

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **18**
Volume

Número **6**
Number

Noviembre-Diciembre **2004**
November-December

Artículo:

**Factor VII activado recombinante:
una opción en el manejo de la
hemorragia grave**

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Factor VII activado recombinante: una opción en el manejo de la hemorragia grave

Dr. Marco Alejandro Chacón Mercado,* Dr. Octavio González Chon,† Dra. Reyna Estela Vega Zapata,* Dra. Sandra María García López,† Dr. Eduardo Agustín Arias Sánchez*

RESUMEN

Objetivo: Hacer una revisión de la literatura sobre la utilidad y eficacia del factor VII activado recombinante para el control de la hemorragia grave.

Métodos: Se realizó una selección de los artículos más relevantes obtenidos en una búsqueda en MEDLINE, PubMed y OVID de los últimos 10 años en revistas de circulación mundial acerca del tema.

Resultados: Se encontraron múltiples informes del uso del factor VII activado recombinante en pacientes con hemorragias graves refractarias a tratamiento quirúrgico o manejo médico que fueron exitosamente controladas con diversas dosis del factor VII activado recombinante.

Conclusiones: El factor VII activado recombinante puede representar una opción en el tratamiento de la hemorragia grave de difícil control, aunque es necesaria la realización de estudios controlados para poder definir las indicaciones, usos y dosis del fármaco.

Palabras clave: Factor VII activado recombinante, hemorragia masiva, coagulopatía por dilución, cirugía cardíaca.

SUMMARY

Objective: To review the literature about the utility of recombinant factor VIIa in severe bleeding.

Methods: Selection of the most relevant articles and reports in MEDLINE, PubMed and OVID search in the recent past 10 years about the use of recombinant activated factor VII in severe bleeding.

Results: We found multiple reports about the utility of recombinant factor VIIa in the treatment of severe bleeding using diverse doses achieving ultimate goal of controlling hemorrhage.

Conclusions: Recombinant Factor VIIa is a good option for the treatment of severe bleeding when conventional measures fail. Further studies are required to establish the proper indications and doses.

Key words: Recombinant Factor VIIa, severe bleeding, dilutional coagulopathy, cardiac surgery.

La transfusión masiva se define como la necesidad de sustituir una o más veces el volumen circulante de un paciente en un periodo de 24 horas. El objetivo general en el tratamiento de la hemorragia masiva o grave, ya sea secundaria a trauma o cirugía, es el restablecer y mantener un aporte adecuado de oxígeno. Para lograr esto se necesita un volumen intravascular adecuado, capacidad de transporte de oxígeno y un buen gasto cardíaco. Típicamente esta meta se logra por medio de la administración de volúmenes altos de soluciones cristaloides y compo-

nentes sanguíneos, con las respectivas complicaciones que éstos implican.¹

Las complicaciones más significativas de la administración masiva de líquidos y componentes sanguíneos son la aparición de anomalías de la coagulación. Los pacientes pueden desarrollar deficiencias de plaquetas o factores de coagulación por tres procesos básicos:² dilución, consumo y disfunción; la hipotermia,³

hipocalcemia, hipomagnesemia, acidosis e hiperkalemia, son situaciones que favorecen estas entidades, las cuales al final, pueden producir más sangrado y por lo tanto empeorar la evolución y pronóstico de los pacientes. Así también, los pacientes que presentan sangrados refractarios o complicados por lo mencionado previamente, re-

* Servicio de Medicina Interna.

† Servicios de Cardiología y Terapia Post-quirúrgica Cardiovascular.

quieren de intervenciones o re-intervenciones de urgencia que empeoran la morbilidad y mortalidad de las diferentes patologías.¹ Muchos esfuerzos se han hecho para lograr anticiparse en la identificación de los factores de riesgo de pacientes que potencialmente pueden sangrar, métodos para el diagnóstico oportuno e identificación de los sitios de sangrado y desarrollo de técnicas quirúrgicas hemostáticas para lograr detener las hemorragias; pero muchas veces esto es en escenarios poco favorables y de urgencia extrema.

FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE (RFVIIA)

El factor VII activado recombinante (rFVIIa), es un fármaco diseñado para promover la hemostasia activando la vía extrínseca de la coagulación. Es una glicoproteína vitamina K-dependiente elaborada bajo técnicas de DNA recombinante clonado y expresado del factor VII de la cascada de la coagulación que se cultiva en células renales de hámster.⁴

El rFVIIa ejerce su acción hemostática sólo al interactuar con el factor tisular (FT) en el sitio de la lesión, el cual se encuentra en las capas profundas de la pared vascular, sin embargo, se ha descrito que los monocitos activados⁵ por endotoxinas y ciertas citocinas, así como algunas células tumorales y placas ateroscleróticas pueden expresar también el FT.⁶ Durante circunstancias fisiológicas normales, el rFVIIa es proteolíticamente inerte en la circulación y la infusión del fármaco no produce activación sistémica de la coagulación excepto en situaciones especiales. Después de la inyección de rFVIIa el tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TTP) tienden a acortarse pero sin cambios significativos en los niveles de antitrombina, fibrinógeno o cuenta plaquetaria.⁷

El rFVIIa tiene una vida media corta ($t_{1/2}$) después de una dosis única, con un promedio de aproximadamente 2.7 horas para los adultos y 1.3 horas para los niños menores de 15 años con variaciones considerables entre cada individuo.⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo por el cual promueve la hemostasia no es del todo conocido, pero se propone que es por activación directa del factor X en factor Xa, lo cual inicia la conversión de protrombina en trombina, produciendo el coágulo hemostático por la conversión de fibrinógeno en fibrina.⁹ También convier-

te el factor IX en factor IXa. De acuerdo a lo anterior, podemos concluir, que la acción principal del rFVIIa es el aumento en la formación de factores IX y X activados, promoviendo un estado procoagulante.¹⁰ Sin embargo, para que la actividad del factor VIIa sea adecuada, necesita formar un complejo con el factor tisular,¹¹ el cual se expresa en la pared de los vasos donde existe una lesión, produciendo sólo hemostasia local. Existe la posibilidad de activación sistémica de la cascada de coagulación, esto puede presentarse principalmente en pacientes que sufren de una enfermedad subyacente que les predisponga a coagulación intravascular diseminada (CID).^{2,12}

Aunque el riesgo de trombosis generalizada se describe como bajo, debe tenerse especial cuidado y vigilar datos de activación sistémica de la cascada de coagulación o trombosis.¹³ La interacción farmacológica con otros factores de coagulación no ha sido adecuadamente evaluada en estudios clínicos por lo que se prefiere que se evite el uso de complejos activados de protrombina cuando se usa el rFVIIa.¹⁴

TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN

Hemofilias

Las hemofilias son un grupo de trastornos hemorrágicos que de forma más común son hereditarios. Las enfermedades hemorrágicas congénitas incluyen anomalías de los factores de coagulación y de la función plaquetaria; el más común de esto es la enfermedad de von Willebrand, sin embargo, cuando se usa el término "hemofilia" se refiere a la deficiencia de factor VII (hemofilia A) y deficiencia de factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas).¹⁵ Los pacientes con enfermedad severa que presentan episodios de sangrado y que son tratados con terapia de reemplazo de los factores ausentes (concentrados de factores VII y IX), pueden presentar como complicación el desarrollo de "inhibidores", los cuales son anticuerpos en contra del factor administrado.^{16,17}

Aproximadamente 10 a 50% de los pacientes con hemofilia A severa y 3 a 5% de los que padecen de hemofilia B desarrollan inhibidores después de la terapia de reemplazo, lo cual los hace "resistentes" a la terapia sustitutiva con factores VIII y IX, por lo tanto los predispone al sangrado.^{18,19} El rFVIIa es especialmente efectivo ante los eventos

de sangrado en estos pacientes, sobre todo cuando se aplica de forma temprana.^{20,21} También se encontró utilidad en el uso de este fármaco cuando se aplica previo a un procedimiento quirúrgico (2 horas) a dosis de 90 µg/kg con una tasa de éxito de hasta 92%, así como en el periodo postoperatorio con resultados estadísticamente significativos.²²

Además de las hemofilias, el rFVIIa se ha usado con éxito para tratar hasta 40% de los pacientes con deficiencia congénita de factores VII, V, XI y enfermedad de Von Willebrand tipo III.²³

FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN CIRUGÍA

Muchas intervenciones quirúrgicas son las que implican por sí solas sangrados importantes como parte del procedimiento en sí, y otras tantas las que lo presentan como complicación importante en el postoperatorio.²⁴ El rFVIIa puede presentarse como una opción en estos casos, así lo demuestra Friederich y sus colaboradores²⁵ que en un estudio doble ciego, utiliza el rFVIIa en pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica. Friederich randomiza tres grupos utilizando dosis de 20 µg/kg, 40 µg/kg y placebo respectivamente, enrolando 12 pacientes por grupo. Los resultados mostraron un beneficio estadísticamente significativo, dosis dependiente en la cantidad de sangrado perioperatorio y la disminución de la necesidad de transfusiones; el grupo que recibió 20 µg/kg tuvo una media de pérdida de sangre de 1,235 mL, el grupo con dosis de 40 µg/kg de 1,089 y el grupo con placebo de 2,688 mL. Ninguno de los pacientes que recibió 40 µg/kg de rFVIIa requirió de transfusión de paquetes globulares, mientras que 7 de los 12 pacientes con placebo sí fueron transfundidos; de los pacientes manejados con dosis de 20 µg/kg, 3 de 12 necesitaron transfusión de unidades de glóbulos rojos. Ninguno de los pacientes requirió de otros componentes sanguíneos.

Cabe mencionar que en el estudio de Friederich, ninguno de los pacientes contaba con antecedente de coagulopatía y ninguno presentó complicaciones relacionadas con el uso del rFVIIa.

Por otro lado, en un estudio piloto realizado por Hendricks y colaboradores, utilizaron el rFVIIa en 6 pacientes con cirrosis hepática con clasificación de Child B y C que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico.²⁶ Dicho procedimiento quirúrgico se asocia a pérdida excesiva de sangre y por lo tanto aumenta la necesidad de transfusiones de pro-

ductos hemáticos, lo que se correlaciona con disminución en la sobrevida y estancias más largas en terapia intensiva. Se administró rFVIIa a dosis de 80 µg/kg 10 minutos después de iniciada la cirugía y se comparó con controles de características similares evaluándose la necesidad de transfusión de paquete globular (PG), plasma fresco congelado (PFC), concentrados de plaquetas (CP) y concentrados de fibrinógeno (CF). A todos los pacientes se les administró sólo una dosis de rFVIIa. Los pacientes que recibieron rFVIIa requirieron menos unidades de PG (1.5 vs 7 p 0.002), PFC (1 vs 8 p 0.01) que los pacientes en el grupo control. Dos de los 6 pacientes no necesitaron de transfusión alguna mientras que todos los del grupo control sí la requirieron. En total hubo una reducción de 67% en la necesidad de transfusión de PG.

Lodge y colaboradores²⁷ reportan en un estudio multinacional, doble ciego, controlado con placebo la utilidad hemostática del rFVIIa en pacientes no-cirróticos sometidos a hepatectomía parcial por tumor, metástasis o lesiones benignas de hígado. Se incluyeron un total de 204 pacientes quienes recibieron de manera randomizada una dosis preoperatoria de rFVIIa (20 µg/kg o 80 µg/kg) o placebo; si se estimaba que el tiempo quirúrgico sería mayor de 6 horas, se administraba una dosis extra a las 5 horas de iniciado el procedimiento. En los 185 pacientes que recibieron el rFVIIa se observó una disminución estadísticamente significativa en la necesidad de transfusión de PG y en la cantidad de sangrado, efecto que se vio más pronunciado en los que recibieron una dosis mayor. La incidencia de eventos tromboembólicos y otras complicaciones fueron similares en los tres grupos.

Bernstein²⁸ encontró que la administración del rFVIIa corrigió de manera exitosa el TP en pacientes cirróticos; estos resultados fueron después corroborados por Ejlersen²⁹ quien demostró que una dosis única de 80 µg/kg de rFVIIa normalizó el TP de 10 pacientes con cirrosis alcohólica en un lapso no mayor de 30 minutos; de manera adicional estos mismos autores encontraron un beneficio extra en el control del sangrado por várices esofágicas.

HEMORRAGIA SECUNDARIA A TRAUMA

La hemorragia grave es la principal causa de muerte en los pacientes traumatizados después del trauma craneoencefálico (TCE), llegando a ser de hasta 40%.³⁰ Actualmente el control de estos sangrados es por alguno de los siguientes métodos: técnicas qui-

rúrgicas específicas, empaquetamiento del área de sangrado, ligación de vasos mayores, embolización del vaso sangrante por medio de técnicas de radiología intervencionista,³¹ y la transfusión de componentes sanguíneos. La falla en el control de la hemorragia generalmente lleva a una combinación de hipotermia, acidosis y coagulopatía, los cuales tendrán sus propios efectos deletéreos sobre el sistema de coagulación.³²

Esta coagulopatía, que correlaciona directamente con la gravedad de la lesión, la fisiopatología es multifactorial incluyendo: dilución, activación sistémica de la cascada de coagulación, fibrinólisis excesiva³³ y complicaciones relacionadas con la transfusión masiva.³⁴ La hemorragia masiva en la mayoría de los pacientes de trauma se debe a la combinación de la coagulopatía mencionada y el sangrado por vasos que requieren de tratamiento quirúrgico; aunque esta última puede ser resuelta por el cirujano, el sangrado por coagulopatía resulta más difícil de controlar y en muchos de los casos imposible.³⁵

Es ampliamente conocido que la intervención temprana tiene un impacto directo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes traumatizados. Dos modelos han influenciado la manera en que se plantea el manejo pronto de estos pacientes: uno es la llamada "Hora dorada" que enfatiza la importancia de la intervención médica temprana en la primera hora después de ocurrido el trauma.³⁶ El segundo concepto es el que describe la distribución "trimodal" de las muertes por trauma: 50% de las muertes ocurren en la escena, 30% en las primeras 4 horas de ingreso al hospital y 20% de muertes tardías que son debidas a complicaciones como sepsis y falla orgánica múltiple;³⁷ es en estas dos últimas donde el rFVIIa puede jugar un papel relevante.

En un estudio realizado por Martinowitz en el Hospital Universitario de Tel Aviv, Israel,³⁸ incluyeron 7 pacientes (4 hombres y 3 mujeres) con lesiones traumáticas graves en los cuales las maniobras quirúrgicas y médicas convencionales fallaron para lograr la hemostasia. Las dosis de rFVIIa variaron en el rango de 40 a 120 µg/kg repitiéndose hasta en 3 ocasiones. En todos los casos el sangrado disminuyó de 5 a 15 minutos después de la administración del fármaco, los requerimientos de componentes sanguíneos disminuyeron de forma significativa de 36.5 a 2 unidades de PG. Tres de los siete pacientes murieron por causas no relacionadas a la hemorragia. Ninguno mostró evidencia de complicaciones tromboembólicas.

Patricia O'Neill³⁹ del Departamento de Cirugía de la Universidad de Nueva York, informa el primer caso en los Estados Unidos del uso de rFVIIa para el manejo de sangrado masivo secundario a trauma. Una mujer de 24 años de edad acude al Servicio de Urgencias después de recibir 6 heridas por arma punzo-cortante: tórax, epigastrio, mesogastrio y la zona de la bifurcación de la arteria poplítea. Se coloca tubo torácico obteniendo 300 mL de hemotórax, y en la laparotomía exploradora 4 litros de sangre en cavidad secundaria a laceración hepática. Después de 2 reintervenciones quirúrgicas fallidas y transfusiones múltiples, la condición continuaba siendo crítica y la hemostasia no se lograba. Como última medida se administró una dosis única de rFVIIa (90 µg/kg) intravenosa con lo que los datos de sangrado cedieron casi inmediatamente, estabilizándose sus parámetros hemodinámicos así como sus pruebas de coagulación, y no requirió de más transfusiones.

Ante la evidencia descrita anteriormente, Lynn y Jerokhimov⁴⁰ realizaron un estudio piloto para evaluar la eficacia del rFVIIa y su impacto en la presión arterial media (PAM) de cerdos *Yorkshire* con lesiones hepáticas graves provocadas experimentalmente. Estudiaron 30 cerdos divididos en 2 grupos doble ciego, uno recibiendo 120 µg/kg de rFVIIa y otro con placebo. Los animales fueron observados por un periodo de una hora posterior a la infusión de la solución (placebo vs rFVIIa) encontrando que el grupo que recibió el rFVIIa presentó un sangrado de 2.1 mL/kg en comparación de 3.4 mL/kg del grupo placebo. La PAM disminuyó de forma estadísticamente significativa en el grupo que recibió placebo en los registros a los 5 minutos (30 vs 59 mmHg), a los 10 minutos (35 vs 55 mmHg) y finalmente a los 60 minutos (33 vs 65 mmHg). La mortalidad fue de 43% en el grupo placebo y 0% en el grupo con rFVIIa.

CIRUGÍA CARDIACA

Las complicaciones hemorrágicas postoperatorias en cirugía cardiaca ocurren en 5 a 7% de los casos, necesitando reexploraciones en 3.6 a 4.2% de los pacientes;⁴¹ y éstas son ocasionadas por alteraciones hemostáticas complejas causadas por hemodilución, pérdida de factores de coagulación, fibrinólisis y disfunción plaquetaria. La mortalidad en los pacientes con complicaciones hemorrágicas postquirúrgicas aumenta de 2 a 3 veces en comparación de aquellos que no sangran, por esto, resulta

de gran importancia las maniobras destinadas al control hemostático de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca para disminuir la morbi-mortalidad y el número de reintervenciones.⁴²

Actualmente no existe ningún estudio clínico que demuestre la utilidad, eficacia y seguridad del rFVIIa en cirugía cardíaca, y la experiencia sólo se documenta en informes de casos aislados.⁴³

En un estudio piloto con 5 pacientes sometidos a cirugía cardíaca por valvulopatía se evaluó la utilidad del rFVIIa, dos de los pacientes presentaron sangrado postoperatorio y 3 durante el transoperatorio, ninguno presentó una respuesta positiva a la transfusión de componentes sanguíneos y se les administró a cada uno una dosis de 30 µg/kg de rFVIIa. Esta maniobra tuvo éxito en todos los pacientes logrando una disminución de las pérdidas sanguíneas de una media de 4,170 mL a 262.5 mL.⁴⁴

Von Heymann⁴⁵ presenta el caso de un hombre de 65 años de edad con enfermedad isquémica importante que había sido sometido a dos cirugías de revascularización coronaria y que se presentó nuevamente con sintomatología anginoso. El estudio angiográfico demostró oclusión completa de los 4 puentes por lo que se programó para nueva cirugía. Después de su admisión a la unidad de cuidados intensivos, las sondas pleural y mediastinal mostraban un gasto > 200 mL/h por lo que se transfundieron 2 PG y 1 PFC, se inició también una infusión de aprotinina sin éxito ya que a las dos horas de iniciada la infusión el sangrado alcanzó los 500 mL/h. El paciente fue reintervenido, se cauterizaron los sitios de sangrado encontrados y se administró una dosis de desmopresina; 12 horas después no había efecto hemostático. Después del primer día del postoperatorio el sangrado continuaba en rangos de 220 a 290 mL/h; como la probabilidad de éxito de una nueva reintervención era bajo se decidió utilizar como maniobra de rescate la administración de rFVIIa en dos ocasiones a dosis de 50 µg/kg con espacio de 2 horas entre cada una; después de la segunda dosis, el gasto por la sonda pleural disminuyó hasta 40 mL/h y ya no hubo necesidad de nuevas transfusiones. La evolución del paciente fue satisfactoria lográndose extubar al octavo día, y egresándose de la unidad de cuidados intensivos al décimo sin datos de isquemia, trombosis o disfunción orgánica.

Tobias y colaboradores⁴⁶ informan el caso de una paciente de 19 años de edad programada para trasplante renal por insuficiencia renal crónica terminal. La cirugía se complicó presumiblemente por reacción anafiláctica a inmunosupresores provo-

cándole paro cardiorrespiratorio. A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos presentó datos de falla orgánica múltiple con deterioro de la función cardíaca requiriendo el uso de vasopresores. Al no mejorar su función cardiovascular se decide colocar balón de contrapulsación con estabilización de los parámetros hemodinámicos. Después de 48 h la mejoría justificó el retiro del balón pero las pruebas de coagulación demostraban TP 24.5 TTP 77.2 INR 3 que no mejoraron con la administración de 5 unidades de PFC. Ante esta situación se decide aplicar 2.4 mg de rFVIIa con lo que los parámetros de coagulación se normalizaron y el balón de contrapulsación pudo ser retirado sin complicación.

En otro caso más, Hendricks y sus colaboradores⁴⁷ reportan un paciente masculino de 65 años de edad que es sometido a cirugía por regurgitación mitral y tricuspídea severa. El paciente recibió 2 unidades de PG, 3 de PFC y 5 concentrados plaquetarios. En el postquirúrgico la pérdida sanguínea por el tubo torácico ascendía a 750 mL/h y persistió después de la administración de nuevas unidades de PFC y plaquetas, por lo que fue reintervenido 3 horas después sin encontrar el sitio de sangrado. El sangrado continuó por arriba de 400 mL/h en las siguientes 18 horas. Una nueva intervención falló en el control hemostático. En total el paciente recibió 30 unidades de PG, 20 de PFC y 30 concentrados plaquetarios. Como última medida se administró rFVIIa a dosis de 90 µg/kg disminuyendo considerablemente el gasto por la sonda torácica y normalizando las pruebas de coagulación; el paciente no requirió de nuevas transfusiones.

La hemorragia excesiva es la complicación más común en los pacientes a los que se les coloca un dispositivo de asistencia ventricular. Tanto la cantidad de sangrado, como el número de componentes sanguíneos transfundidos impactan de manera negativa con el pronóstico y evolución de los pacientes.⁴⁸ En dos informes publicados por Zierkiewicz⁴⁹ y Potapov,⁵⁰ describen el uso exitoso del rFVIIa después de la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular.

DISCUSIÓN

El rFVIIa se empezó a estudiar por primera vez en 1988 para su uso en pacientes con hemofilia que desarrollan anticuerpos inhibidores de factores VIII y IX, y poco tiempo después fue aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) utilizándose con éxito en estos pacientes.

Mucho interés ha despertado el uso de este fármaco en el contexto de la cirugía y de las complicaciones hemorrágicas⁵¹ como medida de salvamento en pacientes en los que el sangrado no se ha podido controlar, que han desarrollado complicaciones debidas a la transfusión masiva o de manera preventiva en escenarios donde se espera que el sangrado pueda ser importante y se pretenda disminuir la intensidad de las transfusiones.^{52,53}

Aunque hasta el momento los informes en el uso de rFVIIa son alentadores,^{54,55} pocos son los estudios que han demostrado de una forma metodológicamente aceptable la verdadera utilidad del rFVIIa en el contexto del paciente no-hemofílico con complicaciones hemorrágicas; por esta razón Dietrich y Spannagl⁵ en una carta en respuesta al caso publicado por Hendricks,⁴⁷ urgen a tomar con precaución estos reportes, argumentando que la aplicación de la circulación extra-corpórea produce activación de los monocitos, que a su vez, liberan factor tisular dejando al paciente susceptible de crear un estado hipercoagulable, por lo que; después de la aplicación del rFVIIa, el sitio de lesión puede no ser el único sitio de activación de la cascada de coagulación; así también, estos autores puntualizan que el rFVIIa sólo ha sido aprobado por la FDA para su uso en hemofílicos que han desarrollado inhibidores.

En contraste a las observaciones realizadas por Dietrich y Spannagl,⁵ otro autor, Roberts⁵⁶ revisó la experiencia clínica con el uso del rFVIIa que incluyó, pacientes hemofílicos, no-hemofílicos e incluso personas sanas a las que se les administró el fármaco en un periodo comprendido entre 1988 y 2001, lo que representó un total de 180,000 dosis. De éstos, sólo 17 pacientes presentaron algún tipo de evento trombótico. De los pacientes que desarrollaron un evento trombótico, 4 murieron como complicación de la misma, 3 tuvieron el diagnóstico 10 días después de la administración y 6 tenían otros factores que predisponían a trombosis. En conclusión de lo anterior, fueron pocos los eventos que se pudieron relacionar directamente al uso del rFVIIa.

Lo cierto es que el costo de cada dosis de este fármaco puede resultar alto (*dosis de 60 µg/kg en un paciente de 80 kg = \$5,000 dólares aprox*), sin embargo, en un hospital no gubernamental de tercer nivel como el nuestro, en información todavía no publicada, encontramos que los pacientes que presentan sangrado con criterios de transfusión masiva consumen una media de 15 PG, 20 PFC y 10 CP, lo que representa un costo aproximado de

más de \$70,000 pesos, sin contar con los gastos de nuevas reintervenciones quirúrgicas. Por esta razón se justifica la necesidad de desarrollar estudios controlados bien randomizados para lograr establecer las indicaciones, dosis y costo-beneficio del rFVIIa en pacientes quirúrgicos y traumatizados en los que el sangrado pone en peligro la vida.^{57,58} Esta información ha levantado varias controversias desde diferentes puntos de vista; en el Hospital de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón en Portland se gastaron cerca de 2 millones de dólares en la aplicación de rFVIIa, lo cual puso en problemas financieros a la institución; por lo que el Comité de Ética de este mismo hospital diseñó un algoritmo de manejo para la indicación de este fármaco; y dejando que el costo de la dosis fuera absorbido por el seguro médico del paciente, en el caso de que fuese cubierto el gasto, o en su defecto por la familia o el propio paciente; protegiendo así el presupuesto del hospital sin dejar a los pacientes con la posibilidad del beneficio de este fármaco.

Por otro lado debe quedar claro que el uso de fármacos que promueven la coagulación, no sustituirá a las manos de un cirujano experimentado al momento de una buena técnica hemostática, ni tampoco al buen juicio del clínico al aplicar medidas para prevenir la coagulopatía secundaria a la politransfusión con la correcta indicación de unidades de plasma fresco congelado, concentrados eritrocitarios, crioprecipitados y plaquetas, así como la vigilancia y corrección de los trastornos ya descritos asociados a la politransfusión desde los electrolíticos, ácido base, como los trastornos más graves como son: la lesión pulmonar aguda y el choque vasodilatador.

Por lo tanto, consideramos que el rFVIIa puede ser una alternativa viable en casos en que todas las maniobras tanto médicas como quirúrgicas, hayan sido utilizadas y en donde la relación riesgo-beneficio pueda modificar el pronóstico a corto plazo y modifique la mortalidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drummond J, Petrovitch C. The Massively Bleeding patient. *Anesth Clin North Am* 2001;19:633-49.
2. Reiss RF. Hemostatic defects in massive transfusion: rapid diagnosis and management. *Am J Crit Care* 2000;9:158-167.
3. Gubler KD, Gentilello LM. The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy. *J Trauma* 1994;36:847-851.
4. Poon M. Use of recombinant factor VIIa in hereditary bleeding disorders. *Curr Opinion in Hematology* 2001;8:312-318.

5. Dietrich W, Spannagl M. Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2002;16: 615-616.
6. Morrisey JH. Tissue factor and factor VII initiation of coagulation. In: *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles & Clinical Practice*. Ed 4. Edited by Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:89-101.
7. Shapiro AD, Gilchrist GS et al. Prospective, randomized trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in hemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998;80:773-778.
8. Erhardtsen E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Haemost* 1998;26: 385-391.
9. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X in the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9: S61-S65.
10. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM 3rd. Recombinant activated factor VII: its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. *Can J Anaesth* 2002;49:S7-14.
11. Vaný VC, Goleen NJ, Mann KG. Inhibition of thrombin generation by the zymogen factor VII: implications for the treatment of hemophilia A by factor VIIa. *Blood* 2000;95: 1330-1335.
12. Novoseven (Coagulation Factor VIIa recombinant): prescription info. *Novo nordisk*.
13. Hedner U. Dosing and Monitoring Novoseven treatment. *Haemostasis* 1996;26:102-108.
14. Lindley C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant Factor VIIa. *Clin Pharm Ther* 1994;55:638-648.
15. White GC, Rosendal F, Aledort LM, Lusher JM. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and Factor IX of the scientific and standardization committee of the international Society on Thrombosis and Haemostasis. Factor VII and Factor IX subcommittee. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
16. Brackmann HH, Effenberger E. NovoSeven in immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11: S39-S44.
17. Allain JP, Frommel D. Antibodies to factor VIII. Patterns of immune response to factor VIII in hemophilia A. *Blood* 1976;47:973-982.
18. Scharer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors for factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Hemophilia* 1999;5:223-259.
19. Kessler CM. New products for managing inhibitors to coagulation factors: a focus on recombinant factor VIIa concentrate. *Curr Opin Hematol* 2000;7:408-413.
20. Hedner U. Treatment of patients with factor VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999;82:531-539.
21. Lusher JM. Acute hemarthroses: the benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S45-S49.
22. Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med* 2002;28:S222-7.
23. Nicolaisen EM. Antigenicity of activated recombinant factor VII followed through nine years of clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:S119-S123.
24. Kenet G. rFVIIa for profuse bleeding in surgical patients. *Bloodline Reviews* 2001;1:12-13.
25. Friederich P, Henny C. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2003;361:201-205.
26. Hendricks H, Meijer K. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:402-405.
27. Ground M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev* 2003;17:S11-S21.
28. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997;113:1930-1937.
29. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J. Recombinant factor VIIa acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1081-1085.
30. Sauer A, Moore FA. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-93.
31. Flati G, Andren-Sandberg A. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention and treatment. *Pancreas* 2003;26:8-14.
32. Krause KR, Howells GA. Hypothermia-induced coagulopathy during hemorrhagic shock. *Am Surg* 2000;66:348-354.
33. Gando S, Tede I, Kubota M. Post-trauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992;20:594-600.
34. Cosgriff N, Moore EE. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997;42: 857-862.
35. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, Luboshitz J, Segal E. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth* 2002;49:S15-S20.
36. Lockey DJ. Prehospital trauma management. *Resuscitation* 2001;48:5-15.
37. Gofrit ON, Leibovici D, Shapira SC. The trimodal death distribution of trauma victims: military experience from Lebanon War. *Mil Med* 1997;162:24-26.
38. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, Luboshitz J, Segal E. Recombinant activated Factor VII adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-9.
39. O'Neil P, Bluth M, Gloster E. Successful use of recombinant activated Factor VII for Trauma-Associated Hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002;52:400-5.
40. Lynn M, Jerokhimov I, Popkin C. Early use of recombinant Factor VIIa improves Mean arterial pressure and may decrease mortality in experimental hemorrhagic shock: A pilot study. *J Trauma* 2002;52:703-7.
41. Moulton M, Cresswell L. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1037-46.
42. Gonzalez-Chon O. Sangrado postoperatorio. En: *Complicaciones en la terapia postquirúrgica cardiovascular*. Gonzalez-Chon O. (Eds) Manual Moderno 1ra Edición, México, 2002:109-138.
43. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's witness patients after cardiac surgery with recombinant Factor VIIa (NovoSeven). *Anesthesiology* 2003;98:1513-1515.
44. Aldouri M. The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:41-46.

45. von Heymann C, Hotz H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:615-6.
46. Tobias J, Berkenbosch J. Correction of a Coagulopathy Using recombinant actor VII before removal of an Intra-Aortic Balloon Pump. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:612-4.
47. Hendricks H, van der Maaten J. An effective treatment of severe intractable bleeding alter valve repair by one single dose of activated recombinant Factor VII. *Cardiovasc Anesth* 2001;93:287-9.
48. González-Chon O, García López S. Complicaciones de la asistencia ventricular. En: *Complicaciones en la terapia postquirúrgica cardiovascular*. González-Chon O, (Eds). Manual Moderno 1ra Edición, México, 2002:547-564.
49. Zietkiewicz M, Garlicki M, Domagala J. Successful use of activated recombinant factor VII to control bleeding abnormalities in a patient with a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:384-385.
50. Potapov EV, Pasic M, Bauer M. Activated recombinant factor VII for control of diffuse bleeding after implantation of ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2182-2183.
51. Murkin JM. A novel hemostatic agent: the potential role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in anesthetic practice. *Can J Anaesth* 2002;49:S21-S26.
52. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49-51.
53. Hedner U. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a haemostatic agent. *Bloodline Reviews* 2001;1:3-4.
54. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9:138-43.
55. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM 3rd. Recombinant activated factor VII: its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. *Can J Anaesth* 2002;49:S7-S14.
56. Roberts HR. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001;38:48-50.
57. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002;42:114-24.
58. Erhardtsen E. Ongoing NovoSeven trials. *Intensive Care Med* 2002;28:S248-S255.
59. Egan JR, Lammi A, Schell DN. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;76:154-157.
60. Stepinska J, Banaszewski M. Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor Tirofiban. *Throm Haemost* 2002;87:355-6.

Correspondencia
Dr. Marco Alejandro Chacón Mercado.
Consultorio 508 Torre II
Puente de Piedra No. 150
Col. Toriello Guerra
Tlalpan, C.P. 14050
México D.F.
Tel. 5424 7200 Ext. 4350
Correo-e: drmarcochacon@yahoo.com.mx