

Factor VII, alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos hemorrágicos graves

V. MORALES LEÓN, G. HERRERA ORTEGA, R. MOLERO GÓMEZ, J. GARCÍA CORTÉS¹

Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital de G.C. Dr. Negrín

Resumen

La coagulación plasmática tiene como finalidad la formación de un coágulo estable de fibrina. Este proceso es posible gracias a la intervención de los factores de la coagulación que son proteínas plasmáticas. Algunos de estos factores son dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) y todos a excepción de los factores VIII, XII y XIII se sintetizan en el hígado. Se describen tres casos clínicos de pacientes que presentan trastornos hemorrágicos graves, asociados a distintas alteraciones hepáticas, que no responden a tratamientos convencionales. Como medida de urgencia y alternativa terapéutica se recurre a la administración de factor VII recombinante, con el objetivo de activar la vía extrínseca de la coagulación y obtener una respuesta positiva en el control de la hemorragia.

Palabras claves: Factor VII. Coagulación. Alteraciones hepáticas. Trastornos hemorrágicos.

Summary

Plasmatic coagulation has like purpose the formation of a stable clot of fibrina. This process is possible thanks to the intervention of the factors of the coagulation that are plasmatic proteins. Some of these factors are vitamin K dependent (factors II, VII, IX and X) and all except for the factors VIII, XII and XIII which are synthesized in the liver. Three clinical cases are described of patients who present serious hemorrhagic disorders, associated to different hepatic alterations, which do not respond to conventional treatments. As a measure of urgency and therapeutic alternative, the administration of recombinant factor VII is used with the aim of activating the extrinsic pathway of the coagulation and of obtaining a positive answer in the control of the hemorrhage.

Key words: Factor VII. Blood coagulation. Hepatic alterations. Hemorrhagic disorders.

Recibido: 07-05-2002
Aceptado: 29-05-2002

Correspondencia: V. Morales León. Servicio de Farmacia. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena s/n. 35020. Las Palmas de Gran Canaria. e-mail: victormorales@redfarma.es

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el conjunto de mecanismos encaminados a prevenir la pérdida de sangre hacia el exterior del sistema vascular. El mecanismo fisiológico de la hemostasia consta de cuatro fases (1-3):

1. Vasoconstricción localizada en el área afecta (espasmo vascular).
2. Formación de un agregado de plaquetas sobre la superficie lesionada (tapón plaquetario).
3. Formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario (coagulación).
4. Eliminación de los depósitos de fibrina (fibrinolisis).

La coagulación plasmática consiste en la transformación, mediante reacciones proteolíticas en cascada, del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble). La iniciación del proceso exige un factor desencadenante, que puede ser variado, y que determinará la activación de una u otra vía de la coagulación (3,4):

—*Vía intrínseca*, la pérdida de la continuidad de la superficie endotelial, estimula la actividad plaquetaria, con liberación de factores por las plaquetas que inician la coagulación en el ambiente periplaquetario. Por otro lado, el contacto del plasma con el colágeno de la pared vascular (sistemas de contacto), origina la activación de un conjunto de proteínas plasmáticas relacionadas entre sí, que se cree forman un complejo sobre la colágena del subendotelio vascular: la precalicreína, el factor XII o factor de Hageman y el cininógeno de alto peso molecular. El factor XII activo (XIIa) iniciará la cascada proteolítica que culminará con la activación del factor X (trombina), primera etapa de la vía común.

—*Vía extrínseca*, el factor desencadenante es el contacto de la sangre con el factor tisular (lipoproteína procedente de las células endoteliales que queda expuesta después de una lesión celular), convirtiendo el factor VII en una proteasa activa, mediante la formación de un com-

plejo entre el factor VII, el calcio y el factor tisular. El factor VIIa conducirá a la activación del factor X.

Etapas comunes: la conversión de protrombina en trombina por el factor Xa requiere de la presencia del factor V, calcio y fosfolípidos. La trombina es la responsable de la transformación de fibrinógeno a fibrina y de la activación del factor XIII de la coagulación. Los monómeros de fibrina se polimerizan en un gel insoluble que es estabilizado por enlaces cruzados de cadenas individuales mediante el factor XIIIa y Ca^{2+} (3,4).

La actividad de las vías de coagulación se valora mediante la determinación de distintos parámetros analíticos, los de mayor utilidad son los tiempos de coagulación (5):

—*Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA):* mide la actividad de la vía intrínseca de la coagulación.

—*Tiempo de protombina (TP) y el índice de Quick (IQ):* cuantifica la actividad de la vía extrínseca.

—*Tiempo de trombina (TT):* valora la formación de fibrina a partir de fibrinógeno por la acción de la trombina (Fig. 1).

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 35 años, toxicómano en rehabilitación, sufre accidente de tráfico con múltiples traumatismos (traumatismo craneoencefálico, abdominal, segmento 7 hepático, fracturas en miembros inferiores, etc.).

Intervenido quirúrgicamente de sus lesiones sufre un shock hemorrágico (Hb: 3,2 g/dl, Hto: 9,66%, plaquetas: 63.000/dl), precisando altas dosis de catecolaminas, 8 concentrados de hematófíes, 6 unidades plasma fresco congelado (PFC), 2 g de fibrinógeno, 5.000 UI de antitrombina III (ATIII) y 2.400 UI de complejo protrombínico.

Ante una sospecha de hemorragia interna (IQ: 56%, rTTPA: 2,43, TTPA: 68 s, TP: 90s, rTP: 1,35 y TT: 17 s y fibrinógeno 247 mg/dl) y previa embolización de arteria hipogástrica, se le administran 8 concentrados de hematófíes, 2 unidades PFC, 7 unidades de plaquetas, además de 2 g de fibrinógeno, 5.000 UI de ATIII y 1.300 UI de com-

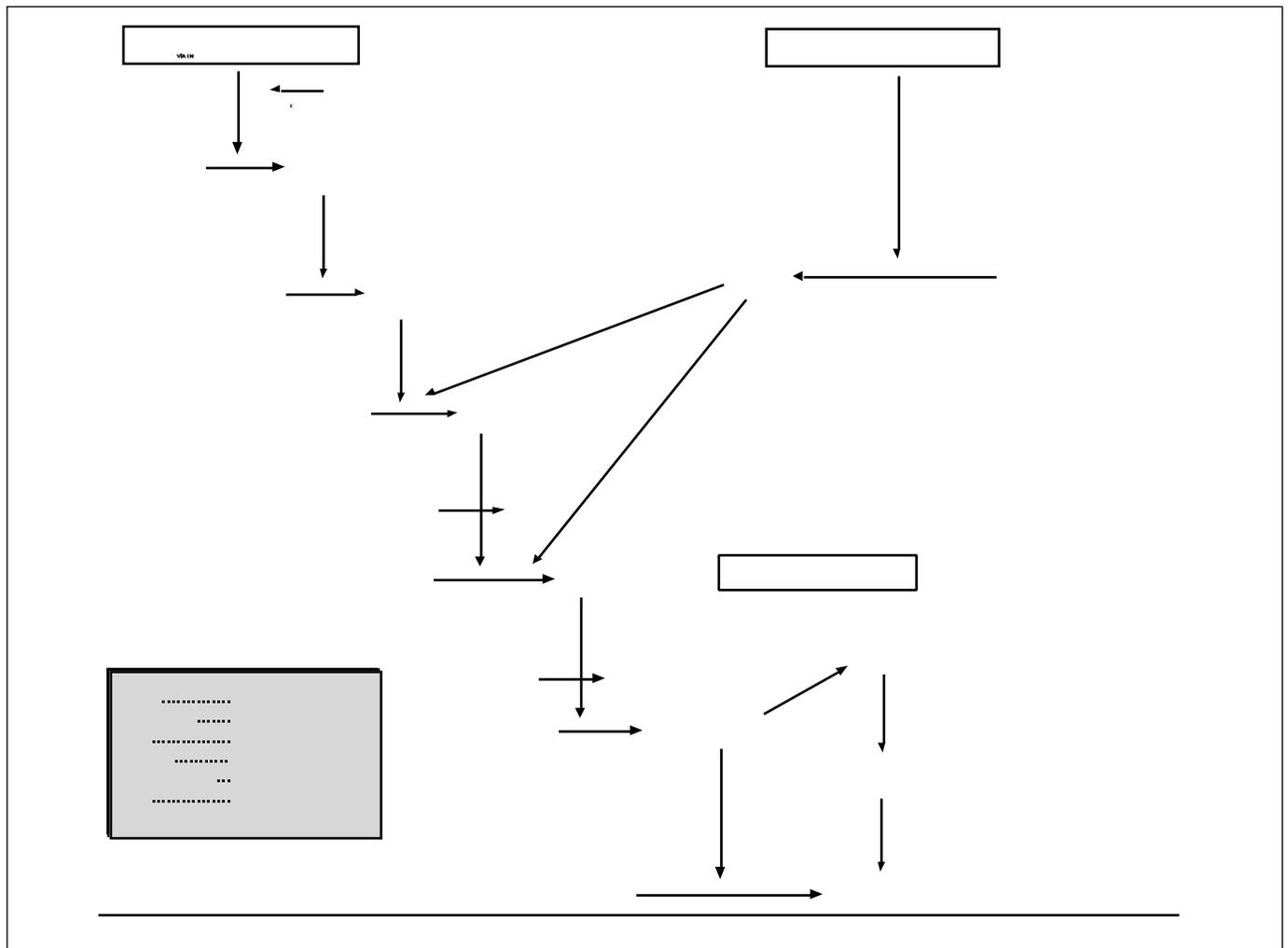


Fig. 1.-Valores normales de tiempo de coagulación.

plejo protrombínico. Tras la finalización de la terapia los valores hematológicos alcanzados fueron: IQ:41,3%, rTTPA: 1,38, TTPA: 37,2 s, TP: 20 s, rTP: 1,65 y TT: 23,1s y fibrinógeno 170 mg/dl).

Los parámetros hematológicos del paciente no evolucionan favorablemente tras la administración de tratamientos convencionales, por ello el Servicio de Reanimación solicita interconsulta al Servicio de Hematología. Tras valoración del paciente se le instaura una pauta de tratamiento consistente en: 2 unidades de PFC cada 8 horas, concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y fibrinógeno para mantener Hb >8,5 g/dl, plaquetas > 50.000/dl y fibrinógeno >150 mg/dl, ácido tranexámico 500 mg cada 6 horas vía intravenosa. Ante la persistencia de la coagulopatía y dada la gravedad de la situación, se le administra como última opción 480 mg de Factor VII en dosis única.

En la evolución clínica, se objetiva una mejora en sus parámetros de coagulación tres horas después de la administración de dicho factor: IQ: 94,1%, rTTPA: 1,17, TTPA: 31,5 s, TP: 13 s, rTP: 1,03 y TT: 23,6s y fibrinógeno 257 mg/dl). La hemorragia del paciente se controla sin la necesidad de administrar nuevas dosis de factores de coagulación.

Caso 2

Varón de 47 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial y hepatopatía crónica enólica. Acude al Servicio de Urgencias por insuficiencia respiratoria secundaria a una neumonía extrahospitalaria, por lo que es hospitalizado.

Durante su estancia hospitalaria presenta un sangrado severo por hemorroides, observándose además problemas importantes de coagulación IQ: 28,2%, rTTPA: 3,48, TTPA: 94 s, TP: 55,6 s, rTP: 3,48 y TT: 55,6 s y plaquetopenia inferior a 20.000/dl, requiriendo múltiples transfusiones (PFC, hematíes, plaquetas).

Se decide intervenir quirúrgicamente, hemorradectomía, con el fin de controlar la rectorragia y para ello se le administran 5.000 UI de ATIII, 2.500 UI de complejo protrombínico, 1 g de fibrinógeno y 2 concentrados de hematíes postintervención. A pesar de la intervención, la hemorragia no se controla y los parámetros de coagulación continúan alterados, observándose afectación de la vía intrínseca y extrínseca IQ: 42,21%, rTTPA: 1,8, TTPA: 51,95 s, TP: 21,51 s, rTP: 1,79 y TT: 24,58 y plaquetas disfuncionales según estudio. Como la situación del paciente empeora, se administran 4 concentrados de hematíes, 7 concentrados de plaquetas, 5.000 UI de ATIII, 2.000 UI de complejo protrombínico. Pese a ello, el paciente continúa en situación crítica, sin mostrar respuesta favorable a los tratamientos procoagulantes administrados. Tras valoración por hematología se decide administrar 3 dosis de 960 mg de factor VII cada 3 h. Los parámetros de coagulación presentan leve mejoría dos horas después: IQ: 70,5%, rTT-

PA: 1,41, TTPA: 38,1 s, TP: 15,1 s, rTP: 1,2 y TT: 24,1. Aun así, el paciente fallece en pocas horas como consecuencia de un fallo multiorgánico.

Caso 3

Mujer de 62 años que acude al hospital por revisión rutinaria. Hace dos años se sometió a cirugía conservadora de mama derecha por carcinoma, posteriormente recibió tratamiento complementario con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia. Tras realizarle una ecografía abdominal se observa la presencia de múltiples lesiones hepáticas (confirmado posteriormente como metástasis hepática) y una mamografía que muestra microcalcificaciones en la mama izquierda con *tru-cut* positivo para carcinoma. Ingresa por deterioro de su estado general, astenia, adinamia, hepatomegalia dolorosa y trastornos de la coagulación. Analíticamente destaca un incremento de las transaminasas, GGT, LDH y fosfatasa alcalina.

Ante la imposibilidad de acceder a vías en miembros superiores se procede a la implantación de vía venosa por abordaje femoral derecho, previa administración de PFC dado el estado de alteración de la coagulación que presentaba la paciente IQ: 34,33%, rTTPA: 2,44, TTPA: 67,48 s, TP: 25,39 s, rTP: 2,12 y TT>90 s.

Se inició tratamiento con vitamina K (10 mg) i.v. diaria, 2 unidades de PFC diarias, a pesar de ello la paciente presenta sangrado importante a nivel del punto femoral que se controló parcialmente con presión local y administración de plasma.

El estado de la paciente empeora, por lo que se administran 2.000 UI de complejo protrombínico, 2 unidades de plasma cada 4 h y aumento de la dosis de vitamina K a dos veces diarias. Los parámetros de coagulación no mejoran y se detectan sustancias heparinoides que alargan el tiempo de trombina. La situación crítica del paciente conlleva a la necesidad de administrar factor VII (dos dosis de 100 mg/kg) en espera de una mejoría en los tiempos de coagulación. Los parámetros de coagulación mejoraron a excepción del tiempo de trombina afectado por las sustancias heparinoides: IQ: 92,7%, rTTPA: 1,63, TTPA: 44 s, TP: 13,1 s, rTP: 1,04 y TT >90 s.

La hemorragia por el catéter femoral se controla, no siendo necesario la administración de más tratamientos procoagulantes.

COMENTARIO

El tratamiento de los trastornos hemorrágicos depende en gran medida de los parámetros analíticos y clínicos. Independientemente de éstos, el primer paso consiste en la administración de PFC, ya que conserva la actividad de todos los factores de la coagulación (5,6). Pero esta medida no es efectiva en todos los casos, siendo necesaria la

administración de plaquetas en pacientes con trombocitopenia, fibrinógeno en situaciones de hipofibrinogemia, complejo protrombínico asociado a ATIII en alteración de la vía intrínseca y vitamina K para favorecer la síntesis de factores dependientes de vitamina K.

Las enfermedades parenquimatosas o infiltrativas del hígado pueden cursar con grados variables de alteración de la hemostasia (1,7). Se ven implicados diversos mecanismos patogénicos aunque el descenso de la síntesis de factores de coagulación es el más importante, ya que el hígado sintetiza todos los factores a excepción del VIII, XII y XIII (3). El factor VII es el primero que se afecta tras las alteraciones de la síntesis proteica, debido a su corta vida media (4-6 h) (5,8). El factor VIIa es prácticamente inactivo a menos que forme un complejo con el factor tisular (fosfolípido), expuesto localmente tras un daño en la pared vascular, induciendo la hemostasia localmente (9,10). Además el factor VIIa es capaz de mantener la vía intrínseca de la coagulación porque activa el paso del factor IX a IXa (8,9).

Los tres casos descritos presentan alteraciones de coagulación como consecuencia de afectación hepática de distinta etiología (traumatismo, cirrosis y metástasis hepática). Después de administrar de forma repetida los tratamientos indicados en cada caso y ante el fracaso

terapéutico, se recurre como alternativa a la utilización del factor VII activado recombinante (dosis de 90-100 µg/kg, administrado en bolo i.v.), que fue efectiva en dos de los tres casos, pese a la alteración hepática que padecían estos pacientes.

No obstante, es necesario distinguir entre el uso y el abuso de la utilización del factor VII, tanto por la repercusión económica como por las indicaciones actualmente autorizadas en España para su utilización, éstas son: "Episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia heredada o adquirida con inhibidores a los factores de coagulación VIII o IX > 10 UB o en pacientes con título de anticuerpo < 10 UB, que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta al factor VIII o al factor IX".

Las patologías tratadas en estos casos no están dentro de las indicaciones autorizadas ni de posibles nuevas indicaciones que buscan los ensayos clínicos que se realizan actualmente para el factor VII(11). La emergencia de los tres casos descritos hace inviable la solicitud de tratamiento compasivo para la utilización de factor VII, pero sí vemos necesario protocolizar, bajo la supervisión del Servicio de Hematología, el uso de dicho factor en situaciones que no responden como cabría esperar a los tratamientos autorizados.

Bibliografía

1. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Fauci A, Kasper D. Principios de medicina interna, 13ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1994.
2. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna, 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyme, 1995.
3. Guyton CA. Tratado de Fisiología Médica, 7ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1988.
4. Flórez J. Farmacología humana, 2ª ed. Barcelona: Masson, 1994.
5. Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM. Manual de diagnóstico y terapéutica médica, 4ª ed. Madrid: grupo MSD, 1998.
6. Pita-Ramírez L, Cabrera BE, Ortega C. Fresh-frozen plasma transfusion indications, in a general hospital. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 89-92.
7. Tacke F, Schoffski P, Trautwein C, Manns MP, Ganser A, von Depka M. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12 (7): 539-45.
8. Romero R, Barroso N, Caunedo A, García JM, Herreras JM. Use of recombinant factor VII in hepatology. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93 (10): 659-68.
9. Lisman T, Leebeek FW, Meijer K, Van Der Meer J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Recombinant factor VIIa improves clot formation but not fibrolytic potencial in patients with cirrhosis and during liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35 (3): 616-21.
10. Hoffman R, Mahajana A, Agmon P, Baruch Y, Brenner B. Successful use of recombinant activated factor VII (Novoseven) in controlling severe intra-abdominal bleeding after liver needle biopsy. *Thromb Haemost* 2002; 87 (2): 346-7.
11. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36 (10): 1081-5.