

VI - rFactor VIIa en Patologías Hemorrágicas Hematológicas Congénitas (No Hemofilia) y Adquiridas

LUIS AVERSA¹ Y JORGE KORIN¹

¹SAH

A través de la revisión de la bibliografía se ha intentado confeccionar unas guías de empleo de rFVIIa en diversas entidades hemorrágicas. Dado que en la mayoría de ellas no hay estudios randomizados, esta revisión resulta más en una sugerencia debido a la ausencia de evidencia concluyente.

Déficit de Factor VII

Es una entidad de muy baja prevalencia (1:500.000 individuos). El rFVIIa ha sido empleado en más de 70 pacientes con déficit congénito de FVII para profilaxis quirúrgica, sangrado establecido y profilaxis primaria. Se ha considerado exitoso el tratamiento en el 94% de los episodios. La dosis es 15-30 ug/kg cada 4-6h, lo que mantiene un nivel plasmático de FVII:C superior a 0.4 U/ml. Aún en cirugía, el nivel hemostático es 0.15 U/ml. Dado que se ha descrito trombosis en deficitarios de FVII, es importante tener presente la dosis (más baja que en otras indicaciones), el intervalo entre dosis (mayor que en inhibidores de FVIII o IX con hemorragia) y un especial cuidado en personas mayores de 60 años con patología vascular en los últimos 6 meses. Incluso dosis muy bajas como 2 mcg/kg podrían ser suficientes en algunos pacientes. Aprobado en la Unión Europea para el tratamiento del sangrado en la deficiencia congénita de FVII o para la prevención del sangrado relacionado a cirugía (2004). Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Hemofilia A adquirida

Es una patología de muy baja prevalencia (1.0 - 1.3:1.000.000), de tipo autoinmune, producida por el desarrollo de auto-anticuerpos IgG4 policlonales o monoclonales IgM o IgA dirigidos contra FVIII: C, al que inactivan en forma incompleta, lo que complica

su cuantificación por los métodos habituales (U Bethesda). Puede ser idiopática o secundaria a drogas, enfermedades autoinmunes, embarazo o postparto, neoplasias hematológicas o tumores sólidos y dermatopatías. La mortalidad es elevada. El tratamiento destinado a erradicar el auto-anticuerpo consiste en inmunosupresión, corticoides, ciclosporina, altas dosis de Gamma-Globulina IV, rituximab, inmunoadsorción o inducción de tolerancia inmune.

En el episodio hemorrágico, los pacientes con bajo título de inhibidor pueden recibir concentrados de FVIII humano y/o desmopresina. Si los títulos son altos (> 5 UB/ml) está indicada la administración de rFVIIa, concentrados de FVIII porcino o Complejo Protrombínico Activado. La efectividad comunicada para el control del sangrado en más de 60 pacientes con rFVIIa es del 92% a las 24 hs y del 100% si se usa como primer recurso hemostático⁵⁻⁶. Dosis recomendadas: 90 mcg/kg cada 2-3 h. Se han comunicado complicaciones trombóticas: CID e infarto agudo de miocardio (IAM). Aprobado por FDA en 2006. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Enfermedad de von Willebrand (vW)

Es una patología frecuente (1% de la población), por defecto cuantitativo (tipos 1 y 3) o cualitativo (tipos 2) en el Factor (FvW). Generalmente es de origen congénito y existe una forma adquirida con patogenia inmune. El tratamiento convencional es desmopresina o concentrados de factor VIII y FvW. Con rFVIIa se han tratado 51 pacientes, con diversas localizaciones de sangrado. El producto fue efectivo en el 96% de los casos, con una dosis media de 94 ug/kg y un número de dosis entre 1 y 20. Un paciente padeció IAM. Fuera de un ensayo clínico, el rFVIIa puede usarse luego del fracaso de la terapéutica convencional. En el vW adquirido, el rFVIIa puede ser agente de primera línea, así como también en los pacientes

con enfermedad de von Willebrand complicada con angiodisplasia sangrante. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Trombocitopenias y trombocitopatías

Las trombocitopenias son más frecuentes que las alteraciones cualitativas y se deben a producción medular disminuida, secuestro esplénico o destrucción de origen inmune o mecánica. Las alteraciones cualitativas pueden originarse en los receptores de membrana, en la respuesta secretoria o en las vías de transducción de la señal de activación.

El tratamiento debe estar dirigido a la corrección de la patología de base y en la emergencia hemorrágica, con amenaza para la vida o de daño de órganos vitales, la transfusión de 8-10 U de plaquetas es la estrategia de primera línea. Los inhibidores fibrinolíticos son de utilidad en sangrados menores. El rFVIIa ha sido utilizado en este escenario clínico. Actuaría por un mecanismo independiente del convencional, aumentando la adhesión y activación plaquetaria y disminuyendo la fibrinólisis a través de una mayor generación de trombina y de TAFI (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor - Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina).

En trombocitopenias por fallo medular o por Púrpura Trombocitopénica idiopática (PTI), 3 revisiones aportan 45 pacientes en los que se empleó rFVIIa con efectividad del 96%. Las dosis variaron entre 18-120 mcg/kg cada 2-4h, por 1 sola vez o por hasta 5 días (media 1.6, rango 1-8). Se comunicó un evento trombótico (ACV isquémico) en estas series. El empleo debe restringirse a los enfermos refractarios a la transfusión de plaquetas o con reacciones anafilácticas. Existe un estudio en marcha sobre eficacia y seguridad de rFVIIa en sangrado en trombocitopenia y trasplante medular allogéneo. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Existen varios reportes de casos y estudios pilotos sobre la utilización de rFVIIa en pacientes con tromboastenia. Poon y col. en una encuesta internacional evaluaron la respuesta al rFVIIa en 39 cirugías o procedimientos invasivos y 108 episodios de sangrado en 59 pacientes (27 niños), incluyendo 29 con alloanticuerpos y 23 con refractariedad a transfusiones de plaquetas. Fue efectivo en el 93.5% de los procedimientos evaluables y en el 77% de los episodios severos de sangrado evaluables. La dosis óptima fue ≥ 80 mcg/kg repitiendo la dosis antes de las 2.5 h. Se resalta la importancia del tratamiento precoz (dentro de las 12 h del comienzo del sangrado). La dosis sugerida es 90 mcg/kg, cada 2 h, en bolo IV, hasta el cese del sangrado junto a antifibrinolíticos en sangrados

mucosos. Puede ser utilizado en otras alteraciones cualitativas plaquetarias congénitas si las transfusiones plaquetarias no controlan la hemorragia. En trombocitopatías, el grado de recomendación para el uso de rFVIIa en prevención de sangrados es E, nivel de evidencia IV y para el tratamiento es E, nivel de evidencia V. Fue aprobado por la Unión Europea en 2004 para el tratamiento de episodios de sangrado y prevención en cirugía o procedimientos invasivos en pacientes con anticuerpos contra GPIIb-IIIa y/o HLA y con refractariedad a transfusiones de plaquetas.

Reversión de anticoagulación

La hemorragia es el efecto adverso principal de cualquier agente antitrombótico. Algunos pacientes anticoagulados requieren una reversión inmediata de la anticoagulación. Con los dicumarínicos esto puede lograrse con vitamina K1, 5-10 mg IV, y plasma fresco congelado (PFC) o concentrados de complejo protrombínico (CCP). La potencial transmisión de agentes patógenos, la intolerancia para la infusión de grandes volúmenes y el riesgo trombótico son los inconvenientes asociados a estas medidas. Más de 30 pacientes con dicumarínicos han sido tratados con rFVIIa por hemorragia o necesidad de procedimientos invasivos. Las dosis oscilaron entre 15-90 mcg/kg sin clara relación dosis-respuesta. Por la escasa experiencia, el rFVIIa debería reservarse para la reversión urgente cuando no puede emplearse PFC por insuficiencia cardíaca ni se dispone de CCP. Esta sugerencia se basa en recientes guías de reversión de dicumarínicos. Grado de recomendación C, nivel de evidencia V.

La hemorragia asociada con heparina no fraccionada y las heparinas de bajo Peso Molecular pueden ser mejoradas con rFVIIa. El fondaparinux es un pentasacárido con vida media prolongada (15-20 horas). 90 mcg/kg de rFVIIa normalizan las alteraciones de hemostasia por hasta 6 horas. Si fuera necesario, se debe repetir la dosis. Grado de recomendación C, nivel de evidencia II.

Los inhibidores de trombina (Concentrado Anti-trombina) no tienen antídoto específico. Tanto el rFVIIa como el CCP son opciones teóricas.

Sangrado por coagulación intravascular (CID)

La CID es una situación adquirida cuya presentación clínica es frecuentemente hemorrágica pero producida por un mecanismo de trombosis en la microcirculación. Se ha criticado el beneficio de dar heparina en CID con presentación hemorrágica e inversamente

ha habido reparos con la reposición de factores de coagulación y plaquetas por el teórico peligro de “echar leña al fuego”. El rFVIIa ha sido utilizado en 18 pacientes con neoplasias, hemorragias y CID, a 90 mcg/kg/ dosis (media= 5 dosis) con una efectividad de 80% y sin complicaciones trombóticas. Se transfundieron concomitantemente plaquetas y crioprecipitados para mantener un recuento superior a 50×10^9 /L plaquetas y un fibrinógeno > 1 g/l. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V. Se debe tener presente el concepto de futilidad terapéutica en el caso de neoplasias metastáticas intratables asociadas a CID en las que el pronóstico de vida no se modifica con agentes hemostáticos.

Déficit de Factor XI

Es una entidad de muy baja prevalencia (1:100.000 individuos). El rFVIIa es una alternativa a los tratamientos convencionales (PFC, concentrado de FXI derivado del plasma). Escasos reportes indican la efectividad del tratamiento con rFVIIa en pacientes con déficit de FXI y manifestaciones hemorrágicas o como profilaxis para la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos. En un estudio piloto se evaluó la eficacia del rFVIIa. La dosis varió de acuerdo al tipo de cirugía. En casos de cirugía menor o extracciones dentarias: 90 mcg/kg, en bolo IV, antes de la cirugía y 4 horas después. En cirugía mayor: 90 mcg/kg, cada 2 horas las primeras 24 horas y luego cada 4 horas (6 dosis adicionales). Además se administró tratamiento antifibrinolítico. Los resultados preliminares han demostrado una alta eficacia y escasos eventos adversos: un ACV isquémico en un paciente anciano con antecedentes de IAM. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Transplante de Células Progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Los resultados varían según el tipo y severidad de la hemorragia y la precocidad en la indicación del tratamiento. En un estudio multicéntrico randomizado (F7BMT-1360) se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento del sangrado con rFVIIa en TCPH. Ingresaron 100 pacientes con hemorragia moderada a severa en diferentes localizaciones (gastrointestinal, vesical, pulmonar, etc.). Se utilizaron diferentes dosis (40, 80 o 160 mcg/kg) o placebo cada 6 horas por 36 horas. No se demostró disminución significativa en el score de sangrado entre la primera dosis y la hora 38 incrementando la dosis de rFVIIa ni una tendencia significativa en la disminución del requerimiento

transfusional con las diferentes dosis de rFVIIa. En un análisis “post hoc” comparando cada dosis de rFVIIa con placebo, 80 mcg/kg resultó más efectiva que el tratamiento hemostático estándar en este grupo de pacientes. No aumentaron los eventos tromboembólicos con rFVIIa (7.8%). En hemorragia alveolar difusa se utilizan dosis de 90 mcg/kg, en bolo EV, cada 2 horas según respuesta clínica. El número de dosis depende de la eficacia de las dos primeras dosis y de la precocidad del diagnóstico y tratamiento con rFVIIa. No se registraron eventos adversos severos²⁶. En cistitis hemorrágica, 1 a 12 dosis de 80-200 mcg/kg, produjo cese de hemorragia en 12-48 h con una respuesta de 85.7%. La respuesta al rFVIIa en sangrado en TCPH (113 pacientes) fue de 61.1%¹³. Grado de recomendación E, nivel de evidencia V.

Bibliografía

1. Aguilar M, Hart R, Kase C et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82-92.
2. Almeida A, Khair K, Hann I et al. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003; 121: 477-481.
3. Aneel AA, Gabriel DA, James LG et al. Pilot study to test the efficacy and safety of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa, Novo Seven) in the treatment of refractory hemorrhagic cystitis following high dose chemotherapy (Abst). *Blood* 2004; 104: 1136.
4. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin reversal: Consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Austral* 2004; 181: 492-497.
5. Barnes C, Blanchette V, Canning P et al. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med* 2005; 15: 145-150.
6. Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica* 2004; 89: 759-760.
7. Brenner B, Hoffman R, Balashov D et al. Control of bleeding caused by thrombocytopenia associated with hematological malignancy: an audit of the clinical use of recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 401-410.
8. Brummel Ziedins, G, Rivard E, Pouliot RL et al. Factor VIIa replacement therapy in factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1735-1744.
9. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia. *A J Thromb Haemost* 2007; 5: 893-900.
10. DeLoughery TG. Management of bleeding emergencies: When to use recombinant activated Factor VII. *Expert Opin. Pharmacother* 2006; 1: 25-34.
11. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human Factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 884-888.
12. Enomoto TM, Thorborg P. Emerging off-label uses for recombinant activated Factor VII: Grading the evidence. *Critical Care Clin* 2005; 21: 611-632.
13. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T et al. Acquired hemophilia A: A concise review. *Am J Hematol* 2005; 80: 55-63.

14. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 729-735.
15. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The use of recombinant activated Factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006; 17: 615-619.
16. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa (Novo Seven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 2000; 83: 633-634.
17. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicenter study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1463-1467.
18. Ippoliti C, Hey D, Donato M. Use of activated recombinant Factor VII for treatment of pulmonary hemorrhagic in stem cell transplantation recipients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 841.
19. Kessler CM. Antidotes to haemorrhage: recombinant factor VIIa. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004; 17:183-197.
20. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301-2311.
21. Mariani G, Konkole BA, Ingerslev J. Congenital Factor VII deficiency: therapy with recombinant activated Factor VII- a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12: 19-27.
22. Meijer K, Peters FT, van der Meer J. Recurrent severe bleeding from gastrointestinal angiodysplasia in a patient with von Willebrand's disease, controlled with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 211-213.
23. O'Connell NM. Factor XI deficiency from molecular genetics to clinical management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 (suppl 1): S59-S64.
24. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J et al. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1935-1944.
25. Poon M-C, Zotz R, Di Minno G et al. Glanzmann's thrombasthenia treatment: A prospective observational registry on the use of recombinant human activated Factor VII and other hemostatic agents. *Semin Hematol* 2006; 43 (Suppl1): S33-36.
26. Roberts H, Monroe D, White G. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-3864.
27. Sallah S, Husain A, Nguyen NP. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 577-582.
28. Salomon O, Zivelin A, Livnat T, Seligsohn U. Inhibitors to Factor XI in patients with severe Factor XI deficiency. *Semin Hematol* 2006; 43 (suppl 1): S10-S12.
29. Sumner MJ, Geldziler BD et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal *Haemophilia* 2007; 13: 1-11.
30. White II Gilbert C. Congenital and acquired platelet disorders: Current dilemmas and treatment strategies. *Semin Hematol* 2006; 43 (suppl 1): S37-S41.