

Factor VII recombinante activado (rFVIIa). Utilidad en el paciente con cirrosis hepática

CARLOS AROCENA ARANGUREN Y RAFAEL BÁRCENA MARUGÁN
Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El factor VII recombinante activado (rFVIIa) es un fármaco obtenido mediante recombinación genética y con casi idéntica estructura y actividad que el factor VII humano. Fue desarrollado en la década de los ochenta por Novo Nordisk (Dinamarca) y está indicado en la prevención y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores frente a los factores VIII y IX¹.

Debido a su capacidad de potenciar la hemostasia se ha utilizado en otras situaciones hemorrágicas, sin que los resultados terapéuticos hayan conseguido ampliar las indicaciones del fármaco. En el presente artículo se revisará la información disponible sobre la utilidad de este fármaco en pacientes cirróticos con complicaciones hemorrágicas o sometidos a procedimientos con riesgo de hemorragia.

Cirrosis y hemostasia

El hígado desempeña un papel fundamental en la regulación de la hemostasia, ya que sintetiza y metaboliza la mayor parte de los factores del sistema de coagulación, tanto aquellos dependientes de

la vitamina K (factores II, VII, IX y X), como los factores V, VIII, XI, XII, XIII y fibrinógeno, así como los factores inhibidores de la coagulación y las proteínas del sistema fibrinolítico². Las alteraciones hemostáticas que aparecen en los pacientes con cirrosis hepática son multifactoriales y están en relación con la gravedad del daño hepático. La coagulación *in vivo* depende del balance entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes y de fibrinólisis.

Así, existen factores que deterioran la hemostasia en pacientes con cirrosis, tales como el déficit de síntesis de factores de coagulación, que son paralelos a la pérdida progresiva de la función hepatocelular y a la reducción del número y funcionalidad de las plaquetas.

Sin embargo, el deterioro de la hemostasia se ve equilibrado, en estos pacientes, por un déficit de anticoagulantes naturales y un déficit de factores profibrinolíticos.

Este equilibrio es difícil de interpretar, dado que no existe una relación fiable entre los parámetros de laboratorio que estiman la coagulación y el riesgo hemorrágico³, que, con frecuencia, está sobreestimado en el paciente cirrótico.

Proceso normal de coagulación. Modelo “celular”

El proceso de la coagulación se inicia con la exposición, tras una lesión, del factor tisular (FT), que se expresa por diversas células presentes en las capas profundas de la pared del vaso sanguíneo. El FT es un receptor cuyo ligando es el FVIIa que está presente en la sangre (el FVIIa supone el 1% de todo el FVII circulante). Esta primera fase, o fase de iniciación, genera una cantidad limitada de trombina que sirve para activar los cofactores FVIII, FV, FXI, así como las plaquetas. La activación de las plaquetas inicia la segunda fase, en la que la superficie de la membrana plaquetaria sirve de soporte para la unión de los factores de la coagulación, produciéndose grandes cantidades de trombina, necesarias para una hemostasia eficaz. La fase final de la coagulación es la formación de un coágulo de fibrina sólido.

Mecanismo de acción del rFVIIa

El rFVIIa actúa mediante su unión a las plaquetas activadas, activando el FX con independencia de la presencia de FVIII

Puntos clave

- El factor VII recombinante activado (rFVIIa) está indicado para prevenir y tratar las hemorragias en pacientes hemofílicos. Su uso en pacientes no hemofílicos debe realizarse en forma de uso compasivo o en ensayos clínicos.
- El rFVIIa es un fármaco seguro y bien tolerado. Sin embargo, sólo debería utilizarse en el contexto de una hemorragia grave tras el fracaso de las medidas habituales.
- El rFVIIa no debe sustituir, en ningún caso, el uso de hemoderivados ni retrasar el tratamiento quirúrgico u otros métodos para controlar la fuente del sangrado.
- El rFVIIa es capaz de mejorar rápidamente la coagulopatía en el paciente cirrótico, pero esta mejoría no ha demostrado utilidad clínica relevante en las complicaciones hemorrágicas del cirrótico.

y FIX, favoreciendo la producción de grandes cantidades de trombina. Además de su efecto procoagulante, el rFVIIa tiene actividad antifibrinolítica, produciendo un coágulo más estable. Por otro lado, el rFVIIa favorece la activación de nuevas plaquetas mediante la producción de trombina, además de aumentar la capacidad de adhesión plaquetaria⁴.

El rFVIIa no produce activación sistémica de la coagulación, dado que sólo actúa tras su unión al factor tisular.

Utilidad del rFVIIa en la cirrosis hepática

La primera pregunta que cabría hacerse es si el rFVIIa es capaz de corregir la alteración hemostática de los pacientes cirróticos. Existen diversos estudios, no controlados, que demuestran que el rFVIIa corrige transitoriamente el tiempo de protrombina (TP) en pacientes cirróticos⁵⁻⁸. La dosis utilizada en estos estudios osciló entre 5 y 120 µg/kg, corrigiéndose el TP tanto con dosis altas como bajas, aunque la normalización del TP fue más prolongada con dosis más altas⁷. En uno de los estudios (dosis 80 µg/kg), la duración de la corrección del TP fue de, al menos, 2 horas⁸.

Sabemos, por tanto, que el rFVII corrige la hemostasia, pero ¿tiene esta corrección alguna utilidad clínica?

Los escasos estudios existentes en pacientes cirróticos con hemorragia se han dirigido, fundamentalmente, a dos situaciones muy distintas desde el punto de vista fisiopatológico:

1. Hemorragia por varices esofágicas.
2. Hemorragias relacionadas con el deterioro de la hemostasia: a) pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático, y b) pacientes cirróticos sometidos a cirugía.

rFVIIa en cirróticos con hemorragia por varices esofágicas

Existen dos ensayos controlados con un gran número de pacientes que estudian la utilidad del rFVIIa en la hemorragia por varices esofágicas, realizados por los mismos autores.

En el primero⁹, se incluyeron 245 pacientes con cirrosis hepática con cualquier tipo de hemorragia digestiva alta (66% por varices esofágicas). Además del tratamiento habitual (fármacos vasoconstrictores con o sin tratamiento endoscópico), los enfermos se aleatorizaron para recibir placebo o rFVIIa (8 dosis de 100 µg/kg). La variable principal del estudio fue una variable compuesta en la que se consideró como evento la presencia de alguna de las siguientes condiciones: fallo del control de la hemorragia en las primeras 24 horas, fallo para prevenir la recidiva entre las 24 h y los 5 días, o muerte en los primeros 5 días. El resultado principal de este estudio indicó que la adición de rFVIIa no mostró ventajas sobre el tratamiento estándar. Sin embargo, el subgrupo de pacientes pertenecientes al grado B o C de la clasificación de Child y con sangrado por varices esofágicas, experimentó un número significativamente menor de fallos en cuanto al control inicial de la hemorragia y la recidiva al quinto día.

A la vista de estos resultados, se realizó un segundo estudio¹⁰ en 256 pacientes cirróticos con puntuación de Child-Pugh > 8 puntos y con hemorragia activa por varices esofágicas, que fueron aleatorizados en tres grupos para recibir placebo, rFVIIa 600 µg/kg o rFVIIa 300 µg/kg. El objetivo primario fue el control de la hemorragia en las primeras 24 horas o la prevención

de la recidiva en los primeros 5 días. Como objetivo secundario se consideró la mortalidad a los 42 días. La administración de rFVIIa no tuvo influencia en la consecución de los objetivos primarios. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad en los primeros 5 días, aunque se observó un descenso significativo en la mortalidad a los 42 días en el grupo que recibió rFVIIa 600 µg/kg respecto al control; por otra parte, las muertes relacionadas con el sangrado se redujeron del 12% (grupo placebo) al 2% (grupo rFVIIa 600 µg/kg). Es de destacar que hubo marcada heterogeneidad en cuanto al fracaso de tratamiento entre los diferentes centros participantes. En cualquier caso, los autores concluyen que el uso de rFVIIa en la hemorragia por varices esofágicas no puede recomendarse de forma rutinaria.

Pacientes cirróticos sometidos a técnicas invasivas

rFVIIa en pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático

Existen diversos estudios controlados que valoran la utilidad del rFVIIa, fundamentalmente respecto a los requerimientos transfusionales de hematíes y plasma fresco durante el procedimiento. En los estudios con más pacientes incluidos^{11,12}, con 182 y 83, respectivamente, se concluye que no existen diferencias entre el placebo y las diversas dosis de rFVIIa utilizadas, que oscilan entre 20 y 120 µg/kg. En otro estudio controlado con 20 pacientes (placebo frente a rFVIIa 40 µg/kg), los requerimientos transfusionales de hematíes y plasma fresco congelado, así como las pérdidas de sangre intraoperatoria, fueron significativamente menores en el grupo que recibió rFVIIa¹³.

rFVIIa en pacientes cirróticos sometidos a cirugía

Un estudio valora la utilidad de la administración de rFVIIa en pacientes con cirrosis hepática sometidos a hepatectomía parcial. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o FVIIa (50 o 100 µg/kg). La proporción de pacientes de los tres grupos que requirieron transfusión de hemoderivados fue similar¹⁴.

¿En qué contexto clínico podría utilizarse el rFVIIa?

A la vista de los datos anteriormente expuestos, parece que el uso de rFVIIa, en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas del paciente cirrótico, no tiene suficiente base científica. Por tanto, el posible uso del rFVIIa en el tratamiento de la hemorragia masiva del paciente cirrótico debería ser valorado dentro del contexto global de la hemorragia masiva en un paciente con coagulopatía adquirida. Existen pocos estudios controlados, algunos no controlados y numerosos casos clínicos relacionados con diversas especialidades, fundamentalmente del ámbito quirúrgico, en los que se valora la utilidad del rFVIIa en la hemorragia masiva. Las características del rFVIIa (escasos efectos adversos y fácil utilización) han animado a diversos grupos a establecer guías terapéuticas del rFVIIa en situaciones de hemorragia masiva¹⁵⁻¹⁸ (fig. 1). El nivel de evidencia de la mayoría de las recomendaciones es de grado E, es decir, están basadas en estudios no aleatorizados, series de casos, estudios no controlados u opinión de expertos.

En resumen, estas guías recomiendan lo siguiente^{15,17}:

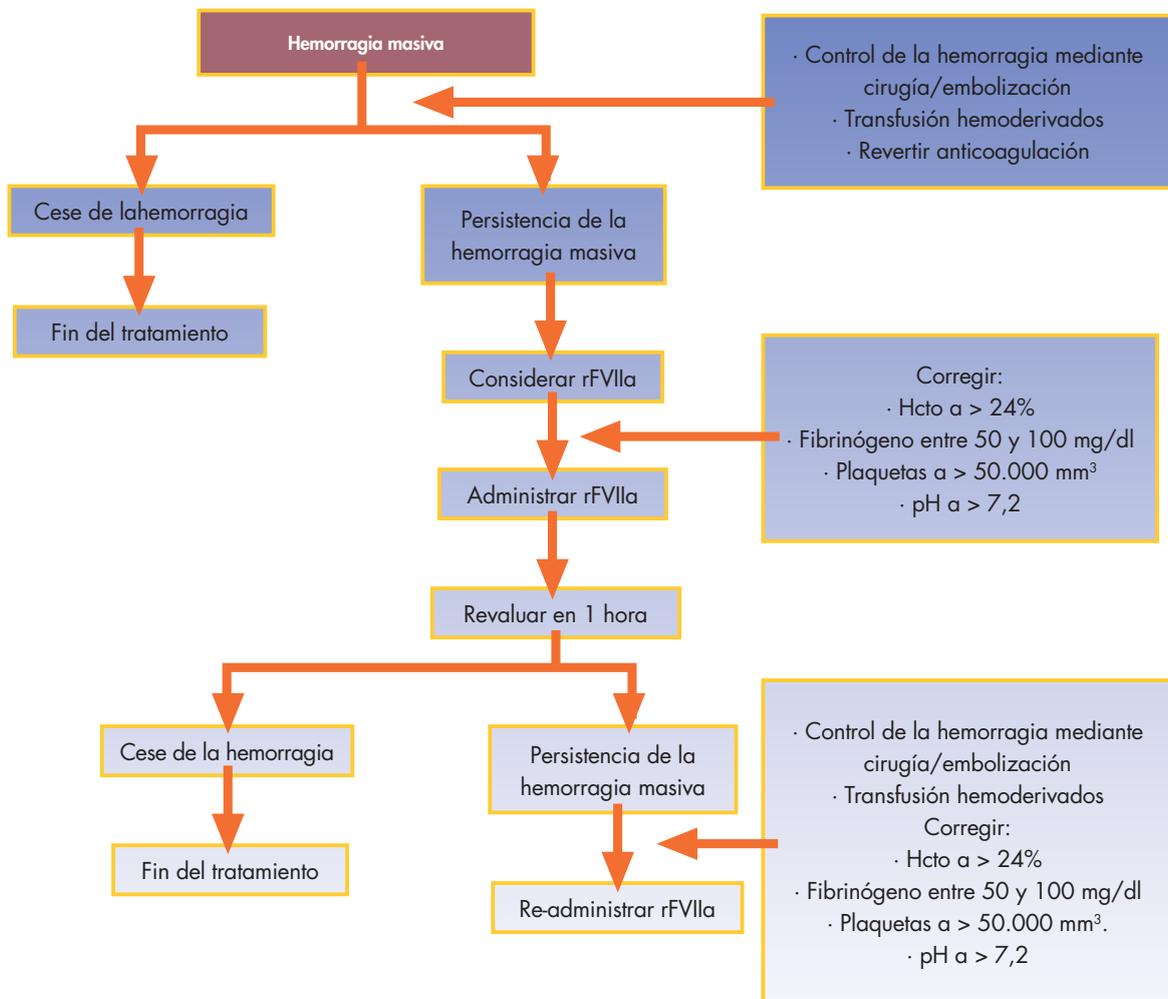


Figura 1. Algoritmo para el uso del factor VII recombinante activado (rFVIIa) en la hemorragia masiva. Adaptada de Vincent JL et al¹⁷. Hcto: hematocrito.

1. El rFVIIa no debe sustituir o retrasar el tratamiento quirúrgico u otros métodos para controlar la fuente del sangrado. Tampoco debe sustituir el uso de derivados sanguíneos (hematíes, plaquetas, plasma fresco congelado, fibrinógeno).
2. Previamente, deben corregirse los factores que pueden interferir con la coagulación (hipotermia, acidosis, hipocalcemia, bajo hematocrito).
3. Si a pesar de lo anterior persiste la hemorragia, puede considerarse el uso del rFVIIa. Para asegurar su eficacia se deben cumplir las siguientes condiciones: cifra de plaquetas > 50.000/mm³; fibrinógeno 50-100 mg/dl; pH > 7,2; hematocrito > 24%.
4. Si se cumplen estas condiciones, se administrarían como dosis inicial 120 µg/kg (100-140), repitiendo una segunda dosis, si la hemorragia persiste, a los 60 minutos. Si no cede tras la segunda dosis, puede valorarse la administración de una tercera dosis de 100 µg/kg.
5. Dado que se trata de un fármaco administrado como uso compasivo y según la legislación actual, el paciente y sus familiares, así como la autoridad sanitaria competente, deben ser informados.

En conclusión, el uso de rFVIIa en las complicaciones hemorrágicas propias del paciente cirrótico, fundamentalmente en la

hemorragia por varices esofágicas, no ha mostrado utilidad. Su uso en pacientes cirróticos sometidos a un trasplante hepático para reducir las pérdidas intraoperatorias de sangre y los requerimientos transfusionales tiene resultados controvertidos, y probablemente la relación coste-beneficio del tratamiento sería desfavorable.

Según las diversas guías publicadas, el rFVIIa podría tener utilidad en los casos de hemorragia masiva de diverso origen que no responden al tratamiento estándar correspondiente a cada caso.

Bibliografía



■ Ensayo clínico controlado

1. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/H-074-PI-es.pdf
2. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver diseases. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:1247-57.
3. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. J Thromb Haemost. 2006;4:721-3.
4. Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update. Semin Hematol. 2006;43 1 Suppl 1:S105-7.

5. Papatheodoridis GV, Chung S, Keshav S, Pasi J, Burroughs AK. Correction of both prothrombin time and primary haemostasis by recombinant factor VII during therapeutic alcohol injection of hepatocellular cancer in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;31:747-50.
6. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor FVIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology.* 1997;113:1930-7.
7. Lennox J, Chalasani N, Balart L, Pypopoulos N, Erhardtson E. Safety and efficacy of recombinant factor FVIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology.* 2002;123:118-26.
8. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreassen 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;36:1081-5.
9. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abalde J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1123-30.
10. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604-14.
11. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:973-9.
12. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VII in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2005;11:895-900.
13. Pugliese F, Ruberto F, Summonti D, Perrella S, Cappannoli A, Tosi A, et al. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:1883-5.
14. Shao YF, Yang JM, Chau GY, Sirivatanakorn Y, Zhong SX, Erhardtson E, et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg.* 2006;191:245-9.
15. Martinowitz U, Michaelson M; Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. 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;3:640-8.
16. Shander A, Goodnough LT, Ratko T, Matuszewski KA, Cohn S, Diringer M, et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *Pharma Ther.* 2005;30:644-58.
17. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of rFVIIa as an adjunctive treatment for the massive bleeding—a European perspective. *Crit Care.* 2006;10:R120.
18. Rudisill CN, Hockman RH, Degregory KA, Mutnick AH, Macik BG. Implementing guidelines for the institutional use of factor VIIa (recombinant): a multidisciplinary solution. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:1641-6.

Bibliografía recomendada

Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update. *Semin Hematol.* 2006;43 1 Suppl 1:S105-7.

Se trata de una de las múltiples revisiones de esta autora sobre el desarrollo clínico y el mecanismo de acción del rFVIIa. Resulta muy aclaratorio para entender las bases del modelo celular de la coagulación y del modo de acción del rFVIIa.

Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604-14.

Se trata de un estudio controlado y aleatorizado que estudia la utilidad del rFVIIa en el tratamiento de la hemorragia por

varices esofágicas en el paciente cirrótico con Child-Pugh > 8. Se concluye que el rFVIIa no se puede recomendar para su uso rutinario en esta indicación.

Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of rFVIIa as an adjunctive treatment for the massive bleeding—a European perspective. *Crit Care.* 2006;10:R120.

Excelente revisión que establece el grado de evidencia del uso del rFVIIa en el tratamiento y prevención de la hemorragia en diversas especialidades médico-quirúrgicas. Asimismo, propone un algoritmo para su uso compasivo en situaciones de hemorragia masiva.