

Cartas al Director

Tratamiento con factor VII activado tras hemorragia intensa por disección aórtica

Sr. Director:

El eptacog alfa activado es el factor de coagulación VIIa recombinante. Está indicado en el tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos tras cirugía, en pacientes con hemofilia congénita que hayan desarrollado anticuerpos al factor de coagulación VIII o IX. También está indicado en pacientes con hemofilia adquirida, pacientes con deficiencia congénita de factor VII, y pacientes con trombostenia de Glanzmann que no pueden ser tratados con transfusiones de plaquetas¹.

Se han escrito series de casos²⁻⁴ en las que el factor de coagulación VII activado ha sido utilizado en pacientes no hemofílicos con hemorragia refractaria tras cirugía. Actualmente esta indicación no está recogida en la ficha técnica de la especialidad comercializada en España.

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de aneurisma disecante de aorta (ADO), que tras la intervención quirúrgica sufre un cuadro de hemorragia refractaria al tratamiento convencional. La administración de factor VII activado consiguió corregir satisfactoriamente el cuadro hemorrágico.

Descripción del caso

Varón de 50 años de edad, 80 kg de peso, ex fumador. Con antecedentes de neumotórax, hipertensión arterial controlada, e hipertrofia del ventrículo izquierdo. A tratamiento domiciliario con valsartan, hidroclorotiazida y bisoprolol.

Acude a urgencias por dolor torácico de varias horas de evolución, vómitos y sudoración profusa. Ante la sospecha de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento T (SCASEST) el paciente es ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde recibió tratamiento anticoagulante y doble antiagregación (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Durante su estancia en UCI presentó persistencia del dolor y un episodio de hipertensión que fue controlada. Dada la ausencia de cambios electrocardiográficos y alteraciones enzimáticas se realizó un TAC, diagnosticándose una disección aórtica de tipo A de comienzo inmediatamente distal a la válvula aórtica. El paciente fue trasladado a la unidad de cirugía cardíaca para ser intervenido, a donde llegó clínica y hemodinámicamente estable. Los resultados de las pruebas realizadas fueron normales con la excepción de una ligera anemia (Hb = 12 g/dl, HTO = 32,2%, hematíes = $3,61 \times 10^{12}/l$), neutrofilia (neutrófilos = $8,05 \times 10^9/l$), y linfocitosis (linfocitos = $0,83 \times 10^9/l$). La puerta de entrada de la disección estaba situada en el inicio de la aorta descendente (la disección aórtica era de tipo B y no A, contrariamente a lo que se había sospechado en un principio).

Tras terminar el procedimiento y previamente a la salida del quirófano, tiene lugar un cuadro de hipotensión con bloqueo de rama izquierda y una disociación electromecánica que precisa de reapertura y masaje cardíaco.

Pocas horas después de finalizar la intervención quirúrgica, el paciente desarrolló un sangrado incoercible que precisó de gran cantidad de hemoderivados: 13 concentrados de hematíes, 1 de plaquetas, 2.000 ml de plasma. Ante la imposibilidad de controlar el sangrado, se decidió de acuerdo con el servicio de hematología la administración de 9,6 g de factor VII activado (120 µg/kg). Fue necesaria la administración de una segunda dosis de 9,6 g de factor VII asociado a 2 g de fibrinógeno para detener por completo el sangrado, evitándose así la reintervención quirúrgica. Posteriormente fue realizada su tramitación vía uso compasivo. El paciente permaneció 9 días en la unidad de reanimación, clínica y hemodinámicamente estable, destacando únicamente una tendencia a la hipertensión.

Una vez el paciente se mantuvo estable, fue dado de alta a la planta con un tratamiento para controlar la tensión arterial (dihidropiridinas, IECA, alfa-bloqueante) y la frecuencia cardíaca (beta-bloqueante).

Discusión

La activación del sistema hemostático se inicia por la interacción del factor tisular (FT) y el factor VIIa. Este complejo cataliza la activación del factor IX y X, que inicialmente es el sustrato más efectivo. El factor X activado genera pequeñas cantidades de trombina que son esenciales para acelerar el proceso de la coagulación, sirviendo como activador de plaquetas, del factor V y del factor VIII. El factor IXa generado por el FT-factor VIIa se combina con el factor VIIIa en la membrana plaquetaria para formar el complejo intrínseco, que es el mayor activador del factor X. Por último, este factor Xa lleva a la generación de mayores cantidades de trombina suficientes para convertir el fibrinógeno en fibrina, provocando la formación de coágulos⁵.

Avances significativos en las técnicas quirúrgicas y de manejo del paciente, han contribuido a una disminución del sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. A pesar de esto, el sangrado refractario secundario a una coagulopatía severa, sucede de forma ocasional en pacientes sometidos dicha cirugía^{6,7}. La resolución de esta complicación, precisa la administración de gran cantidad de productos sanguíneos con eficacia limitada, y asociados frecuentemente a un aumento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria⁷.

Dado el impacto económico que supone el tratamiento con este fármaco en sangrados masivos, se ha observado³ que la utilización de una dosis de 6,2 mg del FVIIa, presenta un coste equivalente al de los productos sanguíneos necesarios unido a la estancia hospitalaria generada por la reintervención quirúrgica.

La evidencia científica sobre el uso del FVIIa todavía no es bien conocida en cirugía cardíaca, y únicamente un número

reducido de series describen su utilización como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que no responden a la terapia convencional. Según los autores se aprecia una disminución significativa del sangrado, y una corrección de variables de la coagulación (hemoglobina, hematocrito, fibrinógeno, plaquetas, TP, TTPA, etc.) que mejoran la hemostasis, así como una menor necesidad de realizar transfusiones y reintervenciones quirúrgicas.

Estos estudios presentan ciertas limitaciones: son estudios retrospectivos, no presentan grupo control, la administración del FVIIa no es randomizada, y no tienen establecido un protocolo estandarizado con la dosis y el intervalo de administración del FVIIa.

Los resultados de seguridad y eficacia del FVIIa como agente hemostático para esta indicación son prometedores, pero son necesarios estudios adicionales que los confirmen y que proporcionen información de la dosis a utilizar, el intervalo de administración, y el coste-efectividad asociado a la utilización de este fármaco².

De acuerdo con las conclusiones de otras publicaciones⁸, la emergencia de utilización del FVIIa en el caso descrito hace inviable la solicitud del factor como tratamiento compasivo previo a la administración por lo que sería necesario protocolizar, bajo la supervisión del servicio de hematología, el uso de dicho factor en indicaciones no autorizadas.

J. Álvarez Seoane, E. Campelo Sánchez,
C. Gómez Bezares¹, M. T. Inaraja Bobo

*Servicios de Farmacia y Hematología.
Hospital do Meixoeiro. Vigo, Pontevedra*

Bibliografía

1. Morales V, Herrera G, Molero R, García J. Factor VII, alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos hemorrágicos graves. *Farm Hosp* 2003; 27: 38-41.
2. Fisloufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlock C, Fischer G, Adams DH. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
3. Halkos ME, Jerrold HL, Chen E, Reddy VS, Lattouf OM, Guyton RA, et al. Early experience UIT activated recombinant factor VII for intractable hemorrhage alter cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1303-6.
4. Walsham J, Fraser JF, Mullany D, Ziegenfus M, Chinthamunedi M, Dunning J, et al. The use of recombinant activated factor VII for refractory bleeding post complex cardiothoracic surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 13-20 (Abstract).
5. Mann KG. Trombin formation. *Chest* 2003; 124:4s-10s.
6. Despotis GJ, Filos KS, Sois TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 13-21.
7. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1037-46.
8. Di Domenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, Navarro RA, Geha AS. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 127: 1828-35.