



## Caso clínico

## Factor VII recombinante activado en el tratamiento de la hemorragia microvascular resistente en pacientes oncohematológicos. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica

Raúl Carrillo Esper,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\*\* Jesús Fernando Castro Padilla,\*\*\* Daniel Arenas Zenteno\*\*\*\*

### RESUMEN

La hemorragia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia, cuyos eventos pueden aparecer hasta en 90% durante la evolución de su enfermedad. El factor VII recombinante activado (FVIIra) se desarrolló para tratar pacientes con hemofilia, con inhibidores. En caso de falla de las opciones convencionales, en años recientes se extendió su administración a pacientes con disfunción plaquetaria, traumatismo, enfermedades hepáticas y coagulopatía no controlada. Se comunican los casos de dos pacientes con enfermedades hematológicas malignas, que tuvieron hemorragia microvascular resistente al tratamiento convencional y respondieron satisfactoriamente al FVIIra. Los resultados y la evidencia científica sugieren que el factor VII recombinante activado es una alternativa útil e inocua en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas y hemorragia microvascular; sin embargo, se requieren estudios controlados para validar su prescripción rutinaria en la práctica clínica. Este es el primer reporte en nuestro medio que analiza tan interesante tema.

**Palabras clave:** factor VII activado recombinante, neoplasias hematológicas, hemorragia microvascular.

### ABSTRACT

Bleeding is an important cause of morbidity and mortality in patients with malignancies, particularly in patients with leukemia, in whom hemorrhage has been reported in up to 90% of cases. Recombinant FVIIa (rFVIIa) was developed primarily for the treatment of hemophilia A or B with inhibitors. In recent years, the use of rFVIIa has been widely extended to treat patients with bleeding diatheses of various causes. rFVIIa has been used in a diverse clinical bleeding situations such as platelet disorders, trauma, liver disease and uncontrolled coagulopathy, when all other therapeutic options have failed. In this paper we report two patients with hematologic malignancies with severe bleeding refractory to conventional therapy that were successfully treated with rFVIIa. The use of rFVIIa was well tolerated. Our data and the literature suggests that rFVIIa is beneficial in the management of hemorrhage in patients with hematologic malignancies and massive microvascular bleeding. This warrants further investigation in rigorously controlled clinical trials. To the best of our knowledge this is the only paper in our country which describes and objectively documents successful hemostasis in patients with hematologic malignancies with rFVIIa.

**Key words:** recombinant FVIIa, hematologic malignancies, microvascular bleeding.

**L**as coagulopatías o hemorragias son complicaciones frecuentes en pacientes con leucemia, ocasionadas por la deficiencia de factores de coagulación (fibrinógeno, protrombina y plas-

minógeno; factores V, VII, VIII, IX y X),<sup>1</sup> disminución en su síntesis hepática, activación de la trombina, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia y efecto de algunos agentes quimioterapéuticos (6-mercaptopurina,<sup>2</sup>

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.  
 \*\* Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Médica Sur.  
 \*\*\* Residente de segundo año de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.  
 \*\*\*\* Estudiante del cuarto semestre de medicina. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Jesús Fernando Castro Padilla. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, 14050, México, DF. Correo electrónico: fernione1@hotmail.com  
 Recibido: mayo, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Sánchez ZMJ, Castro PJF, Arenas ZD. Factor VII recombinante activado en el tratamiento de la hemorragia microvascular resistente en pacientes oncohematológicos. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(1):67-72.  
 La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

metrotexato<sup>3</sup> y L-asparagina).<sup>4</sup> El tratamiento consiste en transfusión de plasma fresco congelado, concentrados eritrocitarios, plaquetas, crioprecipitados y vitamina K.<sup>5</sup> Este abordaje, además de los efectos terapéuticos positivos, se asocia con complicaciones inmunológicas, no inmunológicas e infecciosas (sobre todo en pacientes politransfundidos), entre las que destacan dos enfermedades recientemente descritas: la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión y la lesión por almacenamiento.<sup>6</sup> Estos trastornos resultan en incremento de la morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria y costos. Por lo anterior, se han investigado nuevas alternativas para el tratamiento de la hemorragia crítica aguda en pacientes oncohematológicos, como el factor VII recombinante activado (FVIIra).

El factor VIIra se desarrolló para el tratamiento de la hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores, y después de su advenimiento a la terapéutica clínica se prescribió con buenos resultados en traumatismos, intervenciones quirúrgicas, trasplantes hepáticos, hemorragias alveolares, trombocitopenias, disfunciones plaquetarias, hepatopatías, entre otras. Aunque su experiencia se basa en casos aislados y series pequeñas, diferentes metanálisis han mostrado que la tendencia es positiva, principalmente en la reducción y control de la hemorragia, y disminución significativa de la administración de productos sanguíneos adicionales.<sup>7</sup>

Este estudio reporta dos casos de pacientes con enfermedad oncohematológica, complicados con hemorragia crítica aguda, tratados con el factor VII recombinante activado.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 21 años de edad, con antecedente de osteosarcoma en el tobillo derecho, tratado con quimioterapia con buena respuesta oncológica. Tres años después de establecer dicho diagnóstico tuvo leucemia aguda mieloide M4; recibió daunorubicina y Ara-C. Hubo complicaciones con pancitopenia, hemorragia, mucositis y choque séptico, por lo que ingresó a la unidad de terapia intensiva. El tratamiento se realizó con base en las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis con buena respuesta. Al cuarto día de su internamiento tuvo hemorragia en la parte baja del tubo digestivo, caracterizada por hematoquecia de 1,000 cc que lo llevó al estado de choque hemorrágico.

Los tiempos de coagulación inicial reportaron: TP de 20.1 segundos (9 a 12 seg), actividad de 31.9% e INR de 1.9 (0.5 a 1.9), TTP de 52.1 segundos (25.8-33.8 segundos) y cuenta plaquetaria de 8 (150 a 450x103/ $\mu$ L). Se trasfundieron cuatro concentrados eritrocitarios, tres de plasma fresco congelado, cinco férésis plaquetarias y un crioprecipitado (figura 1) sin reacción satisfactoria, con persistencia de la trombocitopenia, alargamiento de los tiempos de coagulación y hemorragia. Por lo anterior se administró el factor VII recombinante activado (FVIIra). Despues de dos dosis (4.8 mg, cada una con intervalo de 7 h) se controló la hemorragia (figura 2); los tiempos de coagulación y la concentración plaquetaria mejoraron, y disminuyeron significativamente los requerimientos trasfusionales (figura 3).

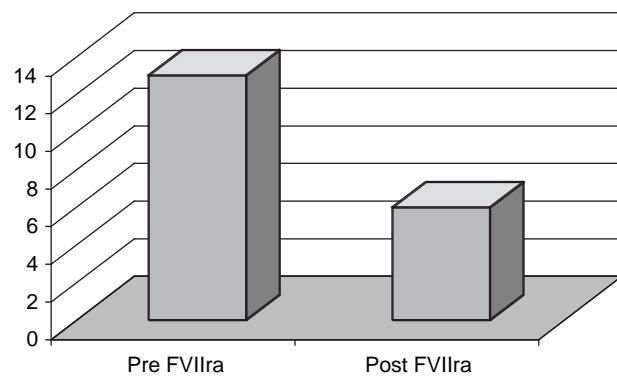


Figura 1. Productos hemáticos trasfundidos pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1).

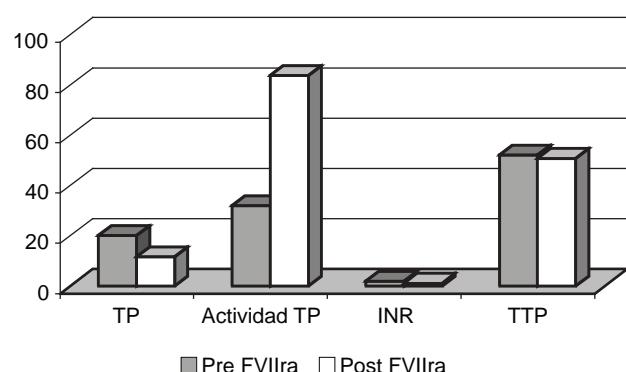
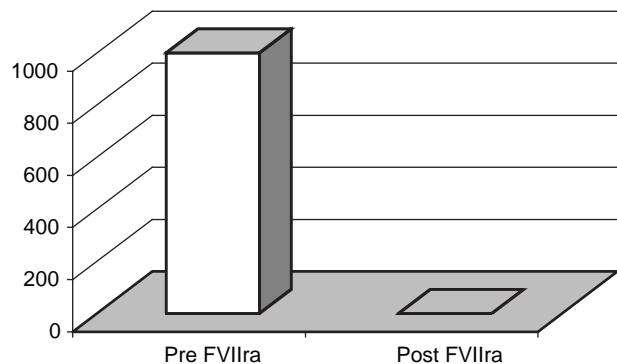
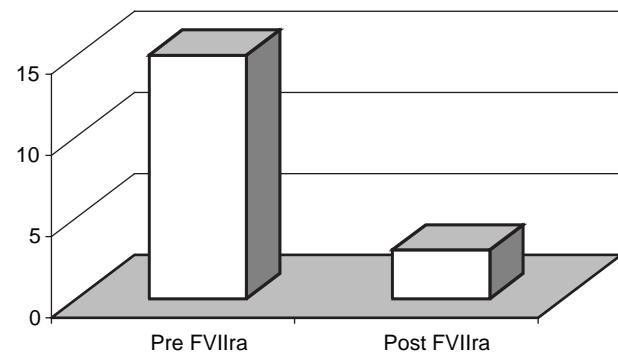


Figura 2. Tiempos de coagulación pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1). TP: tiempo de protrombina; INR: índice normalizado internacional; TTP: tiempo parcial de tromboplastina activado.



**Figura 3.** Caso 1: hemorragia pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1).



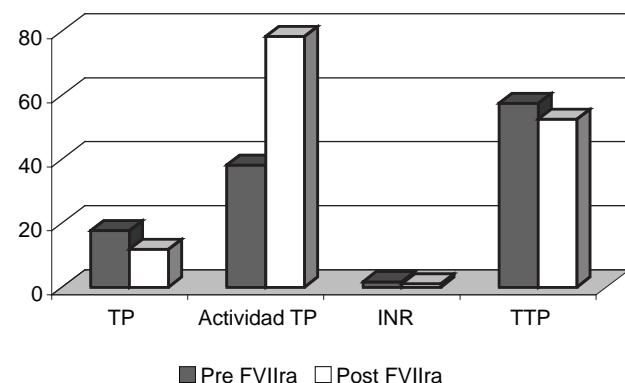
**Figura 4.** Productos hemáticos trasfundidos pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2).

## Caso 2

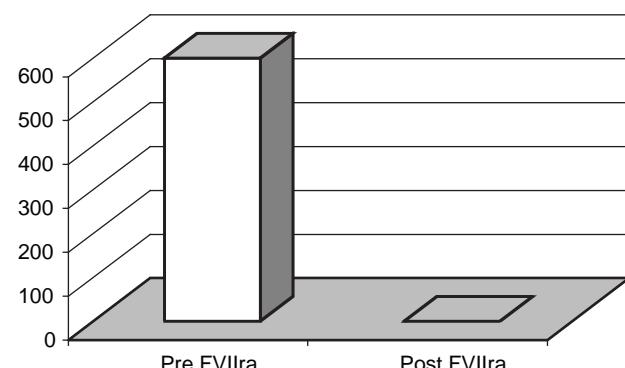
Paciente femenina de 67 años de edad, con leucemia linfocítica crónica en quien se practicó artroplastia total de la rodilla derecha y esplenectomía. En el periodo postoperatorio hubo complicaciones con artritis séptica, por lo que requirió el retiro del material de osteosíntesis y lavado articular. Posteriormente tuvo hemorragia microvascular no controlable por medios quirúrgicos. Ingresó a la unidad de terapia intensiva por estado de choque secundario a septicemia, hemorragia microvascular del sitio quirúrgico y disfunción de la coagulación, con tiempo de protrombina de 17.7 segundos (9 a 12 segundos), actividad de 30% e INR de 1.7 (5 a 1.9 segundos); plaquetas de 33 (150 a 450x10<sup>3</sup>/μL) y tiempo de sangrado de Ivy mayor de 15 minutos (3 a 6 minutos). Se inició tratamiento con base en las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis y Productos Hemáticos. Se trasfundieron cuatro concentrados eritrocitarios, 5 UI de plasma fresco congelado, dos de crioprecipitados y cuatro férasis plaquetarias (figura 4). Por persistir la hemorragia, aún con el tratamiento establecido, se administró el factor VII recombinante activado (4.8 mg), con lo que disminuyó de manera significativa la hemorragia (figura 5), los requerimientos trasfusionales y tiempos de coagulación (figura 6).

## DISCUSIÓN

Existen pocos reportes relacionados con la administración del factor VII recombinante activado (Novoseven®, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca) para el tratamiento de la hemorragia en pacientes con leucemia. Se han reportado



**Figura 5.** Tiempos de coagulación pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2). TP: tiempo de protrombina; INR: índice normalizado internacional; TTP: tiempo parcial de tromboplastina activado.



**Figura 6.** Hemorragia pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2).

buenos resultados en pacientes con sangrado del tubo gastrointestinal alto,<sup>8</sup> hemoptisis masiva,<sup>9</sup> e incluso como tratamiento profiláctico previo a la punción lumbar, para terapéutica intratecal,<sup>10</sup> sin efectos adversos.

Una de las revisiones más grandes con respecto a la administración del factor VII recombinante activado, en pacientes con trombocitopenia y enfermedad oncohema-

tológica, señaló buena respuesta al tratamiento a corto plazo en la mayoría de los casos. Entre las complicaciones hubo un caso de evento vascular cerebral isquémico en el que no pudo determinarse si se relacionaba con la administración del factor (cuadro 1). La experiencia con la administración del factor VII recombinante activado en pacientes con hemofilia, con inhibidores, ha demostrado

**Cuadro 1.** Experiencia clínica con la administración del factor VII recombinante activado en pacientes oncohematológicos con hemorragia (continúa en la siguiente página)

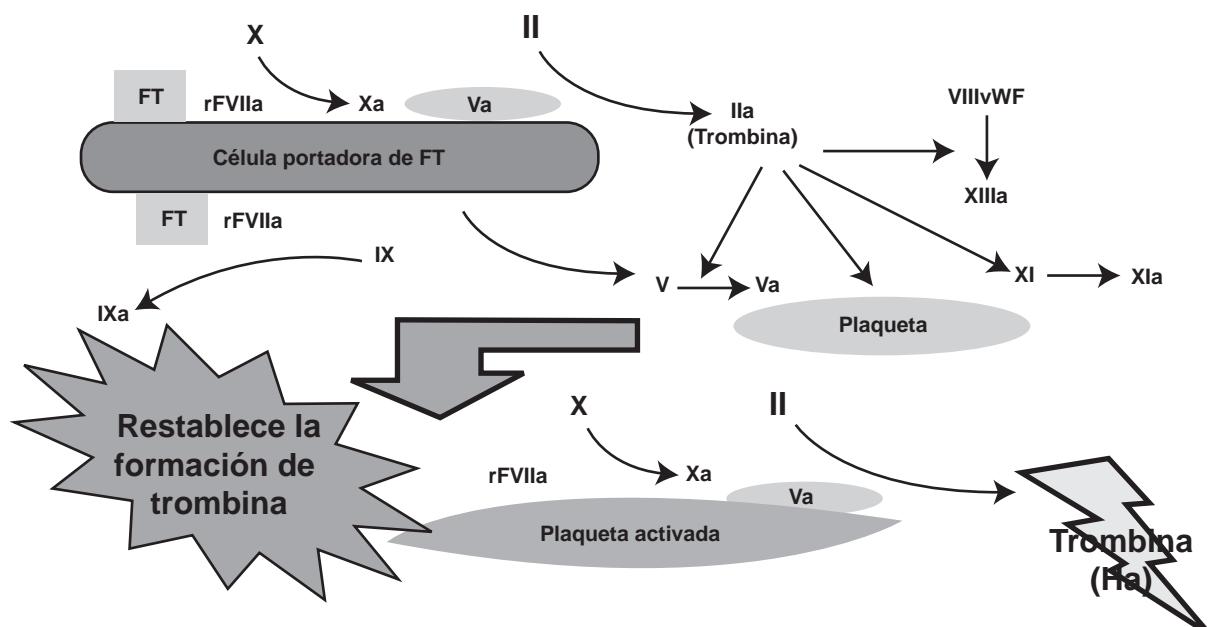
Estudio (año)	Caso	Casos (edad en años)	Sitio del sangrado	Dosis total (μg/kg)	Resultados
M. Karina et al. (2000) Hoffman R. et al. (2002) Prabod Das et al. (2005)	1	Masculino (49)	Pulmón, hemoptisis severa/ LLA	90	Rápida hemostasia
	2	Masculino (32)	Tubo digestivo/hematemesis/ LMA	Tres dosis de 90	Rápida hemostasia
	3	Masculino (17)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
	4	Masculino (7)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
	5	Masculino (8)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
Brenner B. et al. (2005)	6	Femenino (23)	Sangrado pulmonar/LMA	Dos dosis de 133	Detención del sangrado
	7	Femenino (52)	Intervención quirúrgica vascular/LMA	Tres dosis de 297	Limitación marcada del sangrado
	8	Femenino (54)	Gastrointestinal/LMA	73	Limitación marcada del sangrado
	9	Masculino (12)	Piel/LMA	40	Limitación del sangrado
	10	Femenino (30)	Epistaxis/LLA	40	Detención del sangrado
	11	Femenino (17)	Gastrointestinal/LLA y posterior LMA	Tres dosis de 289	Limitación marcada del sangrado
	12	Femenino (20)	Gastrointestinal/LLA	54	Sin cambios
	13	Masculino (4)	Gastrointestinal/LLA	100	Detención del sangrado
	14	Masculino (2)	Gastrointestinal/LLA	Dos dosis de 240	Limitación marcada del sangrado
	15	Masculino (2)	Gastrointestinal/respiratorio/pulmón/LLA	Dos dosis de 240	Limitación marcada del sangrado
	16	Femenino (17)	Pulmón/vía respiratoria alta/LLA	73	Detención del sangrado
	17	Masculino (3)	Gastrointestinal/LLA	Dos dosis de 140	Detención del sangrado
	18	Masculino (15)	Enfermedad de Hodgkin/gastrointestinal	Dos dosis de 46	Limitación del sangrado
	19	Femenino (57)	Linfoma no Hodgkin/gastrointestinal	Tres dosis de 288	Limitación del sangrado
	20	Femenino (47)	Gastrointestinal/urinario/linfoma no Hodgkin	Ocho dosis de 1,040	Limitación marcada del sangrado
	21	Masculino (32)	Linfoma no Hodgkin/post biopsia hepática	24	Limitación del sangrado
	22	Femenino (58)	Gastrointestinal/linfoma no Hodgkin	Dos dosis de 184	Detención del sangrado

**Cuadro 1.** Experiencia clínica con la administración del factor VII recombinante activado en pacientes oncohematológicos con hemorragia (continuación)

Estudio (año)	Caso	Casos (edad en años)	Sitio del sangrado	Dosis total ( $\mu\text{g/kg}$ )	Resultados
23	Femenino (18)	Linfoma de Burkitt/remoción de linfoma	18	Detención del sangrado	
24	Masculino (14)	Pulmón/gastrointestinal/Burkitt	48	Limitación marcada del sangrado	
25	Femenino (57)	Gastrointestinal/linfoma de células B	52	Detención del sangrado	
26	femenino (21)	Epistaxis/linfoma de células T	Dos dosis de 80	Detención del sangrado	
27	Femenino (30)	Gastrointestinal/linfoma no especificado	90	Detención del sangrado	
28	Femenino (31)	Gastrointestinal/linfoma no especificado	30	Detención del sangrado	
29	Femenino (3)	Gastrointestinal/mucosas/ anemia aplásica	Dos dosis de 167	Limitación marcada del sangrado	

eficacia e inocuidad; no provoca hipercoagulabilidad sistémica, a pesar de la disminución de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activado, ya que sus efectos se limitan al sitio de la lesión vascular donde se expresa el factor tisular. A pesar de la poca experiencia en este escenario, los hechos científicos demuestran que el factor VII es una buena alternativa cuando se administra racionalmente.

El mecanismo de acción del factor VII recombinante activado se fundamenta en el modelo celular de la coagulación, en el que su interacción con el factor tisular y la superficie plaquetaria genera un proceso que implica las fases de iniciación, amplificación y propagación, cuyo objetivo final es la producción de trombina en los sitios de daño vascular (figura 7).<sup>12</sup> A dosis suprafisiológicas se enlaza con la superficie de las plaquetas activadas e inicia



**Figura 7.** Mecanismo de acción del factor VII recombinante activado. Tomado de: Hoffman M, et al. Thromb Haemost 2001;85(6):958-65.

la síntesis de trombina (independiente del factor tisular, el factor VIII o IX), que resulta en la formación de un trombo estable. Cuando la concentración de plaquetas es normal o reducida, la trombina generada por el factor VIIra favorece *in vitro* la adhesión de éstas al colágeno y fibrinógeno.<sup>13</sup> Las estrategias actuales de tratamiento recalcan las ventajas de la administración oportuna de dicho factor en conjunto con la aplicación juiciosa de productos sanguíneos, con previa optimización del pH, la temperatura y el fibrinógeno.<sup>14</sup> Cuando el factor VII recombinante activado se administra en pacientes oncohematológicos, con hemorragia y trombocitopenia, aumenta su supervivencia, disminuye la administración de productos sanguíneos y reduce los costos de atención.<sup>15</sup>

Con la administración del factor VII recombinante activado en los pacientes de este estudio se logró controlar de manera satisfactoria la hemorragia y disminuir significativamente los tiempos de coagulación; además, tuvo efecto en la reducción de productos sanguíneos trasfundidos, con resultados semejantes a los reportados en la bibliografía. Este es el primer reporte en nuestro medio relacionado con la administración del factor VII recombinante activado para el control de la hemorragia microvascular en pacientes con enfermedad oncohematológica. Se requieren más estudios para su validación, con medicina basada en evidencias.

## REFERENCIAS

1. Tornebohm E, Blomback M, Lockner D. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukemia. *Leuk Res* 1992;16:1041-8.
2. Arico M, Gamba G, Raiteri E, Montani N, et al. Clotting abnormalities in children during maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1991;76:472-4.
3. Totan M, Dagdemir A, Ak AR, Albayrak D, Kucukoduk S. Effects of high dose methotrexate on the hemostatic system in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:429-33.
4. Ramsay NK, Coccia PF, Kravit W, Nesbit ME, Edson JR. The effect of L-asparaginase on plasma coagulation factor in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977;40:1398:1401.
5. Milano G, Rodríguez F, Aragón R, Martínez FM, y col. Utilización de factor VII activado en hemorragias agudas graves. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:467-70.
6. Tinmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med Rev* 2001;15:91-107.
7. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Conti D, Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in major surgical procedures. Systematics review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg* 2008;143:296-304.
8. Hoffman R, Eliakim R, Zuckerman T, Rowe JM, Brenner B. Successful use of recombinant activated factor VII in controlling upper gastrointestinal bleeding in a patient with relapsed acute myeloid leukemia. *Int Thromb Haemost* 2003;3:606-8.
9. Meijer K, De Graaff WE, Simon MG, J Daenen, van der Meer JV. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. *Arch Int Med* 2000;160:2216-7.
10. Das P, Carcao M, Hitzler J. Use of recombinant factor VIIa prior to lumbar puncture in pediatrics patients with acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:206-9.
11. Brenner B, Hoffman R, Balashov D, Shutluko E, et al. Control of bleeding caused by thrombocytopenia associated with hematological malignancy: an audit of the clinical use of recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thrombosis Hemost* 2005;11:401-10.
12. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Yi Ch, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998;4:331-4.
13. Lisman T, Adelmeijer J, Cauwenberghs S, Van Pampus SE, et al. Recombinant factor VIIa enhances platelet adhesion and activation under flow conditions at normal and reduced platelet count. *J thromb Haemost* 2005;3:742-51.
14. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective. *Critical Care* 2006;10:R120.
15. Elting LS, Rubinstein EB, Martin CG, Kurtin D, et al. Incidence, cost and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced