Utilización del factor VII activado en hemorragias agudas graves

G. Milano Manso, F. Rodríguez Amuedo, R. Aragonés Manzanero, M.ªC. Martínez Ferriz, C. Oliva Muñoz y C. Calvo Macias

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

La hemorragia aguda es una complicación, en ocasiones grave, que puede presentarse en pacientes con coagulopatía, ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). El tratamiento habitual es transfusión de hemoderivados: plasma fresco congelado, plaquetas, fibrinógeno, concentrado de hematíes y vitamina K, siendo a veces la tolerancia o la respuesta al mismo mala. Se presentan 3 pacientes con edades de 18 meses, 4,5 y 10 años que tuvieron un episodio agudo de hemorragia grave con compromiso vital en el curso de una sepsis meningocócica (hemorragia digestiva), leucemia mielomonocítica (durante la realización de esplenectomía) y postoperatorio de cirugía cardiovascular. Tras el fracaso del tratamiento convencional se administró factor VII activado a dosis entre 50-70 µg/kg con lo que se controló rápidamente la sintomatología de hemorragia.

Palabras clave:

Factor VIIa. Hemorragia. Trastornos de coagulación. Cirugía cardiovascular. Niños.

USE OF ACTIVATED FACTOR VII IN SEVERE ACUTE HEMORRHAGE

Acute hemorrhage is a sometimes serious complication that may arise in patients admitted to the intensive care unit with coagulopathy. The usual therapy is transfusion of blood components: fresh frozen plasma, platelets, fibrinogen, red cell concentrate and vitamin K. Tolerance or response can sometimes be poor. We present three patients aged 18 months, 4.5 and 10 years who suffered an acute episode of severe, life-threatening hemorrhage in the course of meningococcal sepsis (gastric hemorrhage), myelomonocytic leukemia (during splenectomy) and in the postoperative period after cardiovascular surgery. Traditional therapy was ineffective and activated factor VII was administered at doses of 50-70 µg/kg, with rapid control of bleeding.

Key words:

Factor VIIa. Hemorrhage. Blood coagulation disorders. Cardiovascular surgical procedures. Children.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia grave incontrolable es un acontecimiento poco frecuente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), que puede poner en peligro la vida del paciente. Las causas que producen trastornos de coagulación con síntomas de sangrado en pacientes sin coagulopatía previa, son muy variables, pero el tratamiento médico está bastante estandarizado: transfusión de plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado, concentrado de hematíes y vitamina K. En algunas ocasiones la hemorragia no cede con este tratamiento y/o el paciente no tolera la administración de grandes volúmenes de líquidos. Existe bastante experiencia en la utilización del factor VII activado recombinante (FVIIaR), en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores del factor VIII o IX, en donde se ha demostrado su eficacia y buena tolerancia con escasez de efectos secundarios[1,2]. En los últimos años se han publicado experiencias aisladas de tratamiento con FVIIaR en hemorragias con coagulopatía, secundarias a enfermedades no hematológicas[3-6], y han sido escasas las aportaciones pediátricas.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de 18 meses de edad que ingresó en la UCIP por presentar shock séptico meningocócico grave, con coagulopatía, petequias y equimosis extensas que respetaban únicamente partes distales de extremidades e insuficiencia renal anúrica desde el inicio. La situación hemodinámica y la coagulopatía inicial se controlaron tras la adminis-

Correspondencia: Dr. G. Milano Manso.
Pintor Sorolla, 101, 6.º A. 29016 Málaga. España.
Correo electrónico: gmilano@wanadoo.es

Recibido en junio de 2004.
Aceptado para su publicación en enero de 2005.

tración de expansores, hemoderivados y fármacos vasomotores (dopamina y noradrenalina); se instauró ventilación mecánica y hemofiltración venovenosa continua. Al noveno día de evolución y con plaquetopenia (80.000 cél./μl) presentó hemorragia gástrica moderada y melenas. Se administraron plaquetas, omeprazol y perfusión de somatostatina. Al día 11 presentó un nuevo episodio de hemorragia gástrica grave con shock hipovolémico que no remonta con hemoderivados: plasma fresco congelado (25 ml/kg), plaquetas (1 U/4 kg) y concentrado de hematíes (15 ml/kg), vitamina K, otros expansores plasmáticos y fármacos presores. Ante la extrema gravedad del paciente (shock refractario e inicio de bradicardia) se decidió administrar FVIIaR (50 μg/kg), observándose el cese casi inmediato de la hemorragia, lo cual permitió la estabilización hemodinámica del paciente. El estudio de coagulación pretratamiento y postratamiento se representa en la tabla 1. La evolución posterior del paciente fue satisfactoria permitiendo el alta de UCIP a los 36 días del ingreso.

Caso 2

Varón de 4,5 años de edad con neurofibromatosis tipo I, diagnosticado de leucemia mielomonocítica crónica juvenil hacía 6 meses. Fue tratado con protocolo SHOP-LANL 2001 (arabinósido de citosina [ARA-C] y mitoxantrona). En espera de esplenectomía y posterior trasplante de médula ósea, presentó reagudización de la enfermedad de base y neumonía con insuficiencia respiratoria aguda que evolucionó a síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA). Durante la estancia en UCIP presentó una gran hepatomegalia, deterioro hemodinámico con oliguria y trombopenia persistente a pesar del tratamiento sustitutivo con transfusiones repetidas de plaquetas. La situación hemodinámica se estabilizó y la alteración respiratoria evolucionó hacia fibrosis pulmonar. A la tercera semana se realizó nuevo ciclo de quimioterapia con idarubicina, ARA-C y etopósido (VP16). Tres semanas más tarde se realizó esplenectomía, presentando durante la intervención hemorragia incoercible que no se controló con la administración de plasma fresco, plaquetas y vitamina K, por lo que se administró una dosis de FVIIaR a 60 μg/kg lo cual permitió terminar la intervención. El estudio de hemostasia pretratamiento y postratamiento se representa en la tabla 1. La evolución es mala, presentando nueva recaída de la enfermedad de base, por lo que se decidió limitar el esfuerzo terapéutico; el paciente falleció a los 60 días de ingreso en la unidad (a los 7 días de realizar la esplenectomía).

TABLA 1. **Estudio de hemostasia**

	Plaquetas/μl	Tiempo de protrombina (%)	INR	TTPA (control) (s)
Caso 1				
Pre-FVIIa	51.000	67	1,4	64,3 (36,2)
Post-FVIIa	158.000	109	0,9	41 (36)
Caso 2				
Pre-FVIIa	15.000	88	1,1	32 (33)
Post-FVIIa	57.000	103	1	50 (33)
Caso 3				
Pre-FVIIa	86.000	24	2,7	95,8 (33,7)
Post-FVIIa	170.000	58	1,5	47 (34)

INR: índice normalizado internacional; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Caso 3

Niña de 10 años de edad diagnosticada de atresia pulmonar con comunicación interventricular (CIV), e intervenida a los 3 años para realizar una fístula sistémica pulmonar y a los 4 años para cierre de CIV y colocación de homoinjerto desde ventrículo derecho a arteria pulmonar. Ingresó en UCIP tras realizar recambio del homoinjerto. La intervención quirúrgica fue prolongada, y precisó dos entradas en bomba con un tiempo total de circulación extracorpórea de 310 min, y complicada por presentar hemorragia muy abundante que precisó múltiples transfusiones de hemoderivados. A su llegada continuó sangrando por tubos de tórax a un ritmo de 10,7 ml/k/h en las primeras 4 h, a pesar de administrar plasma fresco congelado (20 ml/kg), plaquetas (6 U/kg), hematíes (30 ml/kg), fibrinógeno (3 g) y vitamina K, por lo que se administró FVIIaR a 35 μg/kg, dosis que se repitió a las 2 h con lo que disminuyó la hemorragia a 1,7 ml/kg/h en las siguientes 4 h. El estudio de coagulación pre y postratamiento se representa en la tabla 1. Se retiraron los tubos de tórax al séptimo día de postoperatorio y fue trasladada a planta a los 64 días del ingreso.

En los 3 casos se utilizó el FVIIaR, en situación clínica de extrema gravedad, con compromiso vital para el paciente, por lo que sólo fue posible solicitar el consentimiento informado en el caso 2. En la evolución posterior no se observaron complicaciones trombóticas ni de otro tipo atribuibles al fármaco.

Discusión

El FVIIa 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[6-8]. El FT se ha localizado en numerosas superficies celulares incluyendo el sistema nervioso[6]. La administración de una dosis alta de FVIIaR produce un enorme incremento en la concentración de FVIIa comparado con la situación fisiológica, llevando a una mayor y más rápida producción de trombina[9]. Estudios *in vitro* han demostrado que los coágulos así formados tienen mayor resistencia a la degradación por enzimas fibrinolíticas[10].

La experiencia adquirida con la utilización del FVIIaR en pacientes hemofílicos con inhibidores[11] ha demostrado que es un fármaco eficaz y seguro, que no produce un estado de hipercoagulabilidad sistémica, a pesar de la mejoría en los tiempos de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activado (TTPA), limitando sus efectos al sitio donde se ha producido la lesión del vaso[1,12]. En menos del 1 % de pacientes se han encontrado complicaciones graves[11,13]: coagulación intravascular diseminada (CID), angina, taquicardia, ataxia, shock anafiláctico, insuficiencia renal aguda y anomalías de la función hepática; sólo se han referido complicaciones trombóticas en el 0,2 %[13]. Entre las complicaciones leves, también infrecuentes, destacan: reacciones cutáneas, fiebre, hipertensión arterial, cefalea, epistaxis y disminución del fibrinógeno[11]. El acortamiento del TP después de la administración del fármaco es causado por la presencia de FT en el sistema para realizar el test, y por lo tanto no refleja un estado de hipercoagulabilidad[4].

Los pacientes hemofílicos con inhibidores constituyen el grupo más numeroso en los que se utiliza el FVIIaR[1,2]. Basados en estas experiencias se ha empleado en trastornos hemorrágicos[14] secundarios a otras enfermedades hematológicas como la tromboastenia de Glanzmann[15] o CID acompañante a leucosis[3], y en otras coagulopatías de procesos no hematológicos como cirrosis e insuficiencia hepática[16], postoperatorio de cirugía cardiovascular[4,17], lesión cerebral aguda[6] y politraumatizados[5]. La hemorragia relacionada con cirugía de cardiopatías congénitas es una complicación grave; en el año 2004 se ha publicado[4] una serie (la mayor hasta la fecha) de 6 casos pediátricos con hemorragia que no respondía al tratamiento convencional y con buena respuesta al FVIIaR; un paciente tenía una fístula sistémico-pulmonar, otros dos conductos de Goretex® desde el ventrículo derecho hasta la arteria pulmonar y en tres se había realizado una cirugía de recambio arterial (Swich) con reimplantación de coronarias por d-transposición de grandes arterias (dTGA), sin que se produjeran efectos trombóticos en ninguno de ellos. En prematuros se ha estudiado[18] el efecto de distintas dosis de FVIIaR sobre el TP y se ha utilizado de manera compasiva y con éxito en el tratamiento de dos recién nacidos con hemorragia aguda (hepaticoesplénica y pulmonar)[19].

La dosis empleada ha sido muy variable y siempre tomando como referencia la utilizada en pacientes hemofílicos[6,11], que es de 90 a 120 μg/kg. El rango varía entre 25-30 μg/kg como profilaxis de hemorragia[3], 90 μg/kg en situaciones de coagulopatía secundaria a lesión cerebral[6], hasta 180 μg/kg en el postoperatorio de cirugía cardíaca[4]. La dosis puede repetirse a las 2 h si la condición del paciente lo requiere.

El coste del fármaco constituye un aspecto limitante de su utilización. El precio varía de 591-630 €/mg dependiendo de la presentación, y el tratamiento de un niño de 10 kg de peso supondría un coste entre 567 y 1.134 € según precisase una o dos dosis, contando con el aprovechamiento óptimo del vial. Beneficios añadidos serían la reducción de costes por menor utilización de productos sanguíneos y de pruebas analíticas y los derivados del mejor control clínico de los pacientes.

En resumen, con los datos actuales disponibles, el FVIIa no puede considerarse un tratamiento de uso sistemático para la hemorragia grave en pediatría, pero sí justifican un estudio más amplio, prospectivo para valorar su eficacia, eficiencia, dosis y seguridad, así como las indicaciones del mismo.

Bibliografía

1. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of 2 doses of rFVIIa (Novoseven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. Thromb Haemost. 1998;80:773-8.
2. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. Thromb Haemost. 1998;80: 912-8.
3. Mathew P, Winter SS, Frost JD, Hanrahan J, Schwartz M, Jones JE, et al. Novel applications of recombinant factor VIIa for the management of pediatric coagulopathic diseases. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25:499-502.
4. Egan JR, Lammi A, Schell DN, Gillis J, Nunn GR. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. Intensive Care Med. 2004;30:682-5.
5. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma. 2001;51: 431-9.
6. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinat FVIIa (rVIIa). Transfus Sci. 1998;19:163-76.
7. Rao LV, Rapaport SI. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of coagulation. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85:6687-91.
8. Rapaport SI, Rao LV. The tissue factor pathway: how it has become a “prima ballerina”. Thromb Haemost. 1995;74:7-17.
9. Hoffman M, Monroe DM III, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets thoughs on the machanism of action of high-dose activated factor VII. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998;9 Supl: S61-S5.
10. Blomback B, Carlsson K, Fatah K, Hessel B, Procyk R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. Thromb Res. 1994;75:521-38.
11. Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U. Clinical experience with recombinant factor VIIa. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998;9:119-28.
12. Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL, et al. Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracraneal hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors: results of the Novoseven emergency use program. Haemostasis. 1998;28:93-8.
13. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998;9 Supl I: S115-8.

14. Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998;9 Supl: S147-52.

15. Poon MC, d'Orion R, Hann I, Negrier C, De Lumley L, Thomas A, et al. Use of recombinat factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann Thrombasthenia. Semin Hematol. 2001; 38:21-5.

16. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinat factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. Gastroenterology. 1997;113: 1930-7.

17. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. Pediatr Crit Care Med. 2003;4:49-51.

18. Greisen G, Andreasen RB. Recombinant factor VIIa in treterm neonates with prolonged prothrombin time. Blood Coagul Fibrinolysis. 2003;14:117-20.

19. Veldman A, Fischer D, Voigt B, Beyer PA, Schlösser R, Allendorf A, et al. Life-threatening hemorrhage in neonates: Management with recombinant activated factor VII. Intensive Care Med. 2002;28:1635-7.