

Utilización del factor VII activado recombinante en niños no hemofílicos

I. Martínez Carapeto, J.D. López Castilla, J. Cano Franco, M. Loscertales Abril
Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Infantil «Virgen del Rocío». Sevilla

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la eficacia del factor VII activado recombinante (rFVIIa) en el tratamiento de la hemorragia incontrolable en niños no hemofílicos.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo y observacional de los niños no hemofílicos tratados con rFVIIa en nuestro hospital durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2011, como tratamiento coadyuvante de una hemorragia masiva incontrolable. Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, año de administración, número y cantidad de dosis, cese del sangrado y disminución de requerimientos transfusionales, valores de tiempo de protrombina, tiempo de tromplastina parcial activada, ratio internacional normalizada, recuento plaquetario y fibrinógeno en las 4 horas previas y posteriores a la administración de rFVIIa. Se realizó un análisis comparativo con la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de la U de Mann-Whitney o el test de Wilcoxon para las cuantitativas. El nivel de significación se fijó en un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Un total de 21 pacientes recibieron rFVIIa. El 74,1% tenía una cardiopatía congénita como patología de base, y la hemorragia quirúrgica cardiovascular fue la causa de sangrado más frecuente (47,6%). La dosis media utilizada fue de $93,4 \pm 29,47 \mu\text{g}/\text{kg}$. En el 81% de los casos se consiguió el control clínico del sangrado, y en el 71,4% disminuyeron las transfusiones post-rFVIIa de hematíes ($p = 0,014$) y plaquetas ($p = 0,004$). Ningún paciente desarrolló episodios tromboembólicos. La mortalidad global fue del 33%.

Conclusiones: El uso de rFVIIa administrado como parte del tratamiento de una hemorragia incontrolable se asocia a un mejor control del sangrado y una disminución de los requerimientos de transfusión de productos sanguíneos, sin asociar efectos adversos.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Factor VII activado recombinante (rFVIIa), paciente hemofílico, hemorragia incontrolable

Abstract

Title: Use of recombinant activated factor VII in non-hemophilic pediatric patients

Objective: Determinate the efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the treatment of uncontrollable bleeding in non-hemophilic pediatric patients.

Patients and methods: Retrospective observational study of non-hemophilic children treated with rFVIIa in our hospital during the period January 2005 to December 2011, as adjunctive therapy for uncontrollable massive bleeding. Study variables: age, sex, year of administration, number and amount of dose, cessation of bleeding and decreased transfusion requirements, values of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, platelet count and fibrinogen in 4 hours before and after administration of rFVIIa. Comparative analysis was performed with the chi-square test or Fisher exact test for qualitative variables and Mann-Whitney U-test or Wilcoxon quantitative. Significance level $p < 0,05$.

Results: 21 patients received rFVIIa. 74.1% had congenital heart disease as underlying disease, cardiovascular surgical bleeding being the most common cause of bleeding (47.6%). The average dose was $93.4 \pm 29.47 \mu\text{g}/\text{kg}$. 81% achieved clinical control of bleeding, and decreased 71.4% post-rFVIIa transfusion of red blood cells ($p = 0.014$) and platelet count ($p = 0.004$). No patients developed thromboembolic events. Overall mortality was 33%.

Conclusions: The use of rFVIIa administered as a part of the treatment of uncontrollable bleeding is associated with better control of bleeding and decreased transfusion requirements of blood products, without being associated with undesirable side effects.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Recombinant activated factor VII (rFVIIa), hemophilic patient, uncontrollable bleeding

Introducción

El sangrado masivo o no controlado es una de las causas más frecuentes de muerte precoz intrahospitalaria¹. La hemorragia secundaria a un traumatismo o una cirugía complicada suele deberse al daño quirúrgico y a la coagulopatía asociada, que incrementan la mortalidad. El mecanismo de la coagulopatía es multifactorial; en ella influyen la dilución y/o consumo de factores de coagulación, la hipotermia, la acidosis metabólica, la hiperfibrinólisis o la anemia¹. Su tratamiento incluye la transfusión de hemoderivados, y la limitación más importante es la posible resistencia a los productos administrados, con el consiguiente fallo en el control de la coagulopatía, sin menospreciar las posibles complicaciones derivadas de la politransfusión².

El factor VII activado recombinante (rFVIIa, Novoseven, Novo-Nordisk, Dinamarca) es un fármaco procoagulante que se introdujo en los años ochenta como agente hemostático para el control del sangrado en pacientes hemofílicos portadores de inhibidores exógenos contra los factores VIII y IX. Actualmente está aprobado su uso de forma segura y eficaz en este grupo de pacientes¹.

Su utilización en pacientes no hemofílicos para el control del sangrado masivo se describió por primera vez en 1999². A partir de ese momento, y en función de la experiencia clínica, se ha incrementado exponencialmente su utilización como «agente hemostático universal» en una gran variedad de situaciones clínicas asociadas al tratamiento y la profilaxis de la hemorragia masiva incontrolable³, sin que exista aún evidencia suficiente para recomendar su uso de forma generalizada en este grupo de pacientes.

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la eficacia del rFVIIa en el tratamiento de la hemorragia incontrolable en pacientes pediátricos no hemofílicos, valorada en términos de cese o reducción del sangrado y disminución de la transfusión de hemoderivados sanguíneos tras su administración. Como objetivos secundarios nos propusimos analizar la seguridad mediante la presencia de efectos adversos tromboembólicos y valorar el cumplimiento de los requisitos recomendados en la bibliografía para un adecuado funcionamiento del fármaco⁴, comprobando si éstos se relacionan con una mejor respuesta clínica.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de 21 niños no hemofílicos ingresados en el Hospital Infantil «Virgen del Rocío» de Sevilla que recibieron, al menos, una dosis de rFVIIa, desde el inicio de su uso en el hospital, en enero de 2005, hasta diciembre de 2011, como parte del tratamiento de una hemorragia activa incontrolable, definida como la persistencia del sangrado tras el tratamiento quirúrgico pertinente (si se precisaba) y/o la transfusión de concentrado de hematíes, plasma, plaquetas y/o crioprecipitados.

Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, año de administración del fármaco, patología de base de los pacientes, causa y localización del sangrado, grado de disfunción orgánica en el momento de prescripción del rFVIIa, número y cantidad de dosis de rFVIIa administradas e intervalo entre las mismas y la mortalidad. En las 4 horas previas y posteriores a la administración de rFVIIa se determinó el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA), la ratio internacional normalizada (INR), el recuento plaquetario y el fibrinógeno plasmático.

La respuesta clínica se definió como la reducción o el cese del sangrado activo, valorado por el cirujano o el médico a cargo del paciente, la disminución del ritmo de los drenajes pleuropericárdicos/mediastínicos (DPP) en el postoperatorio cardiovascular inmediato y/o por la disminución del requerimiento transfusional de hemoderivados. Se cuantificó el número total acumulativo de productos sanguíneos (concentrado de hematíes, plasma fresco congelado, plaquetas y fibrinógeno) transfundidos 24 horas antes y después de la infusión del rFVIIa. En caso de utilizar más de una dosis de rFVIIa, el recuento del volumen de hemoderivados se realizó tomando como referencia la primera dosis administrada.

La presencia de disfunción orgánica se valoró a partir de los criterios de consenso de definición de fallo multiorgánico (FMO) en pacientes pediátricos⁵, y los efectos tromboembólicos mediante la evolución clínica y las imágenes radiológicas disponibles durante los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa SPSS, versión 18.0. Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas o relativas, y las cuantitativas como media \pm desviación estándar y rango (mínimo y máximo) o P50 (P25-P75) (mediana, rango intercuartílico). El análisis comparativo se realizó con la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fischer para las variables cualitativas, y la prueba de la U de Mann-Whitney o el test de Wilcoxon para las variables cuantitativas. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se exponen las características de los 21 pacientes estudiados y en la figura 1 se muestra el incremento de uso del rFVIIa en los últimos años.

La mediana de edad fue de 19,4 meses (rango: 12 días-59 meses), con predominio de varones (66,6%). El 33,3% (n= 7) eran neonatos.

El 71,4% (n= 15) eran pacientes con cardiopatía congénita, y se utilizó el rFVIIa durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato. La hemorragia quirúrgica cardiovascular fue la causa más frecuente de sangrado (47,6%). Las demás patologías de base, la etiología de la hemorragia y la ubicación hospitalaria quedan recogidas en la tabla 2.

Características de los pacientes no hemofílicos tratados con rFVIIa (n= 21)

N.º de paciente	Edad	Sexo	Patología de base	Etiología del sangrado	Comorbilidad (disfunción orgánica)	Ubicación del paciente	N.º de dosis de rFVIIa	Dosis (µg/kg)	Intervalo de dosis (h)	Supervivencia	Causa de la muerte
1	4 d	F	TGV	Cardiovascular (CEC= 213 min)	Coagulopatía	Quirófano	1	90	–	Sí	–
2	4 a 5 m	F	SCIH	Cardiovascular (CEC= 216 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	2	90	1,5	Sí	–
3	8 a 2 m	M	AT + AP	Cardiovascular (CEC= 185 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	1	97	–	Sí	–
4	5 a 4 m	F	AT + AP	Cardiovascular (CEC= 110 min)	Coagulopatía	Quirófano	1	105	–	Sí	–
5	11 d	M	TGV	Cardiovascular (CEC= 166 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	1	95	–	Sí	–
6	16 d	M	TGV	Cardiovascular (CEC= 206 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	1	70	–	Sí	–
7	6 a 3 m	M	AT + EP + CIV	DPP (CEC= 138 min)	Cardiovascular	UCI-P	2	60/120	0,5	Sí	–
8	4 m	M	VDDS + CIV	Cardiovascular (CEC= 107 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	1	102	–	Sí	–
9	8 d	M	TGV	Hemorragia pulmonar (CEC= 125 min)	Cardiovascular Respiratorio	UCI-P	2	150	2	Sí	–
10	6 m	M	VVDS + CIV + HTP	Cardiovascular DPP (CEC= 360 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano UCI-P	2	45	22	No	Fallo multiorgánico
11	1 d	M	TGV	Cardiovascular (CEC= 29 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano	1	90	–	No	Shock cardiogénico
12	2 a 7 m	F	TCE grave	Sangrado difuso	Coagulopatía de consumo Cardiovascular Respiratorio	UCI-P	1	93	–	No	Hemorragia incontrolable
13	15 d	M	TGV (ECMO)	DPP/parche toracotomía	Cardiovascular Coagulopatía Respiratorio	UCI-P	2	90/180	1	No	Hemorragia incontrolable
14	3 a 2 m	M	Síndrome hemofagocítico	Digestiva	Aplasia medular Insuficiencia renal SDRA (VAFO) Cardiovascular Insuficiencia hepática	UCI-P	3	92	9	No	Fallo multiorgánico
15	9 a 2 m	M	AP + CIV + hipoplasia de ramas pulmonares	Cardiovascular DPP (CEC= 420 min)	Cardiovascular Coagulopatía	Quirófano UCI-P	3	70	4	No	Fallo multiorgánico
16	2 a	M	AP + CIV	DPP (CEC= 120 min)	Cardiovascular	UCI-P	1	125	–	No	Shock cardiogénico
17	16 a 5 m	F	Trasplante renal SDRA Perforación ileal	Digestiva	Cardiovascular Respiratoria Insuficiencia renal (HD)	UCI-P	5	Bolo inicial: 80 40	6	Sí	–
18	3 a 1 m	M	Peliosis hepática	Hemoperitoneo	Cardiovascular Coagulopatía Insuficiencia hepática	UCI-P	1	85	–	Sí	–
19	1 a 7 m	M	Tetralogía de Fallot	DPP (CEC= 120 min)	Cardiovascular Coagulopatía	UCI-P	1	105	–	Sí	–
20	1 d	F	–	Cefalohematoma subgaleal	Cardiovascular Respiratorio Coagulopatía Insuficiencia renal	UCI-N	3	105	8	Sí	–
21	1 a 4 m	F	Tumor cerebral	Hematoma epidural	–	Quirófano	2	165/85	1	Sí	–

a: años; AP: atresia pulmonar; AT: atresia tricuspídea; CEC: circulación extracorpórea; CIV: comunicación intraventricular; d: días; DPP: drenaje pleuropericárdico; EP: estenosis pulmonar; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; F: femenino; HD: hemodiálisis; HTP: hipertensión pulmonar; m: meses; M: masculino; SCIH: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TCE: traumatismo craneoencefálico; TGV: transposición de los grandes vasos; UCI-N: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria; VDDS: ventrículo derecho de doble salida.

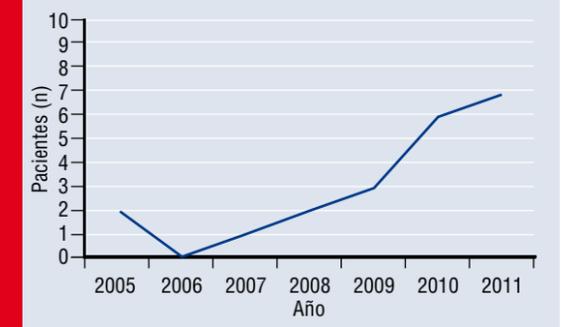


Figura 1. Utilización del rFVIIa en niños no hemofílicos en el Hospital «Virgen del Rocío» (2005-2011)

La dosis media administrada fue de $93,4 \pm 29,47$ µg/kg (intervalo: 40-165). El número medio de dosis fue de 1,76 (intervalo: 1-5), con un tiempo medio entre ellas de $2,66 \pm 5,21$ horas (intervalo: 0,5-22); 11 de los 21 pacientes (52,4%) recibieron una sola dosis.

En el momento de la administración del rFVIIa, el 95,2% presentaba una disfunción de, al menos, un órgano; las más frecuentes eran la disfunción cardiovascular (85,7%) y la disfunción hematológica (76,1%).

El control del sangrado se consiguió en el 81% (n= 17) de los pacientes. Diez casos recibieron rFVIIa en el quirófano durante la cirugía cardiovascular, con control del sangrado en todos ellos. El rFVIIa se utilizó en 7 pacientes durante el postoperatorio cardiovascular inmediato, con una reducción significativa en el ritmo de drenaje pleuropericárdico ($p= 0,028$) desde $8,55 \pm 5,3$ a $2,8 \pm 1,17$ mL/kg/h en las 5-9 horas siguientes a la primera dosis, y ningún caso precisó reexploración quirúrgica.

En el 71,4% de los casos (n= 15) disminuyó el número total de hemoderivados administrados en las 24 horas siguientes a la primera dosis de rFVIIa ($p= 0,059$), sobre todo de concentrado de hematíes ($p= 0,037$) y plaquetas ($p= 0,024$), con significación estadística en el grupo de pacientes que sobrevivieron (hematíes: $p < 0,014$; plaquetas: $p= 0,004$), comparado con el grupo de pacientes fallecidos (tabla 3 y figura 2). En la tabla 4 se muestra la disminución y/o la normalización de los niveles plasmáticos de TP y TPTA tras la administración de rFVIIa.

Comparado con el grupo de pacientes que no tuvo control clínico del sangrado, el grupo con respuesta clínica presentaba un pH medio pre-rFVIIa más bajo ($7,27 \pm 0,39$ frente a $7,41 \pm 0,19$; $p= 0,031$) y un recuento plaquetario medio mayor (87.444 ± 26.420 frente a $52.000 \pm 22.746/\text{mm}^3$; $p= 0,537$).

La mortalidad global fue del 33,3% (n= 7). Dos pacientes fallecieron en las primeras 24 horas tras la administración del rFVIIa, y el resto en los 7 días siguientes. La mortalidad en los pacientes quirúrgicos fue del 31,2% (5 de 16), comparada con el 40% (2 de 5) de los no quirúrgicos. No se detectaron efectos adversos tromboembólicos en ningún caso. En la tabla 5 se

TABLA 2

Características clínicas de los pacientes tratados con rFVIIa (n= 21)

Patología quirúrgica/traumática, n (%)	18 (85,7)
Patología médica, n (%)	3 (14,3)
Patología de base, n (%):	
• Cardiopatía congénita	15 (71,4)
• Traumatismo craneoencefálico	1 (4,8)
• Tumor cerebral	1 (4,8)
• Síndrome hemofagocítico	1 (4,8)
• Cefalohematoma subgaleal	1 (4,8)
• Trasplante renal	1 (4,8)
• Peliosis hepática	1 (4,8)
Localización del paciente (%):	
• Quirófano	52,3
• UCI-P	42,8
• UCI-N	4,7
Localización de la hemorragia (%):	
• Campo quirúrgico cardiovascular	47,6
• Drenajes pleuropericárdicos	28,6
• Digestiva	14,3
• Intracraneal	9,5
• Pulmonar	4,8
• Cefalohematoma	4,8
Disfunción ≥ 3 órganos, n (%):	
• Hematológico	76,1
• Cardiovascular	85,7
• Respiratorio	28,5
• Renal	14,2
• Hepático	9,5
Mortalidad, n (%)	7 (33,3)

UCI-N: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

muestran las características de los pacientes que recibieron rF-VIIa comparadas según su evolución (fallecidos/supervivientes).

Discusión

La utilización del rFVIIa como agente hemostático en pacientes pediátricos no hemofílicos ha experimentado un gran aumento en los últimos años, aunque no existe aún suficiente evidencia científica que avale su eficacia, momento de utilización, dosis y seguridad en estos pacientes para aconsejar su uso generalizado. Numerosas publicaciones recogen casos clínicos, series de casos y estudios de cohortes⁶⁻¹⁴, pero sólo se han realizado dos ensayos clínicos acerca de su utilización en niños no hemofílicos^{15,16}. Chuansmrit et al.¹⁵ publicaron, en 2005, el único ensayo clínico, controlado y aleatorizado realizado hasta la fecha que valora la respuesta clínica del rFVIIa en niños: en una población de 25 pacientes con enfermedad de dengue hemorrágica, los autores hallaron una mejoría en el control del sangrado en las 2 horas posteriores a su administración, y una disminución en la necesidad de transfusión de plaquetas en el grupo de pacientes que recibió rFVIIa comparado con el grupo control.

Los datos del presente estudio reflejan una reducción de las pérdidas sanguíneas tras la administración de rFVIIa, lo que sugiere que el rFVIIa es un agente hemostático efectivo, particularmente cuando han fracasado otras medidas terapéuticas. En el 71,4% de los casos se consiguió una disminución en la administración de productos sanguíneos post-rFVIIa, resultado coincidente con lo publicado en la bibliografía^{12,13}.

El 85,7% de los pacientes que sobrevivieron presentaron un descenso en los requerimientos de hemoderivados, mientras que en el caso de los pacientes fallecidos sólo el 42,8% (3 de los 7 pacientes) obtuvo tal descenso. Es preciso resaltar, además, que este último resultado no puede considerarse relevante, ya que en 2 de estos 3 casos el descenso no fue significativo (se alcanzó una disminución del 16,6% en los hemoderivados transfundidos post-rFVIIa), y el tercer paciente falleció en las primeras 24 horas tras la administración del rFVIIa debido a una hemorragia incontrolable.

Coincidiendo con los datos de otros trabajos⁷, se logró una reducción significativa del sangrado a través de los drenajes torácicos en el postoperatorio de cirugía cardiovascular, y nin-

TABLA 3

Productos sanguíneos transfundidos 24 horas antes y después de la administración del rFVIIa en los grupos de pacientes según su evolución clínica, representado en número total y valor medio de unidades transfundidas

Unidades totales transfundidas (valor medio)	Total (n= 21)			Supervivientes (n= 14)			Fallecidos (n= 7)		
	Pre-FVIIa	Post-FVIIa	p	Pre-FVIIa	Post-FVIIa	p	Pre-FVIIa	Post-FVIIa	p
Hemáties	78 (3,71)	37 (1,76)	0,037	48 (3,42)	16 (1,14)	0,014	30 (4,28)	21 (3)	0,75
Plasma	40 (1,9)	42 (2)	0,718	25 (1,78)	19 (1,35)	0,461	15 (2,14)	23 (3,28)	0,194
Plaquetas	49 (2,33)	28 (1,33)	0,024	35 (2,5)	14 (1)	0,004	14 (2)	14 (2)	1
Fibrinógeno	5 (0,24)	5 (0,24)	1	4 (0,28)	2 (0,14)	0,157	1 (0,14)	3 (0,43)	0,157

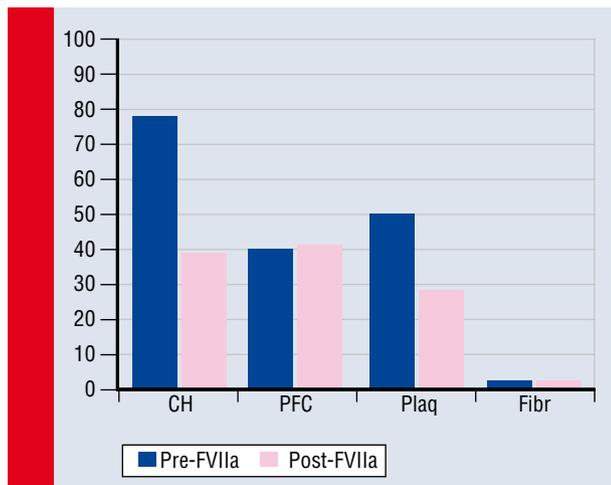


Figura 2. Productos sanguíneos transfundidos 24 horas antes y después de la administración del rFVIIa, representados como número medio de unidades transfundidas. CH: concentrado de hematías; Fibr: fibrinógeno; PFC: plasma fresco congelado; Pla: plaquetas

TABLA 4 Efecto de la administración del rFVIIa sobre los parámetros de laboratorio de la coagulación

	Pre-rFVIIa	Post-rFVIIa	p
TP (s), media ± DE (intervalo) (n= 14)	19,95 ± 7,5 (7,9-33,5)	13,42 ± 5,54 (7,8-28,8)	0,035
TPTA (s), media ± DE (intervalo) (n= 14)	84,64 ± 52,12 (30-180)	50,42 ± 30,86 (18,4-180)	0,007
Fibrinógeno (g/dL), media ± DE (intervalo) (n= 12)	1,51 ± 1,06 (0,5-3,9)	1,8 ± 0,74 (1-4,1)	0,028
Plaquetas/mm ³ , media ± DE (intervalo) (n= 13)	76.692 ± 70622 (3.000-262.000)	111.904 ± 54191 (18.000-245.000)	0,173

DE: desviación estándar; TP: tiempo de protrombina; TPTA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

gún caso necesitó una reintervención quirúrgica. Este hecho podría tener su utilidad en la práctica clínica, ya que la falta de control del sangrado a través de los drenajes tras la corrección de la coagulopatía con hemoderivados, crioprecipitados y rFVIIa justificaría una reexploración quirúrgica.

El grupo de pacientes con hemorragia posquirúrgica (n= 16) y postraumática (n= 2) fue el más numeroso en esta serie. En ellos, la supervivencia dependió fundamentalmente del control del sangrado, falleciendo por hemorragia incontrolable uno de los casos traumáticos y el único caso quirúrgico en el que no se logró frenar el sangrado. Los 10 pacientes que recibieron rFVIIa en el

TABLA 5

Características de los pacientes que sobrevivieron comparadas con las de los pacientes que fallecieron tras el tratamiento con rFVIIa

	Supervivientes (n= 14)	Fallecidos (n= 7)	p
Edad media (meses)	41,1	31,65	0,97
Sexo, varones (%)	57,1	85,7	0,337
Control clínico del sangrado (%)	92,9	57,1	0,088
N.º medio de concentrados de hematías transfundidos pre-rFVIIa	3,42	4,28	0,939
N.º medio de concentrados de hematías transfundidos post-rFVIIa	1,14	3	0,089
N.º medio de unidades de plaquetas transfundidas pre-rFVIIa	2,5	2	0,81
N.º medio de unidades de plaquetas transfundidas post-rFVIIa	1	2	0,272
N.º medio de unidades de plasma transfundidas pre-rFVIIa	1,78	2,14	0,058
N.º medio de unidades de plasma transfundidas post-rFVIIa	1,35	3,28	0,03
TP pre-rFVIIa (s), media	22,77	17,14	0,141
TP post-rFVIIa (s), media	12,39	15,48	0,279
Plaquetas pre-rFVIIa (×10 ⁹ /L)	117	41	0,063
pH pre-rFVIIa, media	7,26	7,38	0,078
Coagulopatía pre-rFVIIa* (%)	71,4	85,7	0,999

TP: tiempo de protrombina; TPTA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

*Coagulopatía pre-rFVIIa definida como cualquier criterio de los siguientes: recuento plaquetario <50.000/mm³, fibrinógeno <1 g/dL, TP/TPTA × 1,5 por encima del valor normal de referencia.

quirófano de cirugía cardiovascular consiguieron controlar la hemorragia y finalizar la intervención quirúrgica, con una supervivencia posterior del 70%. Basándonos en estos datos, podemos sugerir que el rFVIIa puede ser un importante coadyuvante para el control del sangrado de origen quirúrgico o traumático, lo que conllevaría una reducción de la mortalidad a corto plazo.

Contrariamente a los resultados de otros trabajos^{4,17}, en nuestro estudio la acidosis plasmática no modificó la respuesta del rFVIIa sobre el control del sangrado. El efecto de la hipotermia sobre la eficacia del fármaco no pudo valorarse, ya que la temperatura de los pacientes del estudio fue >35 °C en todos

los casos. Algunos estudios *in vitro* y ensayos llevados a cabo en pacientes politraumatizados graves demuestran que, a diferencia de lo que sucede con el descenso del pH, la actividad del rFVIIa no se ve disminuida en situación de hipotermia¹⁷.

La evaluación en la práctica clínica de la eficacia del rFVIIa es complicada, dada la ausencia de un parámetro de laboratorio específico para monitorizar su efecto. La mayoría de trabajos han utilizado para ello el TP, sin haber obtenido un resultado concluyente sobre su utilidad. Algunos autores abogan por la utilidad potencial del tromboelastograma como herramienta de monitorización, aunque todavía se dispone de poca experiencia al respecto^{18,19}.

Este estudio demuestra una reducción significativa de los tiempos de coagulación (TP y TPTA) tras la administración del rFVIIa, un dato ampliamente demostrado en los trabajos realizados en población adulta y pediátrica^{4,20}. Sin embargo, probablemente esto no refleje de forma precisa su eficacia, ya que en todos los casos el rFVIIa se ha administrado durante o justo después de la transfusión de hemoderivados y/o crioprecipitados, factores que en conjunto favorecen una mejora global de la cascada de la coagulación.

No existe consenso respecto a la dosis óptima pediátrica, debido a que la cinética, el aclaramiento y la eliminación del fármaco en pacientes no hemofílicos son menos conocidos. Aunque la dosis habitualmente aceptada es de 90-120 µg/kg^{4,13,21,22}, el rango utilizado en las distintas revisiones pediátricas es muy variable (25-180 µg/kg)^{20,23-25}. En este estudio, unas dosis de 93,4 ± 29,47 µg/kg fueron efectivas para el control del sangrado. Unas dosis de 45 µg/kg también resultaron eficaces en un paciente en el postoperatorio de cirugía cardiovascular; por el contrario, la administración de 40 µg/kg no consiguió respuesta en otro paciente con disfunción plaquetaria; esto podría deberse a la necesidad de utilizar dosis más elevadas (80-120 µg/kg) en pacientes con trastornos hereditarios de la función plaquetaria²⁶.

Si no hay respuesta clínica, se pueden utilizar dosis repetidas cada 2 o 3 horas²⁷. Este intervalo está basado en la vida media del rFVIIa en los adultos, de 2,72 horas, frente a 1,32 horas en los menores de 15 años; teniendo en cuenta la mayor tasa de aclaramiento en éstos²⁸, podría deducirse que los niños necesitan dosis mayores que los adultos para alcanzar una biodisponibilidad y una eficacia similares. Además, como se ha comentado previamente, es probable que la dosis requerida también se vea afectada por las concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación y productos sanguíneos que se hayan administrado con anterioridad al rFVIIa, de manera que unas dosis más bajas podrían ser efectivas en caso de transfusión agresiva previa.

En esta serie ningún paciente recibió rFVIIa de forma profiláctica. Hay trabajos que recogen la utilidad, eficacia y seguridad del rFVIIa en adultos no hemofílicos con indicación profiláctica^{29,30}, incluidos los sometidos a cirugía cardiovascular³¹. En niños hay aún poca experiencia al respecto, y hasta la fecha sólo existe un estudio con tal diseño, aunque sin eficacia de-

mostrada¹⁶. La falta de evidencia científica nos lleva a desaconsejar por el momento su uso profiláctico en pacientes pediátricos no hemofílicos.

No se ha hallado en este estudio ningún efecto adverso tromboembólico asociado al uso del rFVIIa. Los episodios tromboembólicos constituyen la limitación de uso más importante, debido a la morbimortalidad potencial asociada. El rFVIIa ejerce una acción hemostática local en el lugar del daño vascular donde se libera el factor tisular (FT), lo que justificaría el teórico bajo riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas generalizadas³². Sin embargo, ciertas situaciones suscitan una mayor controversia ante la posibilidad de activación sistémica de la cascada de la coagulación³³, como la coagulación intravascular diseminada (CID), la cirugía con circulación extracorpórea (CEC) (en la que existe un aumento en la expresión de FT y de otros factores procoagulantes), el uso de medicaciones hemostáticas concomitantes, la presencia de prótesis intravasculares o la historia previa de episodios tromboembólicos. El mayor número de efectos trombóticos se ha notificado en la población no hemofílica^{33,34}, en la que el perfil de seguridad aún no está bien definido. En este grupo, la tasa global de trombosis vascular oscila entre el 1,5 y el 9%, con mayor frecuencia de episodios arteriales^{35,36}, y una mayor incidencia en adultos que en niños, lo que podría explicarse por la menor comorbilidad y la menor coexistencia de factores de riesgo de trombosis en la población infantil. En 2011 se publicó el mayor estudio retrospectivo realizado hasta la fecha sobre efectos adversos en niños: de los 3.655 pacientes que recibieron rFVIIa fuera de las indicaciones aprobadas, 399 (10,9%) desarrollaron episodios trombóticos, de los cuales el 47% eran pacientes operados de cirugía cardiovascular con CEC y el 45% tenían menos de 1 año de edad (la mitad eran neonatos)¹⁴. Todo ello nos lleva a recomendar su utilización con mucha cautela en las situaciones con riesgo aumentado de activación de la coagulación (CID, CEC, antecedentes de trombosis, oxigenación por membrana extracorpórea), así como en neonatos, en los que parece haberse descrito un mayor número de efectos adversos¹⁴. En esta serie tampoco se hallaron efectos adversos en los casos de CEC prolongada.

Conclusiones

En definitiva, podemos concluir que el rFVIIa administrado como parte del tratamiento de una hemorragia incontrolable en niños no hemofílicos se asocia a un mejor control del sangrado y una disminución de los requerimientos de transfusión de productos sanguíneos; asimismo, parece ser efectivo en el control de la hemorragia perioperatoria asociada a la coagulopatía secundaria a la CEC y del sangrado excesivo a través de los drenajes pleuropericárdicos en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular, disminuyendo la necesidad de reexploración quirúrgica, y no asociándose con efectos adversos tromboembólicos. Finalmente, creemos que su uso debería limitarse a los casos de hemorragia severa que no responden a las medidas quirúrgicas y/o médicas adecuadas. ■

Bibliografía

- Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders: a 2006 review. *Haemophilia*. 2006; 12: 457-472.
- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999; 354: 1.879.
- Midathada MV, Mehta P, Warner M. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121: 124-137.
- Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 640-648.
- Glodstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 2-8.
- Mathew P. The use of rFVIIa in non-haemophilia bleeding conditions in paediatrics. *Thromb Haemost*. 2004; 92: 738-746.
- Agarwal HS, Bennet JE, Churchwell KB, et al. Recombinant factor seven therapy for postoperative bleeding in neonatal and pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 161-169.
- Razon Y, Erez E, Vidn B, et al. Recombinant factor VIIa (Novoseven) as a hemostatic agent after surgery for congenital heart disease. *Pediatr Anaesth*. 2005; 15: 235-240.
- Pettersson M, Fischler B, Petrini P, et al. Recombinant rFVIIa in children with liver disease. *Thromb Res*. 2005; 116: 185-197.
- Mitsiakos G, Papaioannou G, Giougi E, et al. Is the use of rFVIIa safe and effective in bleeding neonates? A retrospective series of 8 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 145-150.
- López-Herce Cid L, Arriola Pereda G, Zunzunegui JL. Eficacia del factor VII activado en la hemorragia poscirugía cardíaca y oxigenación con membrana extracorpórea. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 471-474.
- Yilmaz D, Karapinar B, Balkan C, et al. Single-center experience: use of recombinant factor VIIa for acute life-threatening bleeding in children without congenital hemorrhagic disorder. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25: 301-311.
- Alten JA, Benner K, Green K, et al. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics*. 2009; 123: 1.066-1.072.
- Witmer CM, Huang YS, Lynch K, et al. Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study. *J Pediatr*. 2011; 158: 820-825.
- Chuansmit A, Wangruangsathid S, Lektrakul Y, et al. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16: 549-555.
- Ekert H, Brizard C, Eyers R, et al. Elective administration in infants of low dose recombinant activated factor VII 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.
- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma*. 2003; 55: 886-891.
- Davis MC, Andersen NE, Johansson P, et al. Use of thromboelastograph and factor VII for the treatment of postoperative bleeding in a pediatric patient on ECMO after cardiac surgery. *J Extra Corp Technol*. 2006; 38: 165-167.
- Dutton R, McCunn M, Hyder M, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2004; 57: 709-718.
- Warren OJ, Rogers PL, Watret AL. Defining the role of recombinant activated factor VII in pediatric cardiac surgery: where should we go from here? *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 572-582.
- Scremetis S. Dose optimization of recombinant factor VIIa in the treatment of acute bleeding in haemophilia-associated inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14: 29-30.
- Domínguez TE, Mitchell M, Friess SH, et al. Use of recombinant factor VIIa for refractory hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 348-351.
- Mathew P, Winter SS, Frost JD, Narran 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.
- Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci*. 1998; 19: 163-176.
- Egan JR, Lammi A, Schell DN, Gillis J, Nunn GR. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 682-685.
- Poon MC, D'Oiron R. Recombinant activated factor VII (Novoseven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11: 55S-68S.
- Egan JR, Lammi A, Schell DN, Gillis J, Nunn GR. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 682-685.
- Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring and cost effectiveness. *Semin Thromb Haemost*. 2006; 26: 421-424.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo controlled randomised trial. *Lancet*. 2003; 361: 201-205.
- Stanworth SJ, Birchall J, Dorece CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (3): CD005011.
- Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 596-602.
- Hedner U. Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. *J Biotechnol*. 2006; 12: 747-757.
- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events alter use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006; 295(3): 293-298.
- Witmer CM, Huang YS, Lynch K, et al. Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study. *J Pediatr*. 2011; 158: 820-825.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1.791-1.800.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005; 352: 777-785.