

# V - Sangrado Crítico en las Hepatopatías y Sangrados Digestivos

COORDINADOR: MIGUEL CASTRO RIOS<sup>1</sup>

PARTICIPANTES: JULIO VOROBIOFF<sup>2</sup>, SEBASTIÁN FERRETTI<sup>2</sup>, GUSTAVO ROMERO<sup>2</sup>, ADRIÁN GADANO<sup>2</sup>, JUAN CARLOS BANDI<sup>2</sup>, JORGE DARUICH<sup>2</sup>, LUIS COLOMBATO<sup>2</sup> Y NORA FERNÁNDEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SAH; <sup>2</sup>AAEEH

## Introducción

La enfermedad hepática aguda o crónica se acompaña de múltiples alteraciones de la coagulación que están relacionadas con la severidad de la lesión hepática y que deben ser corregidas en casos de hemorragias digestivas frecuentemente asociadas a hipertensión portal y várices esofágicas o como profilaxis de sangrado ante diversos procedimientos (punción biopsia hepática, cirugía general, cirugía de resección hepática, trasplante hepático, canulación vascular central, catéter de monitoreo de presión intracraneal, toracocentesis, procedimientos odontológicos, etc.)

El tratamiento estándar para corregir estas alteraciones de la coagulación se realiza con la administración de vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), concentrado de factores protrombóticos, transfusión de plaquetas, inhibidores de la fibrinólisis y crioprecipitados.

El FVII recombinante activado es un recurso potencialmente útil en la profilaxis y el rescate del sangrado en un amplio espectro de situaciones clínicas y puede administrarse luego del fracaso de los tratamientos convencionales.

En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones de reportes de casos y series de casos relacionadas al uso del rFVIIa, tanto en profilaxis de sangrado como su administración en hemorragia digestiva, en especial en aquellas relacionadas al sangrado variceal y en la cirugía del trasplante hepático.

La hemorragia variceal es una complicación frecuente y severa del paciente cirrótico, con alta morbimortalidad en cada episodio (16-30%) lográndose el control del sangrado en el 90% de los casos con el tratamiento de primera línea endoscópico/farmacológico.

El resangrado precoz es frecuente (30% dentro de los 5 días) y para estos casos el tratamiento de rescate se realiza con el uso de TIPS y cirugía de derivación porto-sistémica, con una alta probabilidad de resangrado sin profilaxis secundaria (70% al año), con

elevada mortalidad en el resangrado que puede llegar al 40%.

El tratamiento farmacológico reduce la presión porto-colateral y con el tratamiento endoscópico se realiza la ligadura de las várices, siempre acompañada de profilaxis antibiótica (Consenso de Baveno, 2005). El tratamiento de la coagulopatía es controvertido y se sugiere realizarlo cuando el número de plaquetas es menor a  $50 \times 10^9/L$  y el tiempo de protrombina es  $> 20$  seg.

Como antecedentes del uso del rFVIIa en hemorragia digestiva variceal, el trabajo de Bosch y colaboradores en 245 pacientes cirróticos, es un estudio multicéntrico, randomizado y controlado, con 66% de sangrado variceal y 29% no variceal. Se utilizaron 8 dosis de 100 mcg/kg en las siguientes 30 horas ( $n=121$  en cada grupo), además del tratamiento estándar actual (farmacológico y endoscópico). Los resultados demostraron un mejor control del sangrado (estadísticamente significativo) con rFVIIa en los pacientes con Child B-C, aunque no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en la incidencia de eventos tromboembólicos entre ambos grupos.

El rFVIIa también ha sido utilizado para la corrección del tiempo de protrombina en pacientes portadores de insuficiencia hepática, en profilaxis de sangrado para biopsia hepática laparoscópica, en la falla hepática fulminante, en cirugía de trasplante hepático en pacientes cirróticos y en la resección hepática.

Algunos de estos trabajos tienen un nivel de evidencia grado IB, son de pocos casos, sin grupos control y en la mayoría se logró disminuir el número de transfusiones y de administración de plasma fresco, sin mayor impacto en la reducción de la mortalidad y en el número de complicaciones trombóticas.

No existen pruebas de laboratorio que puedan predecir la respuesta al rFVIIa y no se han desarrollado guías para su uso apropiado.

Para que el uso del rFVIIa tenga una fuerte indicación en sangrados digestivos en hepatopatías o ci-

rugía hepática se necesita un mayor número de trabajos prospectivos, randomizados y controlados en cada escenario.

**Indicaciones**

No hay evidencia fuerte de recomendación para el uso del rFVIIa en hepatopatías y no hay un consenso con respecto a la dosis a utilizar. La corrección del tiempo de protrombina en cirróticos se obtuvo con dosis variadas de 5-80 mcg/kg. La dosis aconsejada en sangrado variceal es de: 90-120 mcg/kg IV (4.5-6 UI/kg) en 5 minutos, repetida a las 2 horas y si no hay respuesta luego de la segunda dosis se aconseja suspender su administración. Para su uso es necesario ajustarse a las recomendaciones generales del Consenso.

La administración debe realizarse bajo estrecha vigilancia, con diagnóstico y administración precoz, con seguimiento de las complicaciones de tipo trombóticas o tromboembólicas y reporte de las mismas.

Para su utilización en pacientes con hepatopatía, deben cumplirse ciertos criterios:

- Hemorragia > 300 ml/h, compromiso hemodinámico o persistencia de sangrado.
- Ausencia de tratamiento con heparina o warfarina.
- Imposibilidad de control endoscópico/quirúrgico de la hemorragia.
- Imposibilidad de control radiológico del sangrado.
- Falla en el reemplazo adecuado de factores de coa-

gulación incluyendo: PFC, crioprecipitados, plaquetas, sin respuesta a aprotinina o Epsilon aminocaproico o Desmopresina en caso de aumento de la fibrinólisis.

- Análisis individual de cada caso.
- Evaluación de las contraindicaciones absolutas y relativas.
- Consenso entre el especialista y el hematólogo.
- Firma del consentimiento informado por el paciente o la familia

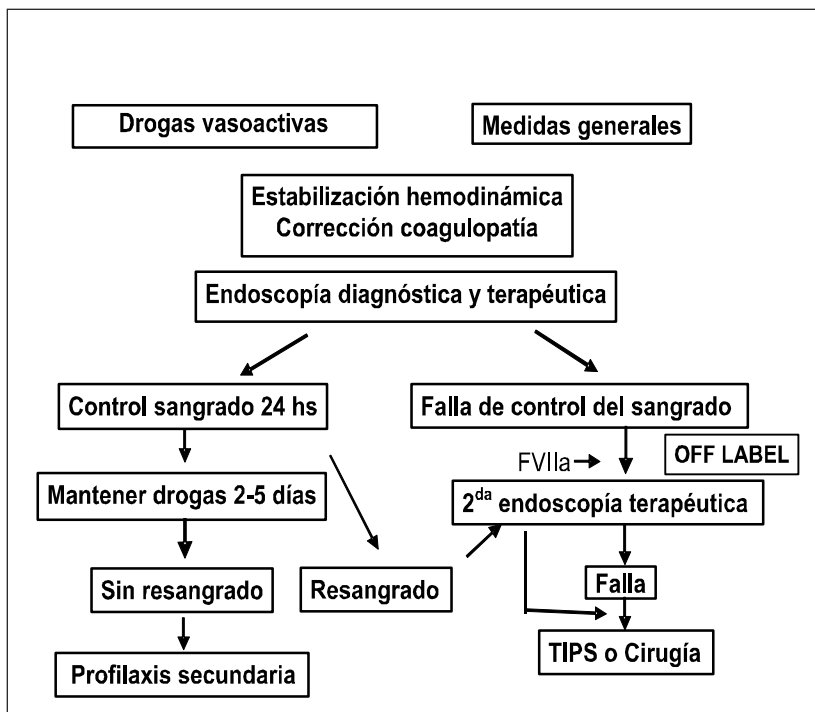
**Recomendaciones del comité de expertos**

Uso del rFVIIa en profilaxis de sangrado:

- Hepatopatía severa con coagulopatía comprobada refractaria al tratamiento estándar frente a cirugía/maniobra invasiva.
- En la urgencia, cuando no se puede administrar el tratamiento estándar (sin corrección previa) de la coagulopatía.

Tratamiento de sangrado no controlado (luego del fracaso del tratamiento estándar)

1. Hepatopatía aguda severa.
2. Hepatopatía crónica, con sangrado relacionado o no a hipertensión portal.
3. Hepatopatía aguda ó crónica con sangrado asociado a cirugía o maniobra invasiva.



## Niveles de evidencia y de recomendación de la bibliografía consultada

Autor	Cita	Tipo de estudio	Número de pacientes	Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación
Da Silva	Transpl Proc 2006	Randomizado prospectivo	301	Grado IB
Shao YF	Am J Surg 2006	Serie de casos	36	Grado VE
Jeffers L	Gastroenterol 2002	Serie de casos	71	Grado VE
Bosch J	Gastroenterology 2004	Randomizado prospectivo	81	Grado IB
Planinsic RM	Liver Transpl 2005	Randomizado prospectivo	83	Grado IB
Lodge PA	Liver Transpl 2005	Randomizado prospectivo	183	Grado IB
Romero Castro R	Clin Gastroenterol Hepatol 2004	Serie de casos	8	Grado VE
Shami VM	Liver transpl 2003	Randomizado Sin control	15	Grado IIA
Tsochatzis E	Dig Liv Dis 2006	Serie de casos	6	Grado VE
Bosch J	HJ. Hepatol 2007	Serie de casos	256	Grado IB

## Bibliografía

- Akyildiz M, Turan I, Ozutemiz O, Batur Y, Ilter T. A cerebrovascular event after single dose administration of recombinant factor VIIa in a patient with esophageal variceal bleeding. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1647-1649.
- Bernstein DE, Jeffers L, Erhartsen E et al: Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930-1937.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1123-1130.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multicenter randomized double-blind placebo control trial. *Journal of Hepatology* 2007; 46 (S1): S295-296.
- Da Silva Viana J. Recombinant FVIIa in major abdominal surgery and liver transplantation. *Transplantation Proc* 2006; 38: 818-819.
- de Franchis, R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 167-176.
- Ghorashian S, Hunt BJ. 'Off-license' use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004; 18: 245-259.
- Goodnough LT, Lubin DM, Zhang L et al. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VII administration. *Transfusion* 2004; 44: 1325-1331.
- Grounds M. Recombinant FVIIa and its use in severe bleeding in surgery and trauma revisited. *Blood Reviews* 2003; 17: S11-S21.
- Jeffers L, Chalasani N, Balart L, et al. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002; 123:118-126.
- Levi M, Peters M, Büller HR. Efficacy and safety of rFVIIa for treatment of severe bleeding. A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883-890.
- Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, Garcia-Valdecasas JC, McAlister V, Mirza DF; rFVIIa OLT Study Group. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11 (8): 973-979.
- Lodge P, Jonas S, Jaeck D, Friedberg MJ. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in partial hepatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Hepatology* 2002; 36: 211A.
- 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.
- Niemann CU, Behrends M, Quan D, Eilers H, Gropper MA, Roberts JP, Hirose R: Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. *Transf Med* 2006; 16: 93-100.
- Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, Ghobrial RM, Isoniemi H, Schelde PB, Erhardsen E, Klintmalm G, Emre S. Safety and efficacy of single bolus of recombinant factor VIIa in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a randomized multicenter study. *Liver Transpl* 2005; 11:895-900.
- Ramsey G. Treating coagulopathy in liver disease with plasma transfusion or rFVIIa: an evidence based review. *Best Pract Res Clin Hematol* 2005; 19: 113-126.
- Romero-Castro M, Jimenez-Saenz F, Pellicer-Bautista F, et al.: Recombinant activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 78-84.
- Shami VM, Caldwell SH, Hespeneheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9: 138-141.
- Shao YF, Yang JM, Chau GY et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated FVII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter randomized,

- double blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006; 191: 245-249.
21. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Elefsiniotis I, Thanelas S, Theodossiades G, Moulakakis A, Archimandritis AJ. Prophylactic and therapeutic use of recombinant FVII activated in patients with cirrhosis and coagulation impairment *Dig Liver Dis* 2007; 39: 490-494.
  22. Vincent JL. Recommendations on the use of the rVIIa as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care* 2006; 10: R120.