

## Uso de factor VII activado en pacientes críticos: Experiencia con 54 casos

Dr. Joel Rodríguez Reyes,\* Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval,\* Dr. José A Villalobos Silva,† Dr. Jesús Simón Domínguez,‡ Dr. Juvenal Franco Granillo§

### RESUMEN

**Introducción:** La hemorragia en el paciente crítico es una entidad que frecuentemente pone en peligro la vida; esto conlleva un incremento de la estancia hospitalaria y de la morbimortalidad. La utilización de factor VII activado recombinante (rFVIIa) ha demostrado tener utilidad con pocos efectos secundarios.

**Objetivo:** Reportar la experiencia del uso de rFVIIa en pacientes críticos de la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC.

**Diseño:** Estudio retrospectivo, observacional y transversal con 54 pacientes a quienes se administró rFVIIa.

**Resultados:** Etiología del sangrado: quirúrgico 50%, hematológico 22%, vascular 16.7% y multifactorial 11.3%, APACHE II al ingreso de  $16.6 \pm 6.5$  (6-30), documentando infección en el 22.2% de los pacientes, mortalidad general de 35.2%, la remisión del sangrado se observó en 79.7% de los casos con una dosis, en 16.3% con dos dosis y en 4% con tres dosis; la tasa de sangrado en los sobrevivientes fue de 336 mL/h predosis y 45 mL/h postdosis, y en los no sobrevivientes fue de 290 mL/h predosis y 66 mL/h postdosis.

**Conclusiones:** la aplicación de rFVIIa en pacientes críticos coincidió con una disminución de la tasa de sangrado.

**Palabras clave:** Factor VII activado recombinante, paciente críticamente enfermo, sangrado.

### SUMMARY

**Introduction:** Severe bleeding in the critically ill patient is an entity that often increases time of hospitalization and mortality. Use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) has shown to be effective to treat hemorrhage with a low rate of adverse effects.

**Objective:** To report the experience of using rFVIIa in critically ill patients from the Intensive Care Unit (ICU) of The ABC Medical Center, Mexico City.

**Design:** An observational, transversal and retrospective study from a database of 54 critically ill patients treated with rFVIIa in the ICU.

**Results:** Etiology of bleeding: Surgical 50%, hematologic 22%, vascular 16.7%, multifactorial 11.3%, APACHE II  $16.6 \pm 6.5$  (6-30), 22% of total patients were infected, general mortality of 35.2%, amount of doses necessary to stop bleeding: Survivors: 336 mL/h pre dose and 45 mL/h post dose, Non survivors: 290 mL/h pre dose and 66 mL/h post dose.

**Conclusion:** Administration of rFVIIa in critically ill patients was coincidental with a lowering rate of bleeding.

**Key words:** Recombinant activated factor VII, critically ill patient, bleeding.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el manejo, diagnóstico y tratamiento de los pacientes críticos, los trastornos hemorrágicos que ponen en peligro la vida siguen siendo una complicación frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos; esta situación incrementa el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad. Las causas que producen sangrado en los pacientes críticos son muy diversas, generalmente son multifactoriales; la hemorragia severa

\* Médico residente de Medicina Crítica del Centro Médico ABC.

† Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC.

‡ Jefe de Laboratorio del Centro Médico ABC.

§ Jefe del Servicio de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC.

o la coagulopatía incontrolable debe ser tratada energicamente, sobre todo en pacientes isquémicos y en aquellos en quienes el aporte de oxígeno se ve comprometido; el tratamiento médico está bastante estandarizado: transfusión de plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado, concentrado de hemáties y vitamina K. En algunas ocasiones la hemorragia no cede con este tratamiento, por lo que la utilización del factor VII activado recombinante (rFVIIa) ha demostrado su eficacia y buena tolerancia con pocos efectos secundarios. La hemostasia en el ser vivo es el conjunto de mecanismos encaminados a prevenir la pérdida de sangre hacia el exterior del sistema vascular, reparar y mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos y tiene cuatro procesos fisiológicos ampliamente conocidos: vasoconstricción localizada en el área afectada (espasmo vascular), formación de un agregado de plaquetas sobre la superficie lesionada (tapón plaquetario), formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario (coagulación) y eliminación de los depósitos de fibrina (fibrinólisis).

La coagulación plasmática consiste en la transformación del fibrinógeno (globulina plasmática soluble) en fibrina (globulina plasmática insoluble) mediante reacciones proteolíticas en cascada con participación de la trombina que es la responsable de la transformación del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, que polimerizará y formará la malla necesaria para la estabilización del trombo plaquetario; también la formación de trombina es el punto final de una serie de reacciones enzimáticas, en las cuales un zimógeno es convertido en una enzima activa que, a su vez, activará otro zimógeno. Este modelo de activación se ha descrito como «en cascada» y constituye el eje central de la coagulación de la sangre. La iniciación del proceso exige un factor desencadenante, que puede ser variado, y que determinará la activación de una u otra vía de la coagulación:

- *Vía intrínseca*, la pérdida de la continuidad de la superficie endotelial estimula la actividad plaquetaria, y por otro lado, el contacto del plasma con el colágeno de la pared vascular (sistemas de contacto), origina la activación de un conjunto de proteínas plasmáticas relacionadas entre sí. Es iniciado por el factor XII.
- *Vía extrínseca*, el factor desencadenante es el contacto de la sangre con el factor tisular (lipoproteína procedente de las células endoteliales que queda expuesta después de una lesión celular), convirtiendo el factor VII en una proteasa activa.

El factor VII natural circula en pequeñas cantidades y no es biológicamente activo en el proceso de la coagulación hasta que se une al factor tisular (FT) que se libera en la zona de la lesión. El complejo FT/FVIIa inicia la cascada de la coagulación activando los factores IX y X cuyo resultado final es la activación de protrombina, con formación de trombina y del coágulo de fibrina insoluble. El FT se ha localizado en numerosas superficies celulares incluyendo el sistema nervioso, la administración de una dosis alta de rFVIIa produce un enorme incremento en la concentración de rFVIIa comparado con la situación fisiológica, llevando a una mayor y más rápida producción de trombina. Estudios *in vitro* han demostrado que los coágulos así formados tienen mayor resistencia a la degradación por enzimas fibrinolíticas. El rFVIIa fue originalmente utilizado para incrementar la actividad del factor tisular, y el incremento de la formación de trombina en plaquetas solamente activadas, evitando efectos tromboticos a otros niveles.

El factor VII, una glicoproteína vitamina K dependiente es un zimógeno que es convertido por proteólisis a factor VII activado, la forma enzimáticamente activa, el FVII es sintetizado en el hígado y tiene la vida media más corta de todos los factores de coagulación (2 a 5 h).<sup>1,2</sup>

Pacientes críticos con sangrado masivo desarrollan coagulopatía sistémica manifestada por hemorragia microvascular generalizada, propiciada por consumo de sustratos, acidosis metabólica, hipotermia y multitransfusión; el factor rFVIIa en diversos estudios ha demostrado controlar la hemorragia microvascular cuando la terapia convencional ha fracasado; una amplia gama de dosis en estudios realizados se ha observado, demostrando que dosis bajas de 40 µg/kg en pacientes quirúrgicos son eficaces; sin embargo, en un multicéntrico se observó que con dosis mayores la eficacia es mayor (90 µg/kg);<sup>2</sup> la mayoría de estudios aleatorizados recomiendan una dosis efectiva de 80-100 µg/kg, cada 2 h hasta que se logre la hemostasia adecuada y el intervalo puede ser ajustado sobre la base de hemorragia y gravedad, es decir, en hemorragia masiva corregida o controlada se recomienda continuar con dosis repetidas de 6-8 h posterior al control hemostático. En pacientes quirúrgicos de alto riesgo para sangrado se recomienda una primera dosis de 90 µg antes de la cirugía y en intervalos de 2-4 h durante el evento quirúrgico y cada 4-6 h hasta las primeras 12 h postcirugía.<sup>1,2</sup> En deficiencias congénitas programadas a una intervención quirúrgica la

dosis recomendada es de 15-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  c/4-6 h durante las primeras 24 h. Las últimas guías internacionales de transfusión sanguínea recomiendan dosis de 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para aquellos pacientes que están en peligro de vida después de transfundir 4-6 paquetes globulares con sangrado activo persistente, además se demuestra disminución de la mortalidad a 30 días sin incremento en sus efectos trombogénicos y/o falla orgánica múltiple (FOM). No obstante, es necesario distinguir entre el uso y el abuso de la utilización del factor rFVIIa, tanto por la repercusión económica como por las indicaciones actualmente autorizadas para su utilización.<sup>6-9</sup>

El rFVIIa es actualmente aprobado en los Estados Unidos para el control de sangrado quirúrgico espontáneo en pacientes con hemofilia congénita y con inhibidores del factor VIII, IX y VII; en esta población los eventos tromboembólicos son infrecuentes, situación contraria en pacientes con factores predisponentes como la aterosclerosis, sobre todo cuando se utilizan dosis altas de rFVIIa entre 120 y 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;<sup>5,10</sup> algunos estudios sugieren que la administración de este producto podría favorecer la hemostasia en pacientes hipotérmicos sin la necesidad de corregir previamente la temperatura;<sup>4</sup> otro grupo de pacientes poco estudiado es la población pediátrica, particularmente en neonatos pretérmino; existen algunos reportes de casos publicados y dos estudios prospectivos no controlados que sugieren que su uso es seguro y bien tolerado en esta población, sin embargo se requiere de estudios controlados a fin de optimizar dosis.<sup>3,11-13</sup>

En el presente estudio mostramos la experiencia del uso de rFVIIa en pacientes críticos con sangrado que pone en peligro la vida.

## OBJETIVO

Describir y reportar la experiencia del uso de factor VII activado en los pacientes críticos de la Unidad de Terapia Intensiva Dr. Mario Shapiro del Centro Médico ABC.

## JUSTIFICACIÓN

La utilización del factor VII activado tiene indicaciones precisas; se trata de un derivado que ha demostrado utilidad en el tratamiento de episodios hemorrágicos y para prevenir el sangrado excesivo relacionado a cirugías en pacientes con hemofilia hereditaria o adquirida que han desarrollado inhibidores de los factores VIII y IX de la coagulación;

estas alteraciones son más severas en el caso de los pacientes críticos; este producto no es fácilmente accesible por su costo; en este estudio analizaremos de manera retrospectiva nuestra experiencia con su uso, los resultados clínicos y sus aplicaciones, además de comparar los datos obtenidos con los resultados publicados en la literatura médica.

## DISEÑO

Estudio de investigación observacional, retrospectivo y transversal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en los archivos electrónicos del Centro Médico ABC (CMABC) campus Observatorio y Santa Fe del 1° de Enero de 2005 al 1° de Agosto de 2008 para localizar los expedientes de todos los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos que recibieron factor VII activado, independientemente del diagnóstico de ingreso.

Se realizó la recolección de datos de los pacientes en cuanto a la edad, sexo, patología de ingreso, escala de gravedad APACHE II, causa de sangrado, dosis, número de dosis, hemograma y coagulograma basal y posterior a la administración de rFVIIa, incidencia de resangrado, días de estancia en la UTI y mortalidad.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes ingresados en la terapia intensiva del CMABC por cualquier causa, con sangrado refractario y que hayan requerido la administración de factor VII activado.

## RESULTADOS

Durante este estudio se revisaron 54 pacientes con edad promedio de  $64.6 \pm 18$  años (18-92), el 55.6% (n = 30) fueron del sexo masculino y 44.4% (n = 24) del femenino (*cuadro I*). En cuanto a estancia hospitalaria se reportaron  $12.8 \pm 10.6$  días (1-78), el 90.7% no tenían anticoagulación previa al momento de ingresar al estudio, los diagnósticos principales de internamiento fueron: cardiovascular 22.2%, neurológico 20.4%, digestivo 19.2%, oncológico 14.8%, hematológico 14.2% y otros 9.2%, la escala de gravedad APACHE II en todos los pacientes al momento del ingreso fue de  $16.6 \pm 6.5$  (6-30), del total

de los pacientes el 22.2% cursó con un foco infeccioso documentado. La etiología del sangrado en la población estudiada fue: quirúrgico 50%, hematológico 22%, vascular 16.7 y multifactorial 11.3% (*figuras 1 y 2*).

Al ingreso a terapia intensiva la hemoglobina promedio fue de  $10.2 \pm 2.0$  g/dL (6.3-16.5) y las plaquetas de  $142.1 \pm 118$  mL/mm<sup>3</sup> (19-663); el coagulograma basal reportó un tiempo de protrombina (TP) en  $18.4 \pm 9.4$  segundos (10-67.4); el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) en  $48.5 \pm 11.9$  segundos (19-250), el INR en  $1.9 \pm 1.2$  (0.9-7.1), el TT en  $26.2 \pm 8.3$  (17.1-96). El sangrado promedio se reportó en  $1,038 \pm 807$  mL (100-5,500), se utilizaron en promedio  $6.4 \pm 3.5$  unidades de PFC (1-14),  $2.5 \pm 1$  aféresis plaquetarias (1-4) y  $5.1 \pm 1.7$  mg (1.2-7.2) de rFVIIa (90 µg/kg).

El coagulograma de control posterior a la administración de rFVIIa reportó un TP de  $13.5 \pm 2.2$  segundos (10-22), un TPT de  $39.3 \pm 21.1$  (19-120) y el TT de  $17.3 \pm 4.1$  segundos (13.1-42).

Se reportó la siguiente tasa de sangrado promedio predosis: sobrevivientes: 336 mL/h, no sobrevivientes: 290 mL/h. Tasa de sangrado promedio postdosis: Sobrevivientes: 45 mL/h, no sobrevivientes: 66 mL/h. La frecuencia de resangrado en los pacientes estudiados fue de 27.8% (*cuadro II*).

Se administró una sola dosis de rFVIIa a 79.7% del grupo estudiado, dos dosis a 16.7% y tres dosis a 3.7%; la mortalidad general que observamos fue de 35.2%.

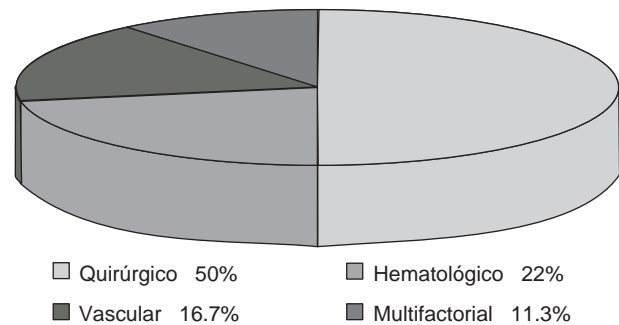
## DISCUSIÓN

Desde 1988, la eficacia terapéutica de rFVIIa en pacientes con hemofilia ha sido investigada en una serie de estudios clínicos internacionales que documentan que el tratamiento es efectivo de 80 a 90% cuando es usado a las dosis recomendadas de 90 µg/kg en forma de inyección en bolo y que puede ser repetida a las 2 horas.

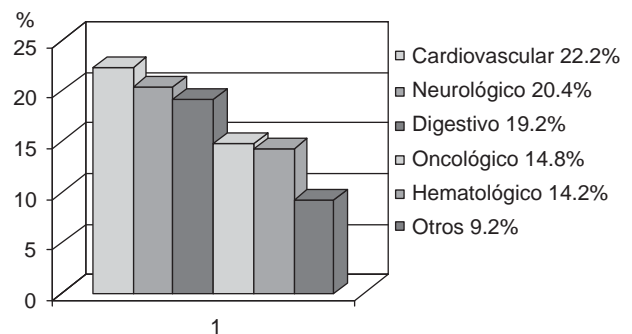
El factor VII activado recombinante es un producto desarrollado por ingeniería genética, altamente purificado y libre de virus, que a diferencia de algunos productos de tecnología recombinante no tiene añadido de albúmina humana como estabilizador ni se emplean otras proteínas humanas en el proceso de producción o como agregados al producto final; es estructuralmente muy similar al factor VII activado derivado del plasma humano y es obtenido mediante tecnología recombinante a través de la clonación y expresión de genes en células rena-

**Cuadro I. Características demográficas.**

Pacientes	n = 54	
Edad	$64.6 \pm 18$ años	(18-92)
Género femenino	30 pacientes	(44.4%)
Género masculino	24 pacientes	(55.6%)
APACHE II	$16.6 \pm 6.5$	(6-30)



**Figura 1. Etiología del sangrado.**



**Figura 2. Causas generales de internamiento.**

**Cuadro II. Tasa de sangrado pre y postdosis.**

Pacientes	Tasa de sangrado promedio predosis	Tasa de sangrado promedio postdosis
Sobrevivientes	336 mL/h	45 mL/h
No sobrevivientes	290 mL/h	66 mL/h

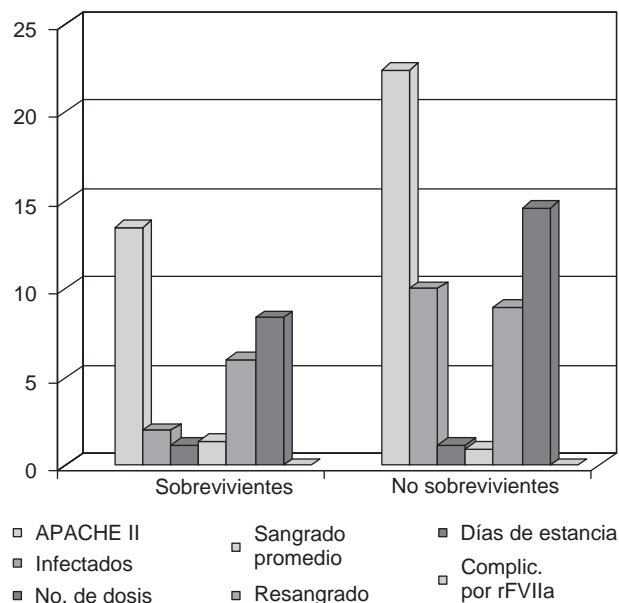
les de hámster recién nacido. Está indicado para tratar los episodios hemorrágicos y prevenir el sangrado excesivo relacionado a cirugías en pacientes con hemofilia hereditaria o adquirida que han desarrollado inhibidores a los factores VIII y IX de la coagulación. Útil para el tratamiento de sangrado



espontáneo y quirúrgico, tiene una vida media en adultos de 2.5 a 3 horas; en el caso de los niños la vida media y el aclaramiento son más cortos, la farmacocinética de este producto es similar en diferentes contextos, ya que ha sido evaluada en diferentes tipos de poblaciones, en distintos estados patológicos, en pacientes anticoagulados e incluso se reportan estudios en individuos sanos; los reportes de eventos adversos no serios relacionados con el tratamiento, pero los más frecuentemente reportados son dolor en el sitio de infusión, fiebre, cefalea, vómitos, fluctuaciones en la presión arterial y reacciones cutáneas de hipersensibilidad; su uso clínico está disponible en diversas partes del mundo; el tratamiento efectivo para los sangrados que amenazan la vida constituye todavía un desafío; la seguridad de estos pacientes se ha documentado en múltiples estudios clínicos; existe evidencia de que rFVIIa no causa una activación significativa en la coagulación sistémica; los niveles de fibrinógeno funcional y antitrombina no varían durante repetidas inyecciones de rFVIIa; los cambios mínimos que ocurren en el postoperatorio no son mayores que los que se observan en los pacientes que no padecen alteraciones de la coagulación. El uso de rFVIIa en asociación con condiciones patológicas como aterosclerosis avanzada, politraumatismos y sepsis, en las que el factor tisular pudiera estar expresado más extensamente, lleva el riesgo potencial de desarrollar eventos tromboticos, sobre todo de tipo arterial.

En nuestra experiencia hemos observado que los pacientes que resangraron tuvieron un mayor tiempo de estancia hospitalaria con relación a los que no lo hicieron; los pacientes que resangraron tenían un APACHE II más alto; aquellos que fallecieron tuvieron mayor tiempo de estancia hospitalaria, así como también un APACHE II mayor; la mayoría de los pacientes (79.7%) solamente requirieron una dosis de factor VII activado; la principal etiología de los pacientes fallecidos fue la hematológica; 22.2% de los pacientes presentó un foco infeccioso documentado; dichos pacientes también tuvieron una mortalidad más alta; al analizar los valores promedio basales de TP y TPT previos a la administración del rFVIIa, se observó corrección de los mismos, se describieron distintas causas de sangrado, siendo la quirúrgica la más frecuente; sin embargo, en un porcentaje de 11.3% se describió como multifactorial.

La mortalidad general reportada en nuestro estudio fue de 35.2%; no obstante, las limitaciones de este estudio están ligadas al aspecto observacional en relación a que no se cuenta con un grupo contro-



**Figura 3.** Resultados de sobrevivientes y no sobrevivientes.

lado que compare beneficios, únicamente se describe la evolución de los pacientes con distintas patologías de ingreso a la UCI y que fueron manejados con rFVIIa; sin embargo, llama la atención que el sangrado promedio y las dosis empleadas de factor VII activado fueron similares en los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, lo cual nos hace suponer que la efectividad del producto fue similar en toda la población estudiada y que la mortalidad estuvo ligada a la gravedad de los pacientes más que al sangrado *per se* (figura 3).

Se requiere de un estudio experimental con una muestra mayor de pacientes, y con grupo control para poder establecer resultados estadísticamente confiables, sobre todo en población mexicana.

### CONCLUSIONES

El empleo de rFVIIa a dosis de 90 µg/kg en pacientes críticos coincidió con una disminución en la tasa de sangrado promedio en los pacientes críticos, tanto en los sobrevivientes como en los no sobrevivientes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. Hsia C, Chin Yee I, Mc Alister V. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia. *Ann Surg* 2008;248:61-68.
3. Mistakos G, Papaioannou G, Giougi E et al. Is the use of rFVIIa state and effective in bleeding neonates? *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(3):145-150.
4. Kheirabadi BS, Delgado A, Dubick M et al. *In vitro* effect of activated recombinant factor VII on coagulation properties of human hypothermic temperatures. *J Trauma* 2007;63:1079-1086.
5. Diringer M, Skolnick B, Mayer S et al. Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:850-856.
6. Giansily-Blaizot M, Biron-Andreani C, Aguilar-Martínez P, de Moeloose Philippe, Briquel Marie-E, Goudemand J et al. Inherited factor VII deficiency, and surgery. Clinical data are the best criteria to predict the risk of bleeding. *Br J Haematol* 2002;117:172-175.
7. Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA, Levy JH. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witness patients after cardiac surgery with recombinant factor VIIa (Novo-Seven). *Anesthesiology* 2003;98:1513-1515.
8. Brown SA. What dose of recombinant activated factor VII should be used in patients with factor XI deficiency? *Hemophilia* 2005;11:430-431.
9. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII—a critical appraisal. *Haemophilia* 2006;12:19-27.
10. Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology* 2007;12:55-62.
11. Tobias J, Berkenbosch J, Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49-51.
12. Millar CG, Stringer MD, Sugarman I et al. The use of recombinant factor VIIa for bleeding in paediatric practice. *Haemophilia* 2005;11:171-174.
13. Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factorVII: an update. *Semin Hematol* 2006;43(suppl 1): 105-107.

## Correspondencia:

Dr. Joel Rodríguez Reyes  
Unidad de Terapia Intensiva  
Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC  
Sur 136 Núm. 116, colonia Las Américas,  
01120, México, DF.  
Tel. 52308000 EXT 8594, Celular: 5528888833  
E-mail: jr.medico@hotmail.com