

# Eficacia del factor VII activado en la hemorragia poscirugía cardíaca y oxigenación con membrana extracorpórea

J. López-Herce Cid<sup>a</sup>, G. Arriola Pereda<sup>a</sup>,  
J.L. Zunzunegui Martínez<sup>b</sup> y K.B. Brandstrup Azuero<sup>a</sup>

Sección de <sup>a</sup>Cuidados Intensivos Pediátricos y <sup>b</sup>Cardiología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

Una niña de 4 años presentó hemorragia grave por los drenajes torácicos tras cirugía de trasplante cardíaco y oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) a pesar de tratamiento con repetidas transfusiones de plaquetas y plasma fresco congelado. A las 2,5 h de postoperatorio se administró factor VII activado recombinante (FVIIaR) 180 µg/kg, disminuyendo rápidamente el sangrado de 45 a 17 ml/kg/h en las 2,5 h siguientes. Tras una segunda dosis de 180 µg/kg de FVIIaR la hemorragia disminuyó bruscamente a 1,5 ml/kg/h en las siguientes 2,5 h, con desaparición posterior. No se observaron efectos secundarios atribuibles al FVIIa.

El FVIIaR puede ser útil en algunos casos de hemorragia grave en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños. Son necesarios estudios comparativos que valoren su eficacia, seguridad y determinen cuál es la dosis más adecuada.

## Palabras clave:

*Factor VIIa. Hemorragia poscirugía. ECMO. Cirugía cardíaca. Niños. Coagulopatía.*

## EFFECTIVENESS OF ACTIVATED FACTOR VII IN POSTOPERATIVE BLEEDING AFTER CARDIAC SURGERY WITH EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

A 4-year-old girl suffered severe postoperative chest tube drainage bleeding after cardiac transplant surgery requiring extracorporeal membrane oxygenation. Transfusions of platelets and fresh frozen plasma failed to decrease the bleeding. At 2.5 hours a dose of 180 mcg/kg of recombinant activated Factor VII was administered. The hemorrhage decreased from 45 ml/kg/h in the first 2.5 hours to 17 ml/kg/h in the next 2.5 hours. The same dose of recombinant activated Factor VII was administered and the hemorrhage suddenly decreased to 1.5 ml/kg/h

in the next 2.5 hours, with subsequent disappearance. No adverse events related to activated Factor VII were observed.

Recombinant activated Factor VII may be useful in some cases of severe postoperative bleeding in children after cardiac surgery. Randomized controlled studies are needed to confirm its safety and efficacy, and to evaluate the most suitable dose.

## Key words:

*Factor VIIa. Postoperative bleeding. ECMO. Cardiac surgery. Children. Coagulopathy.*

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardíaca es generalmente de origen multifactorial. Además de los problemas de sutura quirúrgica, los factores implicados más frecuentemente son el consumo de plaquetas, la alteración de la función plaquetaria, la dilución de los factores de coagulación y el estímulo de la fibrinólisis secundarios a la circulación extracorpórea y la heparinización<sup>1,2</sup>. Para prevenir la hemorragia posquirúrgica, al finalizar la circulación extracorpórea se administran protamina, aprotinina, plaquetas y plasma fresco congelado. Si a pesar de ello en el postoperatorio aparece hemorragia importante se transfunden inicialmente plaquetas, hasta alcanzar cifras superiores a 100.000/µl y plasma fresco congelado, y según los estudios de coagulación, vitamina K y crioprecipitado. Si tras optimizar el tratamiento médico existe un sangrado mayor de 10 ml/kg/h durante 2 h es necesario valorar la revisión quirúrgica.

El concentrado de factor VII activado recombinante (FVIIaR), se utilizó inicialmente para el tratamiento de los pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores de la coagulación VIII y IX<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en los últimos

**Correspondencia:** Dr. J. López-Herce Cid.  
Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Gregorio Marañón.  
Dr. Castelo, 47. 28009 Madrid. España.  
Correo electrónico: pielvi@ya.com

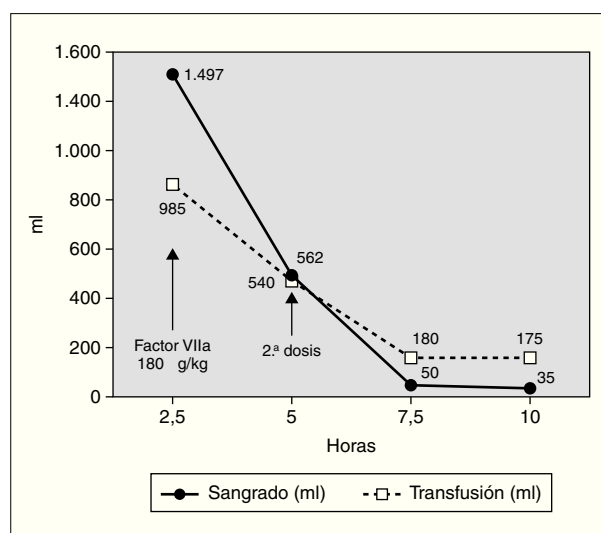
Recibido en julio de 2004.  
Aceptado para su publicación en enero de 2005.

TABLA 1. Evolución del hemograma y el estudio de coagulación

	Previa a cirugía	Llegada a UCIP	2 h	4 h*	6 h**	12 h
Hemoglobina (g/dl)	10,8	9,7	10,8	–	10	11,1
Hematocrito (%)	31,6	28,1	31	–	29,7	32,5
Plaquetas ( $\mu$ l)	83.000	75.000	61.000	–	114.000	83.000
Tiempo de protrombina (s)	12,7	24,3	13,2	14,3	14,7	18
(INR)	(1,15)	(2,76)	(1,15)	(1,3)	(1,28)	(1,77)
Cefalina (s)	72,7	> 120	74,8	143	112	Indefinido
control	(29)	–	(29)	(29)	(29)	(29)
Fibrinógeno (mg/dl)	530	166	92	147	233	330
Heparina (U/kg/h)	5	0	0	20	20	20

\*1,5 h tras la primera dosis de FVIIa; \*\*1 h tras la segunda dosis de FVIIa.

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; INR: índice normalizado internacional.



**Figura 1.** Evolución del volumen de la hemorragia por los drenajes torácicos y la necesidad de transfusión de hemoderivados con la administración de FVIIaR.

años ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hemorragia grave en otras situaciones (trastornos plaquetarios, trauma, trasplantes y diversas cirugías)<sup>5-12</sup>. Sin embargo, existe todavía poca experiencia con la administración de FVIIaR en la hemorragia tras cirugía cardíaca en niños<sup>1,13-15</sup> y en niños sometidos a oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)<sup>16,17</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 4 años y 13,4 kg de peso diagnosticada de miocardiopatía dilatada que ingresó en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) tras la realización de trasplante cardíaco. La paciente llegó con ECMO tras varios intentos fallidos de salida de bomba extracorpórea, y en anuria por lo que se inició hemodiafiltración venovenosa continua (HDVVC). En la exploración inicial destacaba no respuesta a estímulos dolorosos y anisocoria, pero estaba sedada y relajada. La tabla 1 resume la

coagulación a su ingreso y su evolución. En las primeras 2,5 h de postoperatorio presentó hemorragia grave por los tubos de drenaje torácicos, 1.500 ml (45 ml/kg/h), a pesar de transfusiones de plasma fresco congelado (20 ml/kg), concentrado de hematíes (40 ml/kg) y plaquetas (3 U), por lo que no se inició heparinización del circuito de ECMO ni del de HDVVC. Como tratamiento compasivo, se administró una dosis de 2,4 mg de concentrado de FVIIaR (180  $\mu$ g/kg) en 5 min por vía intravenosa central, con lo que disminuyó rápidamente la hemorragia por drenajes pleurales, transfundiéndose además otras 3 U de plaquetas (3 U) y 25 ml/kg de plasma fresco congelado. El sangrado en las 2,5 h siguientes a la administración del FVIIaR se redujo a 560 ml (17 ml/kg/h) (fig. 1). A las 5 h del ingreso se administró una segunda dosis de 180  $\mu$ g/kg de FVIIaR con lo que la hemorragia desapareció bruscamente, y permitió iniciar tratamiento con heparina, bolo de 30 U/kg y perfusión de 20 U/kg/h y del circuito de hemofiltración venovenosa a 5 U/kg/h, para mantener un tiempo de coagulación activado entre 180 y 220 s. A pesar de la heparinización y de mantener unas cifras similares de plaquetas, la hemorragia no volvió a aumentar. El sangrado por drenajes en los siguientes períodos de 2,5 h fue de 50 ml (1,5 ml/kg/h) y 35 ml (1 ml/kg/h) y en las siguientes 13 h de 110 ml (0,6 ml/kg/h) (fig. 1). No se observaron efectos secundarios a la administración del FVIIaR ni signos de trombosis sistémica ni en el circuito de ECMO.

La paciente falleció a las 24 h tras retirarse la asistencia al confirmarse la muerte cerebral, probablemente secundaria a las alteraciones hemodinámicas durante la cirugía.

## DISCUSIÓN

El FVIIa actúa aumentando la producción de trombina sobre las membranas celulares en respuesta a la expresión del factor tisular en el vaso sanguíneo dañado<sup>3</sup>. El FVIIa es capaz de activar directamente el factor X e incrementar la producción de trombina en la superficie de las plaquetas activadas en ausencia de factor VIII o IX.

Este efecto explica la utilidad del FVIIa en los pacientes con inhibidores de factor VIII y IX<sup>4</sup> y en la trombocitopenia y alteraciones plaquetarias<sup>10</sup>. Además aumenta la resistencia de la fibrina a la fibrinólisis. El FVIIa tiene una acción exclusivamente local en los sitios donde el factor tisular y los fosfolípidos están expuestos, por lo que el riesgo de trombosis generalizada es mínimo. Debido a que el FVIIa actúa en un punto clave de la cascada de la coagulación puede ser eficaz en múltiples alteraciones de la coagulación<sup>12</sup>.

Múltiples casos clínicos, algunas series pequeñas<sup>7,10</sup> y algún estudio controlado<sup>18</sup> han demostrado que el concentrado de FVIIaR disminuye la hemorragia y reduce la necesidad de transfusiones en diversas situaciones clínicas. Las ventajas del FVIIaR son su rapidez de acción, su seguridad y su efecto independiente del estado de coagulación del paciente<sup>3</sup>. El FVIIaR fue diseñado para el tratamiento de los pacientes hemofílicos con inhibidores antifactor VIII y IX que requieran cirugía o presentan hemorragias importantes<sup>4</sup>. Posteriormente ha demostrado su utilidad en otras coagulopatías (deficiencia de factor VII, trombopenias y trombotopatías, enfermedad de Von Willebrand, coagulopatía de la insuficiencia renal y de la insuficiencia hepática)<sup>3,7,12</sup>. En adultos se ha utilizado con éxito en la hemorragia posquirúrgica de tumores cerebrales<sup>6</sup>, trasplante pulmonar y hepático<sup>7</sup>, cirugía cardíaca<sup>2,7</sup>, urológica<sup>18</sup> y trauma<sup>7</sup>. En niños se ha utilizado en neonatos prematuros con hemorragia hepática y pulmonar<sup>5</sup>, rotura de la arteria umbilical<sup>11</sup>, trasplante hepático<sup>9</sup> y trastornos plaquetarios<sup>10,12</sup>. Sin embargo, Blatt et al<sup>8</sup> encontraron sólo una disminución transitoria del sangrado en niños con trasplante de médula ósea con hemorragia gastrointestinal, vesical y pulmonar a pesar de dosis repetidas de FVIIaR<sup>8</sup>.

Existen pocos trabajos que hayan analizado el efecto del FVIIaR en la hemorragia tras cirugía cardíaca en niños. Egan administró 180 µg/kg de FVIIa en 6 niños<sup>1</sup>. Pychinska-Pokorska et al<sup>13</sup> utilizaron dosis de 30 a 60 µg/kg en 7 pacientes y sólo uno de ellos requirió reexploración quirúrgica. Tobias et al<sup>14</sup> administraron 70 µg/kg en un niño tras cirugía de comunicación interauricular y Leibovitch et al<sup>15</sup> 100 µg/kg de concentrado de FVIIaR en un niño con hemorragia pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En ninguno de los niños tratados se observaron efectos secundarios. Sólo hemos encontrado dos referencias de la utilización de FVIIaR en niños con ECMO. En los pacientes sometidos a ECMO la circulación extracorpórea y la anticoagulación del sistema aumentan el riesgo de hemorragia, pero la administración coagulante puede producir la coagulación del sistema. Verrijck et al<sup>16</sup> administraron 30 µg/kg de FVIIaR en un niño en ECMO con hemorragia grave tras cirugía de transposición de los grandes vasos, disminuyendo la hemorragia. Sin embargo, Bui et al<sup>17</sup> han descrito un caso trombosis masiva del circuito de ECMO y muerte después de la administración de complejo protrombínico activado en un niño que había

recibido previamente 90 µg/kg de FVIIaR<sup>17</sup>. Nuestra paciente no recibió heparina inicialmente debido a la hemorragia y coagulopatía graves. Tras la segunda dosis de FVIIaR se inició la heparinización de los circuitos de ECMO y hemodiafiltración venovenosa continua sin aumentar la hemorragia, a pesar de conseguir anticoagulación sistémica y del circuito (tabla 1).

La dosis eficaz del concentrado de FVIIaR todavía no está bien establecida. Generalmente se recomienda una dosis inicial de 90 µg/kg, intravenosa lenta en 2 a 5 min<sup>3,7,10</sup>. Sin embargo, en pacientes con hemorragia grave se han administrado hasta 270 µg/kg. Los niños tienen un aclaramiento más rápido del FVIIaR que los adultos y probablemente requieran dosis más elevadas<sup>19</sup>. Nosotros, debido a la intensidad de la hemorragia, administramos una dosis de 180 µg/kg, igual a la utilizada por Egan et al<sup>1</sup>. La dosis de concentrado de FVIIaR se puede repetir cada 2 a 6 h o utilizar una perfusión continua a 16-50 µg/kg/h. En los pacientes hemofílicos suelen ser necesarias 2 o 3 dosis para controlar la hemorragia. Sin embargo, en casos de cirugía mayor o hemorragia grave puede requerirse una dosis cada 2 h durante 24 h<sup>3</sup>.

La administración del concentrado de FVIIaR es segura. Se han descrito efectos adversos serios en menos del 1% de los pacientes<sup>3,7,20</sup>. El mayor riesgo teórico es la aparición de trombosis en pacientes con prótesis vasculares o con coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, no se han encontrado evidencias clínicas ni analíticas de activación sistémica de la coagulación, y la mayoría de las trombosis descritas tras su administración han sido por mejoría de la coagulación o tras la administración de otros productos coagulantes<sup>17</sup> y no por efecto directo del fármaco<sup>20</sup>. A pesar de ello, hasta que no exista más experiencia en pacientes con CID, el FVIIaR debería restringirse a aquellos con hemorragias graves incontrolables y realizar una vigilancia muy cuidadosa de los signos de trombosis y monitorización frecuente del estudio de coagulación. Además, el FVIIaR tiene un elevado coste económico. Por ello, hasta que no existan estudios que analicen la relación coste-beneficio, su administración debe restringirse a la hemorragia grave que no cede con el tratamiento convencional.

Concluimos que el concentrado de FVIIaR puede ser útil en algunos casos de hemorragia intensa en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños. Sin embargo, son necesarios estudios comparativos que analicen la eficacia, eficiencia y seguridad del FVIIaR en cada una de las enfermedades y determinen cuál es la dosis más efectiva en niños.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15 Suppl:31-2.
3. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 Supl 1:107-11.
4. Kennett G, Abshire T. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2004;2:899-909.
5. Veldman A, Fischer D, Voigt B, Beyer PA, Schlosser R, Allendorf A, et al. Life-threatening hemorrhage in neonates: management with recombinant activated factor VII. *Intensive Care Med*. 2002;28:1635-7.
6. Karadimov D, Binev K, Nachkov Y, Platikanov V. Use of activated recombinant Factor VII (NovoSeven) during neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15:330-2.
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. Blatt J, Gold SH, Wiley JM, Monahan PE, Cooper HC, Harvey D. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:405-7.
9. Markiewicz M, Kalicinski P, Kaminski A, Laniewski P, Ismail H, Drewniak T, et al. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children correction with recombinant activated factor VII. *Transplant Proc*. 2003;35:2318-9.
10. 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 Suppl 1:855-68.
11. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics*. 2002;110:169-71.
12. Mathew P, Winter SS, Frost JD, Hanrahan J, Schwartz M, Jones JE. Novel applications of recombinant factor VIIa for the management of pediatric coagulopathic diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:499-502.
13. Pchynska-Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W, Jarosik P. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:246-50.
14. 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.
15. Leibovitch L, Kenet G, Mazor K, Matok I, Vardi A, Barzilay Z, et al. Recombinant activated factor VII for life-threatening pulmonary hemorrhage after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:444-6.
16. Verrijckt A, Proulx F, Morneau S, Vobecky S. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1812-3.
17. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:852-4.
18. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet*. 2003;361:201-5.
19. Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia A*. 2004;10:352-9.
20. Roberts HR, Monroe DM 3rd, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol*. 2004;41 Supl 1:101-8.