



ORIGINAL BREVE

## Evaluación del riesgo de fenómenos trombóticos tras el uso de factor VII activado

M.C. Martínez López<sup>a,\*</sup>, A.J. Alcaraz Romero<sup>a</sup>, A.B. Martínez López<sup>a</sup>,  
C.M. Fernández-Llamazares<sup>b</sup> y C. Ramos Navarro<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 12 de septiembre de 2012; aceptado el 7 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Factor VII humano  
recombinante activo;  
Efectos trombóticos;  
Cirugía cardiaca

### KEYWORDS

Recombinant human  
factor VIIa;  
Thrombotic  
complications;  
Cardiac surgery

### Resumen

**Introducción:** El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de efectos trombóticos relacionada con la administración de factor VII humano recombinante activo (rFVIIa) en el tratamiento de la hemorragia grave tras la cirugía cardiaca.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de casos-contróles pareado, de 2 años de duración, que incluyó a 72 niños ingresados en cuidados intensivos y tratados con rFVIIa por una hemorragia grave, durante o tras la cirugía cardiaca. Utilizamos un grupo control de 63 pacientes, estadísticamente comparables en cuanto a sexo, peso, diagnóstico, riesgo quirúrgico según la clasificación RACHS-1 y las características quirúrgicas.

**Resultados:** No existieron diferencias significativas en la incidencia de fenómenos trombóticos (20% en casos y 28% en controles,  $p=0,540$ ), ni en la mortalidad (16% en casos y 9,5% controles,  $p=0,208$ ).

**Conclusión:** En nuestra serie, el tratamiento con rFVIIa ha demostrado ser útil en el control de la hemorragia incoercible en niños sometidos a cirugía cardiaca, y no parece aumentar el riesgo de fenómenos trombóticos ni la mortalidad en el periodo postoperatorio.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Risk assessment of thrombotic events after the use of activated factor VII

### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to analyze the incidence of thrombotic complications related to recombinant human factor VIIa (rFVIIa) therapy for severe postoperative bleeding in cardiac surgery.

**Material and methods:** A retrospective matched case-control study was conducted over two years, including 72 children admitted to intensive care unit and treated with rFVIIa because of

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.carmen.martinez11@gmail.com (M.C. Martínez López).

a severe bleeding during or after cardiac surgery. A control group of 63 patients was chosen, who were statistically comparable in sex, weight, diagnosis, surgical risk according RASCH-1 score, and surgical characteristics, was chosen.

**Results:** There were no significant differences between cases and controls either in the rate of thrombosis (20% vs 28%,  $P=.540$ ), or in the mortality rate (16% vs 9.5%,  $P=.208$ ).

**Conclusions:** In our study, the rFVIIa therapy was shown to be useful in controlling severe operative bleeding in pediatric cardiac surgery, but does not seem to increase the risk of thrombotic complications or mortality rate in the postoperative period.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El rFVIIa es una sustancia estructuralmente casi idéntica al factor de la coagulación VIIa humano, que produce un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina, independientemente del factor tisular<sup>1</sup>.

Inicialmente el rFVIIa fue concebido para tratar la hemorragia en pacientes hemofílicos A o B con inhibidores al factor VIII o IX<sup>2</sup>. En los últimos años su papel como agente procoagulante se ha utilizado en otro tipo de pacientes, como aquellos con hemorragia incoercible tras cirugía o hemorragia grave de otras etiologías<sup>3</sup>.

Un reciente metanálisis en adultos ha encontrado un aumento de riesgo de fenómenos trombóticos arteriales en pacientes ancianos<sup>4</sup>. En niños existen pocos estudios que hayan analizado los efectos secundarios del rFVIIa<sup>5,6</sup>, incluyendo a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>7,8</sup>. Su administración en pacientes con oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) no parece aumentar el riesgo de trombosis<sup>9-11</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia de fenómenos trombóticos en niños sometidos a cirugía cardíaca tratados con rFVIIa por hemorragia grave.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, de casos-contrroles, pareado, mediante revisión de historias clínicas, incluyendo a pacientes menores de 16 años ingresados cuidados intensivos neonatales o pediátricos entre enero del 2008 y diciembre del 2009 sometidos a cirugía cardíaca y tratados con rFVIIa por hemorragia grave. Se definió hemorragia grave como la persistencia de sangrado excesivo que impedía la adecuada visión del campo quirúrgico o que producía hipovolemia sintomática (deterioro hemodinámico), a pesar de transfusión de plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas y de fibrinógeno (refractaria a la transfusión), además de revertir la heparinización guiada con los valores de ACT. Se administró una dosis de rFVIIa a 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de forma intravenosa lenta, y se repitió una segunda dosis a las 2 h en caso de persistencia de la hemorragia.

Los controles fueron seleccionados entre los pacientes de edad similar al caso asignado a los que no se hubiera administrado rFVIIa, con una cardiopatía de fisiología similar y sometidos al mismo procedimiento quirúrgico o a uno con una dificultad y riesgos parecidos (valorado mediante la puntuación RASCH-1<sup>12</sup>).

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, peso, cardiopatía y cirugía realizada, tiempo de circulación

extracorpórea (CEC), uso y duración del clampaje aórtico, utilización de parada circulatoria y temperatura mínima durante la CEC. También se recogió información relativa al control del sangrado, de la aparición de trombosis en cualquier localización y de accidentes cerebrovasculares (ACV), y de la mortalidad. Los trombos se localizaron a partir de exploraciones complementarias realizadas por criterios clínicos (alteraciones neurológicas, alteración de la perfusión de miembros, mal funcionamiento de catéter...), y en el caso de los trombos intracardiacos o de las prótesis, mediante las ecocardiografías de control rutinario diario realizadas a estos pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Los datos referentes a variables cuantitativas se presentan como mediana (P25-P75) y se compararon utilizando las pruebas de la chi al cuadrado y estadístico exacto de Fisher. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes, y se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante el periodo de estudio, se realizaron 386 cirugías cardíacas con CEC; 72 pacientes (18,6%) recibieron rFVIIa, 2 de ellos asistidos con ECMO previamente a la administración de rFVIIa. Entre los restantes, 63 pacientes cumplieron los criterios para poder ser seleccionados como controles (fig. 1). En el grupo de niños mayores de un mes, se incluyen 17 trasplantes (12 casos y 5 controles).

En la tabla 1 se presentan las características clínicas basales y operatorias de cada uno de los grupos. No encontramos ningún trastorno de la coagulación en ningún paciente durante la cirugía ni a posteriori.

No existieron diferencias significativas entre los casos y los controles en edad, sexo, peso o fisiología ventricular (tabla 1), ni tampoco en los grupos de cardiopatías (datos no mostrados) ni en la escala RACHS-1. En el grupo pediátrico la duración de la CEC fue mayor, incluso tras excluir del análisis los niños trasplantados.

El rFVIIa se administró en todos los casos por una hemorragia no controlada con otros tratamientos, bien en el quirófano tras la salida de CEC o en el postoperatorio inmediato. En 15 pacientes (20%) fue necesaria la administración de una segunda dosis. Se logró el control de la hemorragia en un 77% de los casos, sin existir diferencias significativas entre neonatos (83%) y niños (71%),  $p=0,363$ .

La tabla 2 recoge la incidencia de fenómenos trombóticos y la mortalidad de ambos grupos. Se encontraron

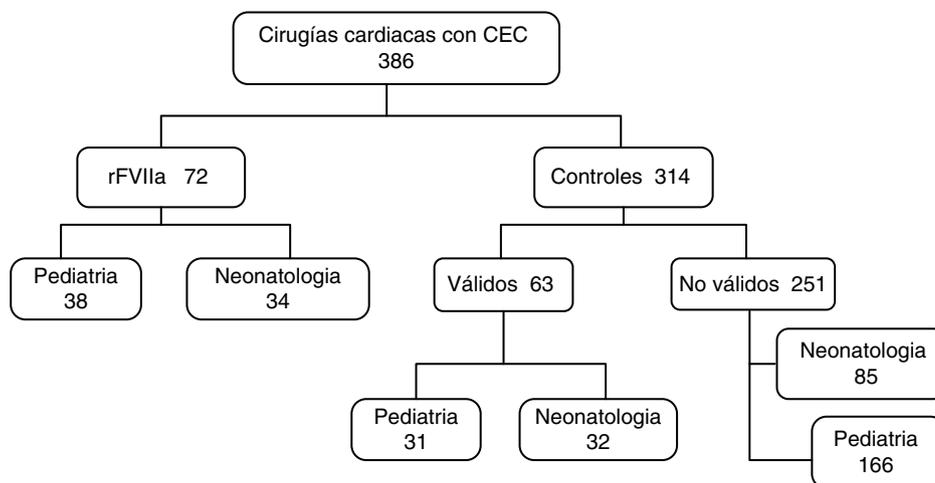


Figura 1 Distribución de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

complicaciones tromboticas graves (ACV) en 8 pacientes (5 casos y 3 controles), no existiendo diferencias significativas en relación al tratamiento con rFVIIa ( $p=0,718$ ), ni con la edad ( $p=0,982$ ), ni con el número de dosis de rFVIIa administradas ( $p=0,513$ ).

Se encontraron trombos asociados a catéter o en otras localizaciones (intracardiaco, en conductos o prótesis vasculares) en un 20% del total de los pacientes, sin relación con el empleo de rFVIIa ( $p=0,201$ ). Sin embargo, estos eventos fueron más frecuentes en el grupo neonatal 23/66 (34,8%) que en el pediátrico 5/69 (7,2%)  $p=0,002$ , con un mayor número de

trombos en catéter en los neonatos del grupo control (tabla 2).

Por otro lado, se encontró relación entre el uso de parada circulatoria y la aparición de trombos (el 31 frente al 14%;  $p=0,027$ ), pero no con los ACV (el 4,2 frente al 7,5%;  $p=0,456$ ). Tampoco existió relación entre la duración de CEC ( $p=0,336$ ) o del clampaje aórtico ( $p=0,953$ ) y la presencia de complicaciones tromboticas.

Fallecieron 18 pacientes, 12 (16,6%) tratados con rFVIIa y 6 controles (9,5%), sin existir diferencias ( $p=0,208$ ). En ningún caso el fallecimiento fue atribuible al tratamiento con rFVIIa.

Tabla 1 Características clínicas basales y operatorias de casos y controles

	Casos, n (IC95%)	Controles, n (IC95%)	p
<b>Niños</b>			
Edad, meses	16,5 (6,0-63,0)	60,0 (6,0-96,0)	0,188
Sexo, % varones	58	39	0,148
Peso, kg	9,5 (6,1-17,8)	16,0 (6,9-23,0)	0,242
Fisiología univentricular, %	28,9	36,7	0,604
RACHS-1 <sup>a</sup> % RASCH-1 $\geq 4$	3,0 (3,0-4,5) 40	3,0 (3,0-4,5) 36	0,998
CEC, min	236 (182-324)	166 (125-234)	0,001
Uso clampaje, %	78	71	0,578
Clampaje, min	91 (56-144)	67 (47-108)	0,222
Parada circulatoria, %	39	35	0,805
<b>Neonatos</b>			
Edad, meses	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,897
Sexo, % varones	62%	72%	0,441
Peso, kg	3,1 (2,7-3,4)	3,3 (2,9-3,8)	0,075
Fisiología univentricular, %	38,2	34,4	0,802
RACHS-1 % RASCH-1 $\geq 4$	4,0 (4,0-6,0) 78	4,0 (3,0-6,0) 72	0,608
CEC, min	194 (160-243)	172 (132-203)	0,106
Uso clampaje, %	91	94	0,667
Clampaje, min	98 (63-123)	89 (58-114)	0,603
Parada circulatoria, %	78	75	0,768

CEC: circulación extracorpórea; PCT: parada circulatoria total; clampaje: clampaje aórtico.

<sup>a</sup> RASCH-1 no aplicable para los 17 pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

**Tabla 2** Frecuencia de eventos tromboticos y mortalidad por subgrupos

Casos		Controles		Casos vs. controles
Neo	Niños	Neo	Niños	
<b>ACV</b>				
3 (8,8%)	2 (5,2%)	1 (3%)	2 (6,4%)	p = 0,718
<b>Trombosis de catéter u otros<sup>a</sup></b>				
8 (23,5%)	3 (7,9%)	15 (46,8%)	2 (6,4%)	p = 0,201
<b>Mortalidad</b>				
4 (11,7%)	8 (21%)	6 (18,7%)	0 (0%)	p = 0,208

<sup>a</sup> Otras localizaciones incluye: conductos, prótesis e intracardiaco.

## Discusión

El rFVIIa se utiliza cada vez más en el tratamiento de las hemorragias graves de muy diversas causas, aunque estas indicaciones todavía no han sido aceptadas por las agencias de medicamentos<sup>6,13,14</sup>. Sus principales ventajas son la eficacia y rapidez en el control de la hemorragia, y su acción hemostática local, que disminuye los efectos adversos sistémicos.

Aunque se han publicado varios estudios con resultados favorables en cuanto a efectividad y variables en cuanto a la seguridad, la mayoría de ellos tiene un tamaño muestral pequeño, con indicaciones de administración dispares y sin grupos control<sup>7,13,15</sup>.

En nuestra serie, los niños que requirieron la administración de rFVIIa fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos de enorme complejidad y gravedad, como se evidencia por los tiempos de CEC más prolongados (incluso tras excluir a los pacientes trasplantados) y por la distribución de los mismos en las categorías altas de RACHS-1, lo que debe tenerse en cuenta al evaluar el porcentaje de niños que presentaron hemorragia grave y la mortalidad en el grupo de casos. A pesar de ello, el rFVIIa demostró su utilidad en el control de sangrado periquirúrgico grave.

El diseño de casos-controles pareado utilizado permite controlar factores de confusión relevantes para el riesgo de desarrollo de eventos tromboticos, como la complejidad del procedimiento quirúrgico<sup>16</sup> y la edad y la inmadurez de los pacientes<sup>17</sup>.

En nuestro estudio, no encontramos relación entre el uso de rFVIIa y el desarrollo de ACV o trombos. La incidencia de efectos adversos graves como el ACV fue similar a la observada en el grupo de controles y a otras series de niños sometidos a CEC<sup>18</sup>, lo que sugiere que no es debido al uso de rFVIIa.

El grupo de neonatos presentó una mayor incidencia global de trombos en relación con el catéter, al igual que en otros estudios<sup>6</sup>. Esto podría ser debido a factores mecánicos relacionados con la mayor desproporción del calibre del catéter con el de la cava y el sistema femoroiliaco en comparación con los niños mayores, con una mayor viscosidad sanguínea (hematocrito más alto) y, por otro lado, con factores propios de la inmadurez, que les confiere un mayor riesgo tanto de sangrado como de hipercoagulabilidad<sup>17,19</sup>.

Sin embargo, a pesar de tener un mayor tamaño muestral que otros estudios<sup>6,7,20</sup> y disponer de un grupo control, nuestro trabajo presenta la limitación de ser retrospectivo. Por ello, es necesario realizar estudios prospectivos que avalen la seguridad del rFVIIa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*. 2004;104:3858–64.
- Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:425–32.
- Prasad M. The use of rFVIIa in non-haemophilia bleeding conditions in paediatrics. *Thromb Haemost*. 2004;92:738–46.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363:1791–800.
- Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders –a 2006 review. *Haemophilia*. 2006;12:457–72.
- Young G, Wicklund B, Neff P, Johnson C, Nugent DJ. Off-label use of rFVIIa in children with excessive bleeding: a consecutive study of 153 off-label uses in 139 children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:179–83.
- Agarwal HS, Bennett JE, et al. Recombinant factor seven therapy for postoperative bleeding in neonatal and pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:161–8.
- Pychyńska-Pokorska M, Pągowska-Klimek I, Krajewski W, Moll JJ. Use of recombinant activated factor VII for controlling refractory postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:987–94.
- Nimble RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:98–102.
- Wittenstein B, Ng C, Ravn H, Goldman A. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:473–6.
- López-Herce Cid J, Arriola Pereda G, Zunzunegui Martínez JL, Brandstrup Azuero KB. Eficacia del factor VII

- activado en la hemorragia postcirugía cardíaca y oxigenación con membrana extracorpórea. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:471-4.
12. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:110-8.
  13. Alten JA, Benner K, Green K, Toole B, Tofil NM, Winkler MK. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics*. 2009;123:1066-72.
  14. McQuilten ZK, Barnes C, Zatta A, Phillips LE. Off-label use of recombinant factor VIIa in pediatric patients. *Pediatrics*. 2012;129:e1533-40.
  15. Herbertson M, Kenet G. Applicability and safety of recombinant activated factor VII to control non-haemophilic haemorrhage: investigational experience in 265 children. *Haemophilia*. 2008;14:753-62.
  16. Manthiot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*. 2011;124:1511-9.
  17. Eaton MP, Iannoli EM. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:31-42.
  18. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, Nord AS, Clancy RR, Wernovsky G, et al. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:823-9.
  19. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;1:86-96.
  20. Kylasam S, Mos K, Fijtin S, Webster B, Chard R, Egan J. Recombinant activated factor VII following pediatric cardiac surgery. *J Intensive Care Med*. 2009;24:116-21.