

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 28
Volume

Suplemento 1
Supplement

2005

Artículo:




Factor VIIra en la hemorragia perioperatoria

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Anestesiología, 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](#)



www.Medigraphic.com

Factor VIIa en la hemorragia perioperatoria

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga**

* Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, HCSAE, PEMEX.

Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.

Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

** Servicio de Terapia Intensiva HCSAE, PEMEX.

La hemorragia no controlable es una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias, unidades de terapia intensiva y quirófanos, principalmente de enfermos con politrauma, cirugía ortopédica, cardíaca y neurológica. También es frecuente en aquellos pacientes con sepsis, síndrome de transfusión masiva y en aquellos que requieren grandes cantidades de cristaloideos y coloides para la reanimación.

Todas estas entidades comparten un común denominador que es el sangrado microvascular secundario a la deficiente producción de trombina por disminución en los niveles de factores de coagulación como FV, FVII, FIX, FXI, fibrinógeno y plaquetas, que resulta en formación de un coágulo friable y sensible a los efectos de la trombina⁽¹⁾.

Mikhail demostró que los efectos deletéreos de la tríada de hipotermia, acidosis y coagulopatía en el paciente politraumatizado impactan considerablemente en la sobrevida. Estos factores junto con la disfunción hepática dilución, consumo de factores de la coagulación y exceso de la actividad fibrinolítica, han sido identificados como precursores en el desarrollo de la coagulopatía⁽¹⁾.

Tradicionalmente el tratamiento de estos pacientes era enfocado hacia dos caminos, el primero de ellos también llamado convencional, involucra el tratamiento con hemoderivados que aportan componentes sanguíneos que aportan factores de coagulación con el fin de aportar sustratos al sistema de coagulación y favorecer la homeostasia. Aunque el grado y nivel de evidencia es el más bajo, el uso de plasma fresco congelado sigue siendo el recurso terapéutico más utilizado para la corrección del 1% de la actividad del tiempo de protrombina (Tp), considerando que se necesitan hasta 1 ml/kg de plasma fresco congelado para llegar a una corrección por lo menos del 70% de actividad.

Otros componentes sanguíneos como el concentrado de crioprecipitados no han demostrado ser útiles en los pacien-

tes críticamente enfermos con sangrado que pone el peligro la vida.

La administración de concentrados plaquetarios trae como consecuencia mayor riesgo de isoinmunización e incompatibilidad, y generalmente se requieren grandes cantidades para mejorar el conteo plaquetario.

La segunda línea de tratamiento involucra el uso de fármacos con acciones sobre el sistema fibrinolítico, ya sea modulando su actividad hasta bloquearla o bien permitiendo mayor disponibilidad de los componentes del sistema de coagulación. 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 cardíaca. El ácido epsilon amino-caproico 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.

Con el desarrollo del nuevo modelo celular de la coagulación se dio paso a una nueva herramienta terapéutica en el tratamiento de múltiples entidades con deficiencia en la producción de trombina⁽¹⁾.

A partir de los años 90, se descubre que el complejo FVIIa/FT también activa la coagulación, por medio del factor IX de manera independiente de la vía extrínseca de la coagulación. A partir de éste el FVII fue considerado como el paso inicial y fundamental del inicio de la coagulación, modelo que permitió el desarrollo de FVIIar (Factor VII activado recombinante) para el tratamiento de los pacientes hemofílicos y no hemofílicos con hemorragia aguda que compromete la vida que en común comparten la deficiencia en la formación de trombina⁽²⁾ (Cuadro I).

El factor VIIar es una glucoproteína de 406 aminoácidos, con peso molecular de 50 Kdaltons, es un análogo sintético

Cuadro I. Entidades en que se ha usado el FVIIar.

-
- Reversión de la anticoagulación
 - Heparina no fraccionada
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Antagonistas de la vitamina K
 - Trombocitopenia
 - Enfermedad plaquetaria hereditaria
 - Tromboastenia de Glanzmann
 - Síndrome de Bernard Soulier
 - Enfermedad plaquetaria adquirida
 - Uremia
 - Antagregantes plaquetarios
 - Insuficiencia hepática
 - Hemorragia descontrolada por traumatismo
 - Hemorragia descontrolada asociada a cirugía
 - Hemorragia asociada a cirugía cardíaca
 - Perioperatorio de trasplante hepático
 - Hemorragia digestiva
 - Hemorragia en neonatos pretérmino
 - Hemorragia del sistema nervioso central
-

del FVII plasmático con una estructura y actividad similar. Fue aprobado para su uso clínico en Europa en 1996, y la FDA (Food and Drug Administration) lo autorizó en 1999. Es sintetizado a partir de líneas celulares renales de hámster y obtenido por autoactivación en cromatografía. La actividad media de duración en pacientes hemofílicos en 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⁽³⁻⁵⁾.

Se han considerado tres mecanismos de acción. 1. Dependientes de factor tisular (FT), 2. independientes de FT, y 3. antifibrinolíticos.

En el primero el FVIIa forma un complejo con el FT expuesto por las células endoteliales en el lugar de la lesión, en el segundo el FVIIar induce la activación plaquetaria y la generación de trombina sobre su superficie por medio de la activación de FX, independientemente de la presencia del FIX, FVIII y FT^(4,5).

Altas concentraciones de FVIIar superan el efecto competitivo del FVII plasmático por el FT, asegurándose una saturación del FT por el FVIIra y una activación máxima de la coagulación en el sitio de la lesión. Tiene acción antifibrinolítica al generar cantidades suficientes de trombina para

la activación del inhibidor fibrinolítico activable de trombina (TAFI) estabilizando el coágulo friable^(3,4).

La dosis de FVIIra utilizada en diferentes reportes de casos es de 40 hasta 300 $\mu\text{g/kg}$. La dosis recomendada por la FDA en el paciente grave con hemorragia microvascular es de 80 a 100 $\mu\text{g/kg}$ en bolo, con una segunda dosis a los 20 minutos en caso de no haber obtenido el control hemostático satisfactorio. Cuando se decide el uso en infusión continua debe de iniciarse con un bolo de impregnación de 90 a 120 $\mu\text{g/kg}$, seguido por una infusión de 16 a 50 $\mu\text{g/kg/hora}$ ^(4,5).

Las complicaciones reportadas son de tipo trombótico, después del empleo de 180,000 dosis hasta la actualidad reportadas, se han documentado 5 episodios de coagulación intravascular diseminada, 7 infartos agudos del miocardio, 4 episodios de enfermedad vascular cerebral, 5 casos de trombosis venosa profunda y un caso de trombosis mesentérica. Complicaciones que hacen recomendar su uso con precaución en enfermos con sepsis en los cuales hay mayor expresión de FT y por lo tanto el riesgo de trombosis es mayor.

En nuestra experiencia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, se han tratado 5 pacientes con edades entre 22 y 74 años, que desarrollaron sangrado perioperatorio, choque hemorrágico y coagulopatía por dilución. La administración de FVIIar se realizó en conjunto con el tratamiento convencional y farmacológico disponible. La dosis promedio fue de 75 $\mu\text{g/kg}$ (60-90 $\mu\text{g/kg}$). Sólo un paciente requirió una segunda dosis de 60 $\mu\text{g/kg}$. El monitoreo de los tiempos de coagulación mostró que en 4 de los pacientes se corrigieron en un 100% a los 20 minutos de la administración, persistiendo el efecto hasta por más de 4 horas, sin complicaciones trombóticas y desaparición completa del sangrado.

El paciente que requirió una segunda dosis de FVIIar, con la primera dosis mejoró discretamente en los tiempos de coagulación aunque con persistencia del sangrado, situaciones que desaparecieron con la segunda dosis. Todos los pacientes después de 4 horas de administración mostraron tiempos de coagulación en rangos normales y menor requerimiento de hemoderivados.

Con los datos hasta el momento presentados consideramos que el uso de FVIIar mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad en los pacientes tratados. Por lo que el uso de FVIIar es una buena opción terapéutica para el tratamiento de la coagulopatía en pacientes postoperados y críticamente enfermos.

REFERENCIAS

1. Carrillo-Esper R, Salmerón NP, Carvajal RR, et al. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev AMMCTI* 2004;18:17-23.
2. Hoffman M, Monroe III MD. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. *Disease A month* 2003;49:1-7.
3. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New Insights into the Coagulation System and Implication for New Therapeutic Options recombinant Factor VIIa. *Current Medicinal Chemistry* 2003;10:797-811.
4. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, et al. Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion* 2003;43:1711-1716.
5. Dutton PR, McCunn M, Hyden M, et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709-719.