Bauer KA, Vlasuk GP, Rote WE, Breederveld D, et al. Ability of recombinant factor VIIa to generate thrombin during inhibition of tissue factor in human subjects. Circulation 2001;103:2555-2559.
4. Hendrick HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. Transplantation. 2001;71:402-405.
5. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Porte RJ, Klompmaker IJ, Lip H, et al. Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:309-313.
6. Zylberberg A. Probabilidad y Estadística. 1^a. ed. Nueva Librería. Buenos Aires, Argentina. 2005.
7. Spiegel M. Estadística. 1a. ed. McGraw-Hill, México. 1970.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.
9. Gropper MA. Evidence Based Management of critically ill patients, analysis and implementation. Anest Analg 2004;99:566-572.
10. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Robert HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. J Haematol 1997;99:542-547.
11. He S, Blomback M, Ekman GJ, Hedner U. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. J Thromb Haem 2003;1:1215-1219.
12. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New Insights into the Coagulation System and Implication for New Therapeutic Options recombinant Factor VIIa. Curr Med Chem 2003;10:797-811.
13. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy DF, Laffan MA, Smith OP. Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. Transfusion 2003;43:1711-1716.
14. Dutton PR, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. J Trauma 2004;57:709-719.
15. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingersley J, et al. Recombinant Activated Factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. J Trauma 2001;51:431-439.
16. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999;354:1879-1885.
17. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant factor VII to reverse warfarin induced anticoagulation in patients with haemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. J Neurosurg 2003;98:737-740.
18. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2005;352:777-785.
19. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. Crit Care Med 2005;33:883-890.
20. Enomoto MT, Thorborg P. Emerging off-label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the Evidence. Crit Care Clin 2005;21:611-632.
21. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González A, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. Gastroenterology 2004;127:1123-1130.
22. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anti-coagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. Ann Intern Med 2002;137:884-888.
23. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sorensen JC, Ingerslev J. Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:469-477.
24. Park P, Fewell ME, Garton HJ, Thompson BG, Hoff JT. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. Neurosurgery 2003;53:34-38.
25. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, Yoffe B, Laufer N, Erza Y, et al. Treatment of obstetric haemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). Arch Gynecol Obstet 2003;268:266-267.