

Eficacia del factor VII recombinante (FVIIa) para el control del sangrado crítico coagulopático en pediatría

Dr. Pedro D. Castañeda-Martínez*

* Médico adscrito al Departamento de Anestesiología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

La hemorragia masivo incontrolado es la principal causa de mortalidad intrahospitalaria temprana (dentro de las primeras 48 h de admisión) y la segunda causa principal de muerte prehospitalaria en víctimas de traumatismo tanto militar como civil, constituyendo el 40-45% del total de fatalidades. Los pacientes con hemorragia incontrolable y coagulopatía persistente que son tratados con transfusión sanguínea durante la intervención quirúrgica tienen una mortalidad del 40 al 60%. Estos pacientes son transfundidos aguda y masivamente presentando complicaciones por consumo de los factores de coagulación y exacerbándose las complicaciones de la transfusión rápida, como es la hipotermia, la acidosis, hiperkalemia, hipocalcemia, entre otras⁽¹⁻³⁾.

Abordar alteraciones de la hemostasia durante el desarrollo del proceso quirúrgico siempre implica un escenario desafiante tanto en situaciones advertidas como inadvertidas, de las diferentes entidades nosológicas que conllevan a la hemorragia como parte de su comportamiento clínico. El sangrado en capa, sin un punto preciso de origen, generalmente se adjudica al consumo o a la deficiencia de factores de la hemostasia. La etiología de la hemorragia de origen quirúrgico es más fácil de identificar y su tratamiento resulta eficaz una vez que se liga o cierra el vaso sangrante. La coagulopatía sistémica secundaria a pérdida sanguínea se presenta por una mala activación sistémica de la coagulación y excesiva fibrinólisis, caracterizada por coagulopatía dilucional, hipotermia y acidosis (tríada de Mikhail)^(4,5).

El sangrado microvascular originado por coagulopatía, es secundario a la deficiente producción de trombina por disminución en los niveles de factores de coagulación como lo es del V, VII, IX y XI, fibrinógeno y plaquetas, que resulta en formación de un coágulo friable y sensible a los efectos de la trombina⁽⁵⁾.

El tratamiento convencional de estos pacientes con sangrado difuso y/o coagulopatía, además, de mantener un he-

matócrito (Hto) mínimo ideal, es a base de administración de plasma fresco (PFC), crioprecipitados y plaquetas, con la finalidad de aportar factores de la coagulación y sustratos al sistema de coagulación y favorecer la hemostasia. Sin embargo, el tratamiento con grandes volúmenes intravenosos de fluidos y productos hemáticos, puede exacerbar la coagulopatía y el sangrado. El uso de productos hemáticos se asocia con un elevado incremento de complicaciones como infecciones, falla orgánica múltiple o síndrome de distress respiratorio agudo, que pueden dar como resultado incremento de mortalidad y morbilidad; además, el reemplazo con plasma fresco, crioprecipitados y plaquetas representa un grado y nivel de efectividad bajo, en relación a la supervivencia. El plasma fresco congelado es el recurso terapéutico más utilizado para la corrección del 1% de la actividad del tiempo de protrombina (TP).

El tratamiento farmacológico tiene la finalidad de mejorar las acciones sobre el sistema fibrinolítico, ya sea modulando su actividad hasta bloquearla o bien permitiendo mayor disponibilidad de los componentes del sistema de la coagulación. Con el desarrollo del nuevo modelo celular de la coagulación en 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 este modelo el FVIIa fue considerado como el paso inicial y fundamental del inicio de la coagulación, permitiendo el desarrollo del FVIIa (factor VII activado recombinante)^(6,7).

El uso del factor VIIa recombinante ha sido aprobado para el tratamiento de sangrado en pacientes hemofílicos; también ha sido utilizado exitosamente en pacientes no hemofílicos con existencia de anticuerpos al FVII (hemofilia adquirida).

Actualmente en muchos países y en México el uso y aplicación del factor VII recombinante en situaciones crí-

ticas por sangrado, se basa en reportes de casos y experiencias anecdóticas, sin la existencia de ensayos clínicos, donde se compare su eficacia *versus* las medidas convencionales (plasma fresco, plaquetas y crioprecipitados) por lo que no se establece el uso en situaciones fuera del contexto aprobado por varios clínicos en diferentes disciplinas debido al desconocimiento de su eficacia y su alto costo. El Hospital Barnes-Jewish en St. Louis Missouri entre otros, realizó una revisión sistemática y analítica del uso y la experiencia del rFVIIa como terapia en situaciones no aprobadas (FDA), desarrollando unas guías y políticas educacionales para su empleo potencial en diferentes áreas⁽⁸⁾.

Estas guías así como las recomendaciones que aplican diversas asociaciones europeas (Sociedad de Anestesiología Europea (ESA), Sociedad Europea de Medicina Intensiva Crítica (ESICM), Sociedad Europea de Medicina de Urgencias (EUSEM), Sociedad Europea de Hematología (EHA), Sociedad Europea de Cirugía de Trauma y Emergencia (EATES)) tienen la finalidad de presentar una serie de lineamientos y recomendaciones basados en grados de evidencia para el uso del factor VIIa recombinante para el tratamiento del sangrado masivo. Esto incluye la identificación de los pacientes a los que se les podría indicar, estatificarlos en una escala, y la secuencia a seguir⁽⁸⁾.

A consideración del autor, se describe un resumen del algoritmo basado en los lineamientos y recomendaciones existentes:

1. Identificación del paciente: a) Activo (hemorragia crítica); b) Potencial (tipo de cirugía).
2. Descartar hemorragia por vaso sangrante: a) Hemostasia quirúrgica; b) Revisión del lecho quirúrgico; c) Verificar el uso y aplicación de fármacos anticoagulantes.
3. Utilizar medidas convencionales (reemplazo empírico): a) Empleo de hemoderivados (plasma, plaquetas y crioprecipitados); b) Mantener un hematócrito mínimo ideal.
4. Estabilidad del paciente: a) Eutérmico; b) pH > 7.1.
5. Valores mínimos pro-hemostáticos: Plaquetas > 50,000, fibrinógeno > 50.
6. Solicitar laboratorios TP, TPT, INR, fibrinógeno y plaquetas.
7. Aplicación del factor VIIa recombinante (dosis 90-120 u/kg).
8. Esperar de 10-20 minutos: a) Solicitar TP, TPT, INR y plaquetas; b) ¿Continúa la hemorragia?
9. Aplicar segunda dosis (90-120 u/kg).
10. Esperar de 10-20 minutos: a) Solicitar TP, TPT, INR y plaquetas; b) ¿Continúa la hemorragia?
11. Aplicar una tercera dosis o utilizar el reemplazo de hemoderivados. (mal pronóstico).

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" cada año se realizan 6,000 procedimientos quirúrgicos aproximadamente, con una frecuencia de 40-60% de cirugías mayores con uso de sangre y derivados. Por lo que consideramos necesario buscar alternativas farmacológicas y tecnológicas capaces de reducir y limitar la transfusión de sangre y hemoderivados y así mismo disminuir las complicaciones que conlleva la transfusión masiva y aguda en estos procedimientos. Después de la publicación de una serie de casos exitosos, en donde se utilizó factor VIIa recombinante a 90 u/kg para el control del sangrado crítico en pacientes neuroquirúrgicos, oncológicos, cirugía cardiológica y con insuficiencia hepática^(9,10). Se diseñó un estudio clínico abierto, prospectivo y de grupos paralelos con la finalidad de valorar su eficacia en pediatría y compararlo contra las medidas convencionales. Es un estudio clínico cuasi-experimental a realizarse en niños que en cirugía o en el postoperatorio inmediato presente sangrado crítico sin respuesta a tratamiento convencional. Debido a que no existen estudios previos comparando el factor rVIIa contra las medidas transfusionales convencionales, ya que se desconoce la frecuencia en la que nuestros pacientes podrían requerir factor VII recombinante, se diseñó un esquema de bloques aleatorizados de 5 pacientes en cada grupo hasta un total de 10 pacientes en cada brazo, para un total de 20 pacientes. Este estudio puede no alcanzar una muestra adecuada para observar diferencias, pero servirá para tener una base estadística para calcular un tamaño muestral adecuado para estudios posteriores⁽¹⁰⁾. En las observaciones aisladas de los casos tratados hemos visto que la aplicación del factor VIIa recombinante a dosis de 90 u/kg en diferentes patologías, limita el sangrado clínico en menos de 20 minutos con una corrección hasta de un 50% del TP, TPT e INR en menos de 60 minutos. En el 95% de los pacientes no fue necesaria la administración de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados después de la aplicación del fármaco. En aquellos pacientes en quienes se continuó el tratamiento con las medidas convencionales, después de varios volúmenes de paquete globular y derivados, el 72% presentaron disminución del sangrado clínico hasta 24 h después, con corrección gradual de TP, TPT e INR no mayor 20% después de 12-16 horas de la administración de plasma, crioprecipitados y plaquetas.

Estos resultados aunque no sustentan estadísticamente hasta este momento, la ventaja del factor VIIa recombinante contra las medidas convencionales, nos han ofrecido una excelente opción para aquellos pacientes en los cuales las medidas convencionales fracasan o comprometen su vida. Sin embargo, a consideración del autor y otros autores, el aprendizaje y el enriquecimiento de la experiencia en el uso del fármaco, se deben basar en el conocimiento de los lineamientos, recomendaciones y algoritmos descritos por los

diferentes grupos de expertos^(8,10); así mismo, refuerzan la necesidad de la realización de diseños clínicos aleatorizados capaces de reforzar la evidencia.

Aunque nuestra experiencia en la utilización del factor VIIa recombinante en el paciente pediátrico con sangrado crítico ha sido exitosa, sólo se ha limitado al reporte de una serie de casos. Por lo que en este primer diseño de estudio (cuasi-experimental) la validez estará encaminada en de-

mostrar que los resultados esperados dependen exclusivamente de la intervención. El diseño del trabajo es semejante a los ensayos clínicos. Nuestros resultados son limitados para analizar y presentar conclusiones (65% de la muestra). Finalmente resulta conveniente recordar que las muestras aleatorizadas dan mayor “poder metodológico”; sin embargo, el poder estadístico dependerá más del tamaño de la muestra que del diseño del estudio.

REFERENCIAS

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths, a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-93.
2. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-9.
3. Grounds M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma; a review. *Blood Rev* 2003;17:S11-S21.
4. Goodnough LT. Utilization of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in non-approved settings. American Society of Hematology Education Program Book. Hematology 2004.
5. Carrillo-Esper R, Salmerón NP, Carvajal RR, et al. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev AMMCTI* 2004;18:17-23.
6. Hoffman M, Monroe III. The action of high-dose factor VII in a cell-based model hemostasis. *Disease A month* 2003;49:1-7.
7. Díaz-Concepción A, Almagro-Vázquez D. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* 2001;17:77-89.
8. Jean-Louis V, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding-a European perspective. *Critical Care* 2006;1010:R120. Artículo en online: <http://ccforum.com>
9. Castañeda-Martínez PD, García- Domínguez AM, Lezama-Del Valle P, Estolano-Ojeda G, Moyao-García D. Uso exitoso del factor VII recombinante en situación no aprobada (FDA) en un paciente pediátrico con coagulopatía secundaria a transfusión masiva. Reporte de caso y revisión de literatura. Trabajo Libre. Memorias XXXIX Congreso Mexicano de Anestesiología y Curso de Actualización. Vallarta 2005, pp. 399.
10. Castañeda-Martínez PD, Espinosa-de la Orta JA, Alonso-Mercado A. Valorar la eficacia del factor VII recombinante para el control del sangrado crítico en cirugía pediátrica. Memorias XL Congreso Mexicano de Anestesiología. Mérida 2006, pp. 212.

