

ORIGINAL BREVE

Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante

Ramón Lecumberri^a, José A. Páramo^a, Francisco Hidalgo^b,
Jesús Feliu^a, Rebeca Iglesias^a y Eduardo Rocha^b

^aServicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.

^bDepartamento de Anestesia. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Los pacientes con hemorragias graves y persistentes presentan una elevada mortalidad pese a los tratamientos convencionales, entre ellos el soporte transfusional. El objetivo del estudio ha sido evaluar el papel del factor VII activo recombinante (rFVIIa) en el tratamiento de hemorragias graves, refractarias a otros tratamientos.

PACIENTES Y MÉTODOS: En el estudio se incluyeron retrospectivamente todos los casos (n = 21) tratados en un único centro con rFVIIa debido a hemorragias graves, en las que previamente habían fracasado otras medidas terapéuticas.

RESULTADOS: La tasa de respuesta al tratamiento fue del 76,2%, cediendo completamente la hemorragia en 14 pacientes. La supervivencia a los 30 días tras la administración del fármaco fue del 57,1% (12 de 21 pacientes). La utilización de rFVIIa se asoció con una mejoría de los parámetros de la coagulación, especialmente del tiempo de protrombina (p = 0,001), así como con una marcada reducción de los requerimientos transfusionales, concentrados de hemáties (p = 0,003), plasma fresco (p = 0,009) y plaquetas (p = 0,017).

CONCLUSIONES: El rFVIIa consigue una adecuada hemostasia y disminución de requerimientos de hemoderivados en hemorragias graves, por lo que representa una alternativa a la transfusión en estos pacientes.

Palabras clave: Hemorragia. Transfusión sanguínea. FVIIa recombinante.

Decreased transfusion requirements in acquired severe bleeding with recombinant activated factor VII

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Patients with severe and persistent bleeding have high mortality rates despite standard therapy, including blood transfusion support. The aim of the study was to evaluate the role of rFVIIa in the management of severe bleeding, refractory to other treatments.

PATIENTS AND METHODS: All cases with severe bleeding and failure of previous treatments who received rFVIIa (n = 21) at one single center were retrospectively included in the study.

RESULTS: A response after the administration of rFVIIa was reported in 16 of 21 patients (76.2%). Hemorrhage was completely halted in 14 cases, and 12 patients (57.1%) were alive 30 days after treatment. The use of rFVIIa was associated with a normalization of coagulation tests, especially the prothrombin time (p = 0.001). A marked reduction in blood requirements, red cell units (p = 0.003), fresh frozen plasma (p = 0.009) and platelets (p = 0.017) was also observed.

CONCLUSIONS: rFVIIa may have an important role in the achievement of an adequate hemostasis and reduces blood requirements in patients with severe bleeding, emerging as an alternative to blood transfusion.

Key words: Hemorrhage. Blood transfusion. Recombinant FVIIa.

Los pacientes con hemorragia persistente y coagulopatía asociada presentan una considerable mortalidad (40-60%) pese a la realización de diferentes procedimientos para su control y la administración de un elevado número de hemoderivados¹. El factor VII activo recombinante (rFVIIa, NovoSeven[®]) promueve la formación de un coágulo de fibrina en lugares donde hay lesión vascular, forma un complejo con el factor tisular expuesto y actúa también sobre las plaquetas activadas². En la actualidad está aprobado para el tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidores frente a los factores VIII y IX, en la deficiencia de FVII y en pacientes con trombostenia de Glanzmann refractarios a concentrados de plaquetas. No obstante, en la bibliografía médica hay casos aislados y pequeñas series que describen la eficacia de este fármaco en distintas situaciones clínicas: trombocitopenias y trombocitopatías, hemorragias asociadas a anticoagulación oral, traumatismos graves y hepatopatías³. Recientemente se han publicado 2 ensayos clínicos sobre la utilización de rFVIIa en hemorragia digestiva alta por varices y hemorragia intracerebral, con resultados favorables^{4,5}. También se ha señalado que podría desempeñar un papel en el tratamiento de hemorragias graves con coagulopatía asociada refractarias al tratamiento convencional⁶. Por este motivo revisamos la experiencia de un único centro con la utilización de rFVIIa para el tratamiento de hemorragias graves en pacientes adultos sin coagulopatía congénita ni desarrollo de inhibidores.

Pacientes y métodos

Identificamos a todos los pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) con hemorragia grave que recibieron tratamiento con rFVIIa (previa tramitación de su uso compasivo) en nuestro centro (desde junio de 2000 hasta marzo de 2005).

Se recogieron los datos demográficos, así como la enfermedad de base, el origen del episodio hemorrágico y la dosis de rFVIIa administrada. También se

Correspondencia: Dr. R. Lecumberri.
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XI, s/n. 1008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: rlecumber@unav.es

Recibido el 22-11-2004; aceptado para su publicación 5-4-2005.

recogió el tratamiento transfusional requerido antes y en las 24 h después del tratamiento y los resultados de las pruebas de coagulación, antes y después de la administración de rFVIIa. Por último, se obtuvieron los datos acerca de la eficacia de esta estrategia en cuanto al cese de la hemorragia y el estado (vivo o fallecido) a los 30 días del tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos demográficos, resultados de las pruebas de coagulación y los requerimientos transfusionales se presentan como mediana y extremos. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas y se estableció un nivel de significación estadística para valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Desde junio de 2000 hasta marzo de 2005 recibieron tratamiento con rFVIIa en nuestro centro 26 pacientes, con edades comprendidas entre los 22 y los 87 años. Cuatro pacientes requirieron dicho fármaco debido a episodios hemorrágicos en relación con inhibidores adquiridos, por lo que se les excluyó del análisis; 2 pacientes recibieron rFVIIa como profilaxis pre-operatoria ante intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico, pero uno de ellos había sido tratado previamente con rFVIIa por un episodio hemorrágico grave. Por consiguiente, el estudio incluyó a un total de 21 pacientes con hemorragias graves incoercibles, sin antecedentes de diátesis hemorrágica congénita ni presencia de inhibidores adquiridos frente a factores de la coagulación. Las características demográficas de este grupo así como la causa de la hemorragia aparecen recogidas en la tabla 1.

TABLA 1

Características demográficas y etiología de la hemorragia de los pacientes tratados con factor VII activo recombinante (n = 21)

Característica	
Edad mediana años, (rango)	61 (22-87)
Varones/mujeres	13/8
Hemorragia posquirúrgica ^a	9 (42,9%)
Hepatopatía + coagulopatía + hemorragia	7 (33,3%)
Púrpura trombocitopénica idiopática	1 (4,8%)
Trombocitemia esencial hemorrágica	1 (4,8%)
Enfermedad de Rendu-Osler	1 (4,8%)
Linfoma no hodgkiniano intestinal	1 (4,8%)
Hemorragia digestiva alta	1 (4,8%)

^aPrótesis de cadera, papilotomía endoscópica, sustitución valvular aórtica, trasplante cardíaco, trasplante hepático, colestectomía + hepatoyeyunostomía, duodenopancreatoclectomía cefálica, cesárea + histerectomía y resección de osteosarcoma pélvico.

Localizador web
Artículo 98.464

En todos después que incl dura qui porte tr desmopi fibrinolíti a 3 (me 60 y 12 admini del inter En 16 di grave (7 ció a ur dose co respuesi la infusi superviv (12/21); cuencia povolém hemorrá ratorio d Las nec en las 2 rFVIIa, a bas de aparece ministra reducci mientos centrad de plasi (p = 0 importa trombir 0,001), tiempo y los val más dis versos r to en la y con a present acciden rietal de

Discus

Aunqu rFVIIa : de las hibidor congér Glanzn otras si Los res observ: rFVIIa ves in asoció 76,2% Estos r critos i liana (de nu frente comple

En todos los casos el rFVIIa se administró después del fracaso de otras medidas, que incluían embolización arterial, ligadura quirúrgica del vaso hemorrágico, soporte transfusional, administración de desmopresina (DDAVP, Minurin®) o antifibrinolíticos. El número de dosis fue de 1 a 3 (mediana: 1 dosis) y oscilaron entre 60 y 120 µg/kg; en los casos en que se administró más de una dosis, la mediana del intervalo fue de 3 h (extremos: 2-6 h). En 16 de los 21 pacientes con hemorragia grave (76,2%) el empleo de rFVIIa se asoció a una disminución de ésta, deteniéndose completamente en 14 (66,7%), con respuesta evidente en la primera hora tras la infusión en la mayoría de los casos. La supervivencia a los 30 días fue del 57,1% (12/21); 7 fallecimientos fueron consecuencia directa de la hemorragia/shock hipovolémico y 2 debidos a infarto cerebral hemorrágico y síndrome de distrés respiratorio del adulto, respectivamente. Las necesidades transfusionales antes y en las 24 h siguientes al tratamiento con rFVIIa, así como la evolución de las pruebas de coagulación pre y postratamiento, aparecen recogidas en la tabla 2. La administración de rFVIIa se asoció a una reducción significativa de los requerimientos transfusionales, tanto de concentrados de hematíes (p = 0,003) como de plasma fresco (p = 0,009) y plaquetas (p = 0,017). Además, se constató una importante mejoría en el tiempo de protrombina después del tratamiento (p = 0,001), mientras que el efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activado y los valores plasmáticos de fibrinógeno fue más discreto. No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco, excepto en la paciente de mayor edad (87 años) y con antecedentes cardiovasculares, que presentó 24 h después del tratamiento un accidente cerebrovascular isquémico parietal derecho.

Discusión

Aunque las indicaciones aprobadas del rFVIIa se limitan a profilaxis y tratamiento de las hemorragias en pacientes con inhibidores de la coagulación, deficiencia congénita del factor VII y trombostenia de Glanzmann, se ha empleado con éxito en otras situaciones³. Los resultados obtenidos en este estudio observacional corroboran la eficacia del rFVIIa en pacientes con hemorragias graves incoercibles, ya que su empleo se asoció con una tasa de respuestas del 76,2% (respuesta completa del 66,7%). Estos resultados son inferiores a los descritos recientemente en una serie austriaca (85%)⁷, si bien la mediana de edad de nuestros pacientes era superior (61 frente a 45 años), además de presentar una compleja comorbilidad acompañante en

TABLA 2

Requerimientos transfusionales y resultados de las pruebas de coagulación antes y después del tratamiento con factor VII activo recombinante (rFVIIa)

	Antes de rFVIIa [mediana (extremos)]	24 h después de rFVIIa [mediana (extremos)]	p	Z*
Concentrado de hematíes (U)	9 (3-27)	3 (0-29)	0,003	-2,94
Plasma fresco (U)	5 (0-20)	0 (0-11)	0,009	-2,60
Plaquetoféresis (U)	1 (0-7)	1 (0-2)	0,0017	-2,38
	Antes de rFVIIa [mediana (extremos)]	Después de rFVIIa [mediana (extremos)]	p	Z*
Tiempo de protrombina (%)	49,7 (14,3-103)	80 (35,8-127)	0,001	-3,34
TTPA (s)	48,9 (29,8-180)	45,0 (30,5-130)	0,127	-1,52
Fibrinógeno (mg/dl)	140 (79-267)	143 (50-325)	0,492	-0,69

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada. *Rangos de Wilcoxon.

la mayoría de los casos. Pese al mal pronóstico y al fracaso de medidas terapéuticas previas, la supervivencia de nuestra serie a los 30 días fue del 57,1%.

Asimismo, al igual que en estudios previos, el tratamiento con rFVIIa se tradujo en una importante mejoría en los resultados de los tiempos de coagulación, especialmente del tiempo de protrombina, mientras que las concentraciones de fibrinógeno permanecieron estables, lo que puede considerarse positivo teniendo en cuenta la intensidad de la coagulopatía (valores de fibrinógeno previos al tratamiento inferiores a otras series) y el escaso tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la realización del estudio analítico (aproximadamente 1 h). Otro aspecto a tener en cuenta es la importante reducción de los requerimientos transfusionales observada tras el tratamiento, efecto doblemente beneficioso, ya que se disminuyó el riesgo de transmisión de agentes infecciosos inherente a toda transfusión y se evitaría el excesivo consumo de hemoderivados, con el consiguiente beneficio en términos económicos y de reservas del banco de sangre. Además, podría reducirse la morbimortalidad relacionada con la transfusión en pacientes críticos^{8,9}.

En cuanto a la seguridad, ninguno de los 7 fallecimientos se produjo como consecuencia del empleo de rFVIIa. No se observó ningún episodio de tromboembolia venosa, mientras que una paciente experimentó un ictus isquémico a las 24 h del tratamiento, sin que se pueda descartar una posible asociación con el fármaco a pesar de su corta vida media (2 h en adultos). Esta y otras observaciones recientes⁵ aconsejan por consiguiente emplear con cautela el rFVIIa por el posible riesgo trombótico.

El trabajo presenta la limitación de ser un estudio retrospectivo e incluir valoraciones subjetivas, como la tasa de respuestas. Sin embargo, la reducción en los requerimientos transfusionales y la mejoría analítica serían datos objetivos que avalarían el efecto beneficioso del fármaco. Un sesgo

de selección es poco probable, ya que se incluyó a todos los pacientes tratados con rFVIIa en nuestro centro. Es posible, asimismo, que la administración temprana de rFVIIa pudiera haber permitido mejorar éstos. Los resultados de ensayos clínicos en curso permitirán definir más claramente la indicación correcta del rFVIIa¹⁰.

En conclusión, nuestros datos indican que el rFVIIa puede desempeñar un papel importante en la reducción de los requerimientos transfusionales y en la obtención de una adecuada hemostasia en pacientes con hemorragias graves con riesgo vital, en los cuales han fracasado otras medidas convencionales, por lo que es una alternativa atractiva a la transfusión en estos pacientes⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sawyer PR, Harrison CR. Massive transfusion in adults. Diagnoses, survival and blood bank support. *VoxSang*. 1990;58:199-203.
2. Hedner U. Novoseven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11 Suppl 1:107-11.
3. Goodnough LT. Utilization of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in non-approved settings. *Hematology (ASH Education program Book)*. 2004;1:466-70.
4. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albiellos A, González Abalde J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30.
5. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-85.
6. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz L, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma*. 2001;51:431-8.
7. Eikelboom JW, Bird R, Blythe D, Coyle L, Gan E, Harvey M, et al. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:713-7.
8. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
9. Páramo JA, Lecumberrí R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
10. Lollike K. Current Novo Nordisk sponsored clinical trials on NovoSeven® outside haemophilia. *Haematologica*. 2004;89 Suppl 5:16-7.