

CASO CLÍNICO

Vol. 31. No. 1 Enero-Marzo 2008
pp 45-54

Factor VII recombinante activado en cirugía cardíaca, reporte de un caso y revisión de la evidencia científica

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dra. María Isabel Díaz-Medina,**
Dr. Jorge Raúl Carrillo-Córdova,*** Dr. Luis Daniel Carrillo-Córdova***

* Academia Mexicana de Cirugía. Academia Nacional de Medicina. Profesor Titular de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Jefe UTI Fundación Clínica Médica Sur.

** Médico Interno de Pregrado. Universidad «La Salle».

*** Pregrado. Facultad de Medicina UNAM.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo-Esper.

Jefe UTI Fundación Clínica Médica Sur.

E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx.

Recibido para publicación: 23-09-07*Aceptado para publicación:* 09-12-07

RESUMEN

Introducción: La hemorragia es una complicación frecuente en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares que requieren derivación cardiopulmonar. El manejo habitual es con productos sanguíneos, antifibrinolíticos y reexploración quirúrgica, esta última asociada a una elevada morbilidad y costos. **Objetivo:** Reportar un caso de hemorragia en el postoperatorio de revascularización coronaria refractaria al manejo habitual que respondió al Factor VII recombinante activado (FVIIra) y revisar la evidencia científica sobre el uso y seguridad del FVIIra en cirugía cardíaca. **Caso clínico:** Paciente de 56 años que presentó en el postoperatorio de revascularización coronaria hemorragia microvascular refractaria al manejo con plasma fresco, crioprecipitados, aprotinina, reversión de heparina y recalentamiento que respondió de manera satisfactoria a dos dosis de FVIIra de 90 µg/kg cada una. No se presentaron complicaciones tromboembólicas. **Discusión:** Varios estudios han demostrado que el uso de FVIIra en la hemorragia grave asociada a cirugía cardíaca controla y reduce la hemorragia, los requerimientos de productos sanguíneos y la necesidad de reintervención. La dosis varía de 30-60 µg/kg en niños a 90-100 µg/kg en adultos en una o dos aplicaciones. Su margen de seguridad es satisfactorio, con una baja incidencia de complicaciones tromboembólicas. **Conclusión:** La terapia con Factor VII recombinante activado (FVIIra) se ha posicionado como una alternativa terapéutica efectiva para los pacientes adultos y pediátricos que presentan hemorragia refractaria al manejo habitual en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Palabras clave: Factor VII recombinante activado (FVIIra), hemorragia, cirugía cardíaca, revascularización coronaria.

SUMMARY

Introduction: Bleeding is a common complication in cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass. Conventional management is with blood products, antifibrinolytic drugs and surgical reintervention which is associated with high rates of morbidity and mortality. **Objective:** To describe a case of intractable postoperative hemorrhage following coronary revascularization that was successfully managed with Recombinant Activated Factor VIIa (rFVIIa) and review the literature about the use, security and safety of rFVIIa in cardiac surgery. **Case report:** A 56 year old man who developed hemorrhage in the postoperative of coronary revascularization, refractory to management with fresh frozen plasma, cryoprecipitates, aprotinin, heparin reversion and rewarming, with successful response to two rFVIIa doses of 90 µg/kg each. There

were no thromboembolic complications. **Discussion:** rFVIIa use in severe bleeding associated to cardiac surgery, controls and reduces hemorrhage, blood product requirements and reintervention needs. Dosis variants from 30-60 µg/kg in pediatric patients and 90-100 µg/kg in adults in one or two applications. Its margin of safety is satisfactory with a low incidence of thromboembolic complications. **Conclusion:** rFVIIa is an effective therapeutic alternative for both pediatric and adult patients with intractable bleeding after cardiac surgery.

Key words: Recombinant activated factor VII (rFVIIa), haemorrhage, cardiac surgery, coronary artery bypass.

El sangrado postoperatorio es una de las principales complicaciones de la derivación cardiopulmonar en pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiotorácicos, con una incidencia del 4 al 32%. Las estrategias terapéuticas para esta complicación incluyen administración de productos sanguíneos, antifibrinolíticos, protamina, control de la acidosis e hipotermia y reexploración quirúrgica, la cual es necesaria en el 3 al 5% de los pacientes y se asocia a una elevada morbilidad secundaria a sepsis, insuficiencia renal, arritmias auriculares y apoyo ventilatorio mecánico prolongado⁽¹⁻³⁾.

El factor VII recombinante activado (FVIIra) se introdujo a la práctica clínica para el manejo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A o B que cursan con inhibidores. El primer reporte se publicó en 1988, en el que se describió la efectividad de este medicamento en un paciente con hemofilia A sometido a sinovectomía abierta de rodilla. A partir de esta publicación se extendió su uso clínico tanto para el tratamiento de la hemorragia aguda, como para la profilaxis de hemorragia en pacientes con inhibidores. El FVIIra también está indicado en enfermos que cursan con disfunción plaquetaria secundaria a aspirina, clopidogrel, trombastenia de Glanzmann y síndrome de Bernard-Soulier. Indicaciones recientes del FVIIra incluyen trauma, trasplante hepático, reversión de anticoagulantes orales, cirugía ortopédica mayor, pancreatitis hemorrágica, hemorragia cerebral, digestiva y obstétrica, así como en cirugía cardíaca. La evidencia científica ha mostrado que el FVIIra cuando se emplea en los escenarios ya comentados controla o disminuye la hemorragia, mejora las pruebas de coagulación, reduce significativamente los requerimientos de hemoderivados con un elevado margen de seguridad⁽⁴⁻⁶⁾.

La experiencia en México en el manejo de la hemorragia posterior a cirugía cardíaca con FVIIra es escasa y a nivel internacional existen pocas publicaciones que incluyen a un número reducido de enfermos. El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de hemorragia grave en el postoperatorio de revascularización coronaria manejada con FVIIra y revisar la evidencia científica relacionada al uso y seguridad del FVIIra en cirugía cardíaca.

CASO CLÍNICO

Enfermo de 56 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo intenso, diabetes mellitus, apnea del sueño y poliglobulia secundaria.

Ingresó al hospital por cuadro de un mes de evolución caracterizado por dolor intenso en cara anterior de tórax de tipo opresivo, irradiado a extremidad superior izquierda, desencadenado por el esfuerzo moderado y que se presentaba aun en reposo. Con el diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica, se realizaron los siguientes estudios: electrocardiograma en el que se observaron alteraciones difusas de la repolarización en cara diafragmática y cara anterior de ventrículo izquierdo. Gammagrama de perfusión miocárdico positivo para isquemia ventricular izquierda. Ecocardiograma con engrosamiento y calcificación de la raíz y válvula aórtica sin evidencia de estenosis o insuficiencia. Ventrículo izquierdo con hipertrofia, movilidad normal, fracción de expulsión del 61% y disfunción diastólica tipo I. En la coronariografía se observó: tronco sin lesiones significativas, descendente anterior con obstrucción del 90% antes de la primera septal y 90% después de la primera diagonal. Primera diagonal con lesión del 90%, circunfleja con obstrucción proximal de un 90%, obtusa marginal con lesión del 100%, coronaria derecha dominante con lesiones significativas en la bifurcación de la marginal y descendente posterior. Se inició tratamiento con aspirina y clopidogrel (que se suspendieron en el preoperatorio) y se programó para revascularización coronaria. Los tiempos de coagulación, hemoglobina y plaquetas durante el transoperatorio fueron: hemoglobina 18.2, plaquetas 148000, TP 19.1 con un INR de 1.55, TPT de 46 seg. En el transoperatorio se realizaron tres puentes aortocoronarios: arteria mamaria interna a descendente anterior, safena a descendente posterior y hemoducto safeno a ramo intermedio. El tiempo de pinzamiento aórtico fue de 56 minutos y el tiempo de derivación cardiopulmonar de 70 minutos. En el transoperatorio el sangrado fue de 600 ml, por lo que se transfundió una unidad de concentrado eritrocitario y tres unidades de plasma fresco congelado. La heparina se revirtió 1:1 con protamina (5 mg/kg). La diuresis fue de 500 ml y la solución manejada fue Hartman para un balance positivo de 720 ml. Fue necesario el uso de

nitroglicerina, dobutamina y levosimendan al retiro de la derivación cardiopulmonar, con lo que se logró una adecuada función hemodinámica. A su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva con acidosis metabólica e hipotermia de 35°C presentó drenaje de sangre fresca que no hace coágulo a través de las sondas mediastinales. En los primeros 20 minutos el gasto fue de 700 ml. La hemoglobina en 14.1 g/dl, tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria de TP 9.4 seg, INR 0.76, TPT 31.6 seg, 163 / μ l. A pesar del manejo con aféresis plaquetaria, plasma fresco congelado, sulfato de protamina (1 mg/kg), corrección de la acidosis metabólica y recalentamiento externo agresivo, la hemorragia persistió con flujo a través de los tubos de drenaje de 100 ml en 20 minutos para hacer un total de 800 ml en 40 minutos. Por este motivo se decidió el uso de factor VII recombinante activado a dosis de 90 microgramos/kg; en los siguientes 15 minutos, la hemorragia se redujo a 50 ml. Se aplicó una segunda dosis de 90 μ g/kg posterior, a lo cual el sangrado se controló con presencia de coágulos en los tubos de drenaje y gasto de 50 ml/h de material serohemático (Figura 1). La evolución de la hemoglobina, plaquetas y tiempos de coagulación se anotan en el cuadro I. Ante la sospecha de obs-

trucción de los tubos de drenaje que ocultara hemorragia mediastinal, el enfermo fue reintervenido. Los hallazgos quirúrgicos en la reintervención fueron de escasa hemorragia microvascular en capa que no ameritó tratamiento quirúrgico específico, puentes permeables y sin evidencia de fuga. Se practicó lavado mediastinal y se recolocaron tubos de drenaje. La patencia de los puentes se evidenció por la ausencia de isquemia cardíaca e infarto en el trans y postoperatorio. El ecocardiograma mostró una buena función contráctil ventricular izquierda con fracción de expulsión del 70%. La evolución postoperatoria fue satisfactoria con escaso drenaje mediastinal de características serohemáticas. El enfermo se extubó a las 24 h, desarrolló atelectasia pulmonar izquierda que se resolvió con fisioterapia y BIPAP y fue dado de alta de la Unidad de Terapia Intensiva. En el seguimiento en hospitalización no presentó evidencia clínica de obstrucción de puentes coronarios, trombosis venosa en accesos vasculares ni trombosis venosa profunda de extremidades inferiores o embolismo pulmonar.

DISCUSIÓN

La hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar se clasifica en quirúrgica y no quirúrgica. La primera está relacionada a la técnica y se resuelve mediante el control quirúrgico. La segunda es más grave y es secundaria a la terapia antiplaquetaria preoperatoria, a la heparinización del sistema y al contacto de la sangre con superficies artificiales, lo que condiciona disfunción del sistema hemostático, dilución y consumo de factores de coagulación, hipotermia, acidosis e hiperfibrinólisis. La hipotermia ejerce un efecto deletéreo sobre la hemostasia al retardar la activación de los factores de coagulación y la adhesión plaquetaria. La acidosis actúa al interferir con la activación de los complejos enzimáticos sobre las superficies lipídicas. La hemorragia no quirúrgica es

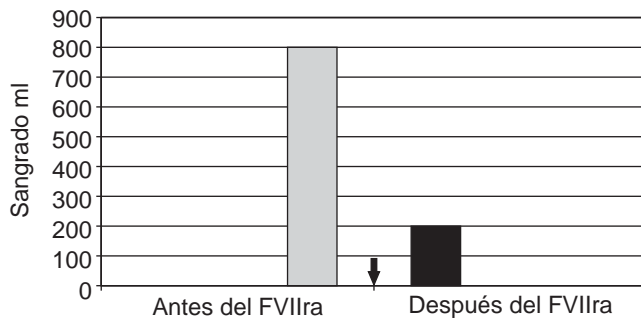


Figura 1. Cuantificación de la hemorragia antes y después del uso de FVIIra.

Cuadro I. Hemoglobina, plaquetas, tiempos de coagulación, dímero D, fibrinógeno y tiempo de sangrado de Ivy.

	Preoperatorio	Postop. (1 h)	Postop. (8 h)	Postop. (24 h)	Postop. (48 h)	Po stop. (72 h)
Hemoglobina (g/dL)	18.2	14.1	15	13.9	12.5	12.4
Plaquetas ($10^3/\mu$ L)	148	163	127	171	146	129
TP (seg.)	19.1	9.4	9.2	13.2	12	12
TPT (seg.)	46	31.6	26.3	26.8	25	25.4
Dímero D (ng/dl)		2.226				
Fibrinógeno (mg/dl)	240	145	280	300	300	350
Tiempo de sangrado de Ivy (min.)		19	10	5	5	

* Postop = Postoperatorio.

de tipo microvascular (en capa) y persiste a pesar del manejo médico y el empleo de hemoderivados. Muchos de estos enfermos son sometidos a reexploración quirúrgica que conlleva mayor deterioro de la hemostasia e incrementa de manera significativa la hemorragia, la morbilidad y los costos⁽⁷⁻¹²⁾.

El manejo convencional de la hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardíaca se hace con productos sanguíneos y antifibrinolíticos. Los productos sanguíneos se utilizan para corregir la anemia y la coagulopatía. El plasma fresco, crioprecipitados y concentrados y/o aféresis plaquetaria incrementan los factores de coagulación y el sustrato para ésta. Las plaquetas son fundamentales en aquellos pacientes que cursan con trombocitopenia grave o trombocitopatía asociada a medicamentos. Sin embargo, la administración de productos sanguíneos tiene varias limitaciones, como son: la elevada incidencia de reacciones inmunológicas y no inmunológicas relacionadas a la transfusión, así como la potencial transmisión de enfermedades. Por lo anterior, se han desarrollado varios medicamentos cuya acción farmacológica es promover la hemostasia, dentro de los que destacan la protamina, aprotinina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico y desmopresina. La protamina revierte la acción de la heparina, pero se asocia a efectos adversos que pueden llegar a ser graves y que incluyen hipotensión, reacciones de hipersensibilidad y anticoagulación paradójica cuando se utiliza a dosis elevada. La aprotinina es un inhibidor de proteasa de serina con potente efecto antifibrinolítico y se puede administrar de manera profiláctica para prevenir complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a cirugía vascular; sin embargo, la profilaxis rutinaria es costosa y se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad, sobre todo cuando se aplican varias dosis. Los ácidos aminocaproico y tranexámico son análogos de lisina que se unen a receptores de lisina en el plasminógeno, inhibiendo la conversión de plasminógeno a plasmina. Cuando se administran en el postoperatorio de cirugía cardíaca son de valor limitado comparado a su administración profiláctica en el preoperatorio. La desmopresina aumenta la liberación de factor de Von Willebrand y de factor VIII de las células endoteliales, lo cual favorece la hemostasia. A pesar de lo anterior, la mayoría de estos medicamentos tienen un efecto limitado en el control de la hemorragia postoperatoria no quirúrgica⁽¹³⁻¹⁶⁾.

El FVIIra se desarrolló para el manejo de pacientes con hemofilia, pero en los últimos años se ha ampliado la gama de indicaciones en diferentes escenarios asociados a hemorragia grave, uno de los cuales es la hemorragia refractaria en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En el año 2000 Aldouri y cols. reportaron la primera serie de casos de hemorragia grave en el postoperatorio de cirugía cardíaca manejados con FVIIra. En los 4 casos descritos se presentó rápida

corrección de la hemostasia con disminución significativa de la pérdida hemática y de los requerimientos de productos sanguíneos. A partir de este estudio y hasta el 2004 se reportaron catorce trabajos (reportes de casos y series pequeñas) con un total de 28 enfermos adultos y pediátricos. Los pacientes tratados tenían un rango de edad de 12 días a 75 años y se incluyeron postoperados de recambio valvular, derivación arterial, aneurisma aórtico, canal auriculoventricular, trasplante pulmonar, colocación de dispositivo de apoyo biventricular, revascularización coronaria y reparación de comunicación interauricular. En el 70% de los casos el control de la hemorragia fue satisfactorio y se presentó en la primera hora. La dosis del FVIIra fue de 30 a 120 µg/kg, con una media de 101 µg/kg, requiriendo un promedio de 1.4 dosis. El otro 30% requirió dos o tres dosis con una media de 225 µg/kg. En estos pacientes se presentó una corrección más gradual del sangrado. En ambos grupos se redujo de manera significativa la transfusión de hemoderivados y la necesidad de reintervención (Cuadro II)⁽¹⁷⁻³¹⁾.

Con base en la evidencia previa y para validar la eficacia y seguridad del FVIIra, Von Heymann y cols. publicaron en el 2005 un trabajo en el que incluyeron a 24 pacientes y en los que se comparó de manera retrospectiva al FVIIra con el tratamiento hemostático convencional. Los pacientes que fueron tratados con FVIIra tuvieron mayor pérdida sanguínea que el grupo control, habían requerido antes del tratamiento más transfusiones (concentrados eritrocitarios y plasma fresco) y dosis elevadas de aprotinina. La hemorragia y los requerimientos transfusionales se redujeron significativamente después de la administración del FVIIra, no se presentaron complicaciones tromboembólicas, pero la supervivencia a 6 meses no fue diferente en ambos grupos. Este último evento puede estar relacionado, de acuerdo a los autores, a que la decisión terapéutica para el empleo del FVIIra fue tardía y los pacientes estaban más graves. Una aportación importante de este trabajo es el concepto del tiempo «ideal» en el cual debe emplearse el FVIIra. Los estudios previos lo dejan como última alternativa terapéutica cuando todos los recursos han fallado. A partir de este trabajo se abre la posibilidad del uso temprano.³²

El estudio más grande que analiza el efecto del FVIIra para el control de la hemorragia refractaria después de cirugía cardíaca es el publicado por Karkouti y cols. En este trabajo se comparan 114 enfermos que recibieron FVIIra por sangrado no controlado en el postoperatorio de cirugía cardíaca con 541 pacientes que no lo recibieron. En sus resultados se corrobora la tendencia de publicaciones previas relacionada a que el FVIIra reduce de manera significativa la hemorragia y los requerimientos de productos sanguíneos sin cursar con efectos adversos, además de hacer énfasis de que el tratamiento temprano está asociado con una mejor evolución⁽³³⁾.

Cuadro II. Publicaciones de factor VII recombinante activado en cirugía cardíaca (2000-2004).

Estudio/Año	Edad	Cirugía	Dosis de FVIIra (µg/kg)	Resultados
Aldouri ¹⁷ 2000	25 años	Cierre de CIA. Reparación de la arteria pulmonar	30	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía en 1 h; hemorragia en 4 h 85 ml en total
	73 años	RVM. Reparación de VT	30	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía en 1 h. Hemorragia disminuyó de 900 a < 50 ml/h
	48 años	RVM	30	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía en 1 h. La disminución de la hemorragia fue de 300 a < 100 ml/h
	66 años	RVA. Reemplazo de raíz aórtica	30	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía en 1 h. Hemorragia disminuyó a < de 70 ml/h
	48 años	RVM. Reparación de la fístula aorto-ventricular derecha	30	La hemorragia disminuyó a 300 ml durante la primera hora postoperatoria y cesó a las 4 horas. Rápida corrección de la coagulopatía a los 30 min
Hendriks ¹⁸ 2001	66 años	Reparación de la VM y VT	90	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía
Potapov ¹⁹ 2002	57 años	DBiVA	120 x 1 60 x 1	Hemorragia disminuyó desde > 1 l/h a 500 ml/h después de la primera dosis del FVIIra; la hemorragia disminuyó a < 100 ml/h, a las 2 horas de la aplicación de la segunda dosis del FVIIra, permitiendo el cierre de tórax
Von Heymann ²⁰ 2002	65 años	Recolocación de DCP	50 x 2	Los tubos mediastinales disminuyeron su drenaje en 50% después de la primera dosis de FVIIra y se redujo a 40 ml/h inmediatamente después de la segunda dosis
Kastrup ²¹ 2002	26 años	RVA	40	Rápida hemostasia, niveles de enzimas cardíacas elevados en el 1 DPO, cateterismo cardíaco urgente, ninguna patología cardíaca fue identificada; paciente dado de alta de UTI al 2 DPO
Bui ²² 2002	56 años	T P. DCP. MECO	90 x 1 55 x 1	Hemostasia gradual después de cada dosis de FVIIra, la hemorragia persistió en 300 ml/h, administración de CAP; minutos después de la infusión del CAP, el paciente desarrolló choque cardiogénico; la hemorragia cesó a los 20 min. Después de sospechar trombosis masiva intracardíaca y oxigenación extracorpórea
Naik ²³ 2003	75 años	RVA biprotético. Reemplazo de aorta ascendente supracoronaria	107	Hemorragia disminuyó de 400-500 ml/h en 11 horas a 40 ml/h
Tanaka ²⁴ 2003	74 años	RVM. TJ	45	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía, permitiendo el cierre torácico; hemorragia en el postoperatorio: 200 ml en 4 horas, 740 ml en 24 horas. Pacientes requirieron soporte ventilatorio prolongado
	49 años	RVM. TJ	60	Rápida hemostasia en 3 min. Cierre de tórax. Hemorragia en el postoperatorio 270 ml desde su ingreso a UTI, disminuyó a 55 ml/h, en total 1,090 ml. En 24 r. Paciente dado de alta de UTI al 4 DPO

Estudio/Año	Edad	Cirugía	Dosis de FVIIra (µg/kg)	Resultados
Tobías ²⁵ 2003	4 meses	CIA	70	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía; FVIIra repetido en el 7 DPO para corregir la coagulopatía recurrente, para remover el catéter transtorácico de la arteria pulmonar. Paciente dada de alta a su casa al 21 DPO. Hemostasia gradual alcanzada, no se requirieron productos sanguíneos adicionales. Paciente dada de alta de UTI al 4 DPO y a su casa, al 7 DPO.
Leibovitch ²⁶ 2003	10 semanas	Reparación del canal AV	100 x 4	Rápida hemostasia. Después de un curso lento en el hospital, inició rehabilitación
Wahlgren y Swedeborg ²⁷ 2003	62 años	Reparación de AAA	80	Rápida hemostasia, desarrollo de tamponade cardíaco asociado a trombosis mediastinal que requirió evacuación quirúrgica
Lucey ²⁸ 2003	15 años	TP bilateral	No disponible	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía; muerte en el postoperatorio a los 11 días asociada a falla cardíaca persistente
Verrijckt ²⁹ 2004	12 días	Ligadura de ducto arterioso. Cierre de CIA	30	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía
Di Domenico ³⁰ 2004	51 años 28 años	Reparación de aneurisma toracoabdominal RVM, RVA. Reparación de raíz aórtica. Reimplantación de las arterias coronarias	120 100 x 3 dosis	Rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía Hemostasia gradual, hemorragia disminuyó gradualmente después de la iniciación del CAP y tercera dosis de FVIIra. Paciente dado de alta a su casa a los 18 DPO, sin complicaciones
Pychinska ³¹ 2004	8 pacientes pediátricos	DCP. Cardiopatía congénita	30	Control de la hemorragia. No reexploración

* **AAA** = aneurisma aórtico abdominal; **CAP** = complejo activador de protrombina; **DBiVA** = dispositivo biventricular asistido; **CIA** = comunicación interauricular; **DCP** = derivación cardiopulmonar; **DPO** = días de postoperatorio; **M** = masculino; **F** = femenino; **MECO** = membrana extracorpórea de oxigenación; **RVA** = recambio de la válvula aórtica; **RVM**: recambio de la válvula mitral; **TJ** = testigos de Jehová; **TP** = trasplante pulmonar; **VM** = válvula mitral; **VT** = válvula tricuspídea.

Con la experiencia previa en el 2005 y 2006 fueron publicados por varios grupos una serie de trabajos, tanto en población pediátrica como en adultos, que además de reproducir los resultados de investigaciones previas, validan que el empleo racional y temprano del FVIIra reduce de manera significativa la hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardiovascular, los requerimientos de productos sanguíneos y la necesidad de reexploración sin efectos deletéreos (Cuadro III)⁽³³⁻³⁹⁾.

La dosis ideal del FVIIra para el manejo de esta complicación no se ha establecido, pero de acuerdo a los datos obtenidos de la revisión de la literatura, en los adultos se recomienda de 90 a 120 µg/kg y en los niños de 30 a 60 µg/kg. En la mayoría de los casos una dosis es suficiente y cuando se requiere una segunda dosis deberá aplicarse en los siguientes 30 minutos. No se ha demostrado que más de dos dosis aumente su efectividad.

El FVIIra promueve la hemostasia por aumentar la generación de trombina en la superficie plaquetaria con base en el modelo celular de la coagulación. De acuerdo a este mo-

delo, el proceso de la hemostasia se realiza sobre una superficie celular y el disparador es el complejo FVIIa/Factor tisular (FT). Sus elementos fundamentales son:

1. Factor tisular.
2. Plaquetas activadas.
3. Células endoteliales.
4. Mecanismos de control.

El factor tisular es una proteína de membrana que se expresa en células extravasculares que rodean los vasos sanguíneos (fibroblastos, células musculares lisas), endotelio y leucocitos. Es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre y su síntesis se encuentra bajo control transcripcional activándose en respuesta a trauma, inflamación y estímulos hormonales. Una vez que se expresa se une al factor VII para formar el complejo FVIIa/FT, el cual una vez anclado a la superficie celular activa a los factores IX y X. Las plaquetas activadas constituyen el template en donde se unen los cofactores VIIIa y Xa y sus

enzimas (Factor IXa y Xa), lo que resulta en la formación del complejo de protrombocinasa. La lesión endotelial por su parte expone a la circulación grandes cantidades de factor tisular que junto con la activación plaquetaria induce activación de trombina. El exceso de trombina es inhibido por la antitrombina, proceso que se desarrolla adyacente al endotelio al ser activada la trombomodulina. El complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C, la cual en presencia de proteína S inactiva a los factores Va y VIIIa. De esta manera la formación de trombina y el coágulo hemostático queda localizado a la zona de daño endotelial. Los mecanismos de control del proceso de coagulación son el inhibidor de la vía de factor tisular, la proteína C, la antitrombina y los glucosaminoglicanos de la pared vascular. El nuevo modelo celular de la hemostasia complementa el modelo tradicional en donde el papel de las células era exclusivamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfatidilserina que sirve para armar a los complejos procoagulantes. De acuerdo a este modelo, la hemostasia se desarrolla en tres fases simultáneas sobre diferentes superficies celulares. La primera, o de iniciación, se lleva a cabo en células portadoras de factor tisular (endotelio-subendotelio); en la segunda, o de amplificación, el sistema se prepara para la

producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase, o de propagación, ocurre en la superficie plaquetaria⁽⁴⁰⁻⁵⁰⁾.

La principal complicación asociada al FVIIra es la trombosis. Se han reportado casos de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto cerebral y miocárdico en pacientes hemofílicos tratados con FVIIra. La incidencia global de tromboembolismo asociado al FVIIra es del 1.4%. En los casos de trombosis asociados a FVIIra existían varios factores de riesgo, por lo que se recomienda usarlo de manera cautelosa en sepsis y cuando existen placas aterosclerosas inestables debido a la elevada expresión de factor tisular, lo que incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Varios autores han propuesto que la hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardiotorácica asociado a coagulación intravascular diseminada puede incrementar el riesgo tromboembólico con el empleo del FVIIra como se reportó en 2 pacientes en el postoperatorio de trasplante pulmonar. De acuerdo a la evidencia actual el riesgo de complicaciones tromboembólicas asociadas al FVIIra en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica es baja y su perfil de seguridad es satisfactorio⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

Cuadro III. Publicaciones de factor VII recombinante activado en cirugía cardíaca (2005-2006).

Estudio/año	Número de pacientes	Cirugía	Dosis de FVIIra (µg/kg)	Resultados
Hyllner ³⁴ 2005	24 pacientes	DCP	77.5	15 pacientes fueron reexplorados quirúrgicamente. Cinco pacientes reexplorados por segunda ocasión. Después de la dosis de FVIIra disminuyó la hemorragia de 450 a 250 ml.
Halkos ³⁵ 2005	9 pacientes	DCP. RVM. Reparación de AAA	94	Disminución en la hemorragia de 640 ml a 100 ml. Ningún paciente requirió reexploración quirúrgica después de la administración de FVIIra
Razon ³⁶ 2005	5 pacientes pediátricos	Cirugía cardíaca	30	Disminución significativa de la hemorragia
Farzan ³⁸ 2006	17 pacientes (65 a 73 años)	DCP arterial coronario. RVM. RVT. Reparación de AAA	125.55	Control de la hemorragia
Ekert ³⁷ 2006	40 pacientes (< 1 año)	DCP	40	Control de la hemorragia
Karkouti ³³ 2006	114	Cirugía cardíaca	30-60	Control de la hemorragia
Romagnoli ³⁹ 2006	15 pacientes	Cirugía cardíaca	12	Control de la hemorragia

* AAA = aneurisma aórtico abdominal; DCP = derivación cardiopulmonar; RVM = recambio de la válvula mitral; RVT = recambio de la válvula tricuspídea.

Una gran limitante en nuestro medio para el empleo del FVIIra es el costo, ya que cada mg tiene un precio de \$10,000, pero tomando en cuenta los altos costos y efectos adversos asociados con la transfusión de productos sanguíneos y reexploración quirúrgica para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, la administración de FVIIra es una estrategia terapéutica costo-efectiva en casos seleccionados o en grupos especiales de pacientes que rechazan las transfusiones como son los testigos de Jehová.²⁴

El problema fundamental del enfermo fue el de hemorragia grave no quirúrgica. La hemorragia no comprometió la oxigenación tisular debido a que el paciente era portador de poliglobulia secundaria a enfermedad pulmonar (hemoglobina de 18 g/dl), además de haber recibido desde el transoperatorio transfusión de concentrados eritrocitarios, lo que mantuvo los niveles de hemoglobina en un promedio de 12 g/dl. Los tiempos de coagulación se encontraban en rango normal, lo que descartó efecto anticoagulante de heparina, a pesar de lo cual se decidió aplicar una nueva dosis de protamina que no tuvo ningún efecto. Los bajos niveles de fibrinógeno fueron secundarios a hiperfibrinólisis y se corrigieron rápidamente después de la aplicación del FVIIra. La cuenta plaquetaria se encontró en rango hemostático, a pesar de lo cual había evidencia de disfunción de éstas, lo que se demostró por un tiempo de sangrado de 19 minutos. Esta disfunción la interpretamos como de etiología multifactorial y relacionada a acidosis, hipotermia y al efecto de la aspirina y clopidogrel que recibió hasta el preoperatorio y que no se suspendieron en el lapso de tiempo recomendado. El tratamiento se ajustó a la evidencia científica con un control inicial de la hipotermia y de la acidosis, para continuar con el manejo de productos sanguíneos, fundamentalmente plasma fresco y aféresis plaquetaria, esta última en base a que el paciente recibió hasta antes del procedimiento quirúrgico antiagregantes plaquetarios. Al no tener una respuesta satisfactoria con las medidas instauradas, y ya corregidas la acidosis e hipotermia, se decidió administrar FVIIra del que se usaron dos dosis de 90 µg/kg cada una de manera temprana, con lo que se logró, como está publicado en la literatura, disminución significativa de la hemorragia y de los requerimientos transfusionales, como se muestra en las figuras 1 y 2. El enfermo fue reexplorado, no por hemorragia activa, sino por la sospecha de que los tubos de drenaje

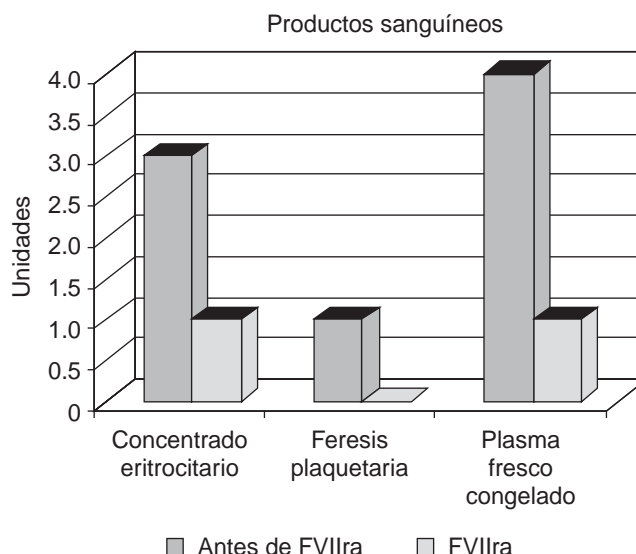


Figura 2. Requerimientos de hemoderivados antes y después del uso de FVIIra.

estuvieran ocluidos por coágulos y esto enmascarara la hemorragia. En la cirugía se corroboró adecuada hemostasia y permeabilidad de los puentes coronarios. No se presentaron complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis de accesos vasculares), relacionadas al empleo del FVIIra. La respuesta que observamos corrobora la importancia del manejo integral ante esta complicación y el perfil de eficacia y seguridad que tiene el uso temprano del FVIIra en la hemorragia no quirúrgica en el postoperatorio de cirugía cardíaca^(55,56).

De acuerdo a la evidencia científica revisada podemos concluir que el FVIIra es útil para el manejo de la hemorragia no quirúrgica en el postoperatorio de cirugía cardíaca cuando han fallado las medidas convencionales de manejo. Los estudios publicados demuestran que reduce de manera significativa la hemorragia, los requerimientos transfusionales y la necesidad de reexploración quirúrgica, con un adecuado perfil de seguridad. Es recomendable su uso temprano y cuando se han corregido la hipotermia, acidosis y cuenta plaquetaria. Se requieren estudios que incluyan a un mayor número de enfermos para corroborar la evidencia actual.

REFERENCIAS

- McCusker K, Lee S. Postcardiopulmonary bypass bleeding: an introductory review. *J Extra-Corpor Technol* 1999;31:23-36.
- Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. *Arch Surg* 1998;133:442-447.
- Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995;59:664-667.
- Hedner U, Glazer S, Pingel K. Successful use of recombinant factor VIIa (rVIIa) in patient with severe haemophilia A during Synovectomy. *Lancet* 1998;2:1193.
- Levi M, Peters M, Büller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:883-890.
- Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:S115-S118.
- Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and haemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13-21.
- Kemode JC, Zheng CL, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1991;94:199-207.
- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hofman M. The effect of temperature and pH on the activity of the factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VII a in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55:886-891.
- Colman RW. Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 1995;48:267-272.
- Kohn MB, Hunt BJ. The management of preoperative bleeding. *Blood Rev* 2003;17:179-185.
- Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of the time delay. *Ann Thorac Surg* 2004;78:527-534.
- Porte RJ, Leebeck FWG. Pharmacologic strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002;62:2193-2211.
- Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355:1627-1632.
- Kauffmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the haemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682-689.
- Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Zimmerman MB. Hemorrhage after coronary artery bypass graft procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:44-50.
- Aldouri M, Shafi T, Alkhundairi E. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; novoseven); in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart place valve replacement surgery. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000;11:S121-S127.
- Hendriks HGD, Van der Maaten J, de Wolf J. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001;93:287-289.
- 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.
- Von Heyman C, Hotz H, Konertz W. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:615-616.
- Kastrup M, Von Heymann C, Hotz H. Recombinant factor VIIa after aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfect. *Ann Thorac Surg* 2002;74:910-912.
- Bui JD, Bespotis GD, Trulock EP. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:852-854.
- Naik VN, Mazer CD, Latter DA. Successful treatment using recombinant factor VIIa for severe bleeding postcardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2003;50:599-602.
- Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA. Treatment of excessive bleeding in Jehova's witness patients after recombinant factor VIIa. *Anesthesiology* 2003;98:1513-1515.
- Tobias JD, Berkenbosh JW, Russo P. Recombinant Factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49-51.
- Levivovitch L, Kenet G, Mazor K. Recombinant activated factor VII for life threatening pulmonary hemorrhage after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:444-446.
- Wahlgren CM, Swedenborg J. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding during repair of suprarrenal abdominal aortic aneurism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:221-222.
- Lucey MA, Myburgh JA. Recombinant activated factor VII for exanguinating hemorrhage post bilateral lung transplantation for extracorporeal lung support-dependent respiratory failure. *Anesth Intensive Care* 2003;31:465-469.
- Verrijckt A, Proulx F, Monreau S. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1812-1813.
- Robert J, Di Domenico, Pharm D, Malek G. Use of recombinant Activated Factor VII for bleeding following operations requiring Cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;127:1828-1835.
- Pychinska P, Moll JJ, Krajewski W, Jarosik P. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:246-250.
- Christian von Heymann, Redilch U, Jain U. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery. A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005;33:2241-2246.
- Karkouti K, Yau TM, Riazi S. Determinants of the complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006;53:802-809.
- Hyllner M, Houtz E, Jeppsson A. Recombinant activated factor VII in the management of life threatening bleeding in cardiac surgery. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2005;28:254-258.
- Halkos ME, Levy JH, Chen E. Early experience with activated recombinant factor VII for intractable hemorrhage after cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1303-1306.
- Razon Y, Erez E, Vidne B. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as haemostatic agent after surgery for congenital heart disease *Paediatr Anesth* 2005;15:235-240.
- Ekert H, Brizard C, Eysers R. Effective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:389-395.

38. Farzan F, Castillo J, Rahmanian P. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1779-1783.
39. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S. Small-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1320-1326.
40. Rapaport IS, Rao LV. Initiation and regulation of tissue factor – dependent blood coagulation. *Atheroscler Thromb* 1992;12:1111-1121.
41. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang YJ, Hofman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998;4:331-333.
42. Hoffman M, Monroe DM. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. *Dis Month* 2003;49:178-182.
43. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman DM. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor–initiated system. *Br J Haematol* 1994;88:364-371.
44. Nemerson Y, Esnouf MP. Activation of proteolytic system by a membrane lipoprotein: Mechanism of action of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:310-314.
45. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. *Curr opinion in Biotech* 1996;7:386–391.
46. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730.
47. Giesen PL, Nemerson Y. Circulating Tissue factor on loose. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:379-384.
48. Rauch U, Nemerson Y. Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000;7:273-277.
49. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Domínguez DV. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004;18:17–23.
50. Rao L, Williams T, Rapaport S. Studies of the activation of factor VII bound to tissue factor. *Blood* 1996;87:738-748.
51. Dahlback B. Blood Coagulation. *Lancet* 2000;335:1627-1632.
52. Roberts HR: Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:115-S118.
53. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999;82:1775-1776.
54. Aledort LM. rFVIIa-Its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000;84:522-523.
55. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus FVIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004;2:1700-1708.
56. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *ANN Surg* 2002;235:820-827.
57. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271-2275.