

Una mirada a las indicaciones del factor VII activado recombinante A glance at indications for recombinant activated factor VII

Dunia Castillo González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematología@infomed.sld.cu

Recibido: 03/08/2020

Aceptado: 15/08/2020

La teoría celular de la coagulación demostró que el inicio de este proceso depende de la presencia del factor tisular (FT) y el factor VII (FVII) en el sitio del daño vascular; esta unión puede efectuarse en presencia de FVII inactivo o activo.^(1,2) Por lo general, el FVII activado en forma libre (FVIIa) circula en el plasma en cantidades mínimas, así presenta escasa actividad funcional y no es susceptible a la acción de la mayoría de los inhibidores.⁽²⁾ Después de su unión con el FT, puede activarse por autoactivación (FVIIa activa a FVII) y por los factores Xa y IXa por un proceso de retroactivación.⁽²⁾

En una primera etapa, en el proceso de coagulación se generan pequeñas cantidades de trombina, necesarias para la activación de los factores V, VIII, XI y las plaquetas.⁽¹⁾ Así, se establece el sitio más adecuado para la coagulación (sobre la superficie de las plaquetas activadas) y la posterior generación explosiva de trombina que permite la formación de un coágulo estable capaz de detener el sangrado.

El FVIIa recombinante (rFVIIa), conocido como NovoSeven o eptacog alfa; (Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Alemania) fue utilizado por primera vez en pacientes con hemofilia en 1988⁽³⁾ y aprobado en Europa en 1996.⁽⁴⁾ Este fármaco se obtiene por ingeniería de ADN recombinante y su estructura es similar al FVII plasmático.⁽⁵⁾ Se ha demostrado que la administración de dosis farmacológicas de rFVIIa intensifica la generación de trombina sobre la superficie plaquetaria en los sitios de daño vascular. Además, tiene la capacidad de formar un coágulo de fibrina fuerte y bien estable a través de la generación aumentada de trombina; esta fortaleza lograda en el coágulo permite que la fibrinólisis generada en una escena de daño tisular no sea capaz de destruir fácilmente el coágulo formado.⁽⁶⁾

El tiempo de vida del rFVIIa en el espacio intravascular es de 2 a 5 horas. Las dosis habituales son de 90 a 120 µg/kg cada 2 o 3 horas, aunque existe la dosis alta de 270 µg/kg una vez al día, con alta eficacia, en diversos contextos clínicos.^(4,7) Uno de los factores que afectan la eficacia son los medios acidóticos.⁽⁸⁾ Además de la hemofilia, se demostró la normalización de la hemostasia en pacientes con trombocitopenia, trastornos en la función plaquetaria y en eventos de sangrados graves secundarios a cirugías o traumas.⁽⁹⁾

El NovoSeven está aprobado para ser utilizado en pacientes con: hemofilia A y B (HA y HB) congénitas con inhibidores de alta respuesta con episodios de sangrado o prevención de hemorragias en cirugías o procedimientos invasivos; HA adquirida con sangrado agudo o en su prevención en eventos quirúrgicos o en procedimientos invasivos; deficiencias congénitas de FVII; tromboastenia de Glanzmann y refractariedad a las transfusiones de plaquetas.⁽⁴⁾

Aunque estas indicaciones son bien restringidas, se ha observado que este fármaco es capaz de actuar como un hemostático general, al fomentar la composición de un coágulo estable con independencia de la presencia de factores de la coagulación como el FVIII o el FIX o la presencia de un número y funcionalidad adecuada de plaquetas.^(6,9) En muchos escenarios clínicos existe la alternativa de utilizarlo o no, fuera de las indicaciones aprobadas.

De todos los eventos adversos secundarios a la terapia con rFVIIa, 15 % fueron procesos trombóticos durante su uso en indicaciones aprobadas. Las de mayor incidencia se observaron en pacientes con deficiencia congénita de FVII, seguidos por los pacientes con HA adquirida y congénita con inhibidores, en relación con el número de dosis administradas.⁽⁴⁾ En otra serie se encontró predominio de trombosis en pacientes con HA congénita, seguida de casos con HA adquirida y deficiencias congénitas de FVII. Los factores de riesgo asociados a estos efectos indeseables fueron: edad mayor de 65 años, uso concomitante de concentrado de complejo protrombínico y comorbilidades cardiovasculares.⁽¹⁰⁾

Durante los 30 años de uso de este fármaco, han crecido las indicaciones fuera de aprobación.^(8,11,12) En diferentes estudios se ha investigado la efectividad vs seguridad en contextos donde el fármaco fue utilizado,⁽¹³⁾ además del análisis costo efectividad de las indicaciones.⁽⁷⁾ De manera general, en pacientes con hemorragia del sistema nervioso central y casos con sangrado grave en cirugías cardiovasculares no se ha encontrado una disminución real de la mortalidad y se han documentado frecuentemente eventos adversos tromboembólicos.⁽¹¹⁾ Sin embargo, aunque no se evidenció aumento de manifestaciones trombóticas en pacientes con traumas, al final no se pudo observar mejoría en la mortalidad.⁽¹¹⁾

En Canadá, estudiaron las evidencias en casos tratados fuera de indicación y determinaron que el rFVIIa no era recomendado para cirugías cardiovasculares, trasplante hepático, sangrado masivo gastrointestinal, hemorragia espontánea del SNC, cirrosis hepática y sangrado profuso, resección hepática, trauma y dengue hemorrágico, pues los estudios no confirmaron el beneficio terapéutico.⁽¹³⁾

En cuanto al manejo de los eventos de sangrado posparto, las recomendaciones de la OMS orientan hacia la búsqueda de protocolos estandarizados en cada país. Algunas guías recomiendan su utilización de segunda o tercera línea y otros no lo aconsejan.⁽¹⁴⁾ Sin dudas, la hemorragia posparto es impredecible, grave y puede concluir con el fallecimiento de la paciente. Se insiste en la terapia oportuna,

secuencial, ordenada y multidisciplinaria. El uso de hemocomponentes, es de los pilares fundamentales de esta estrategia, en combinación con los antifibrinolíticos, el aporte de fibrinógeno y finalmente, si esas medidas fallan, se recomienda la utilización del rFVIIa.^(14,15,16)

En un estudio coreano donde se utilizó el rFVIIa en pacientes con sangrado postparto y sepsis, la recuperación fue mejor en el grupo que utilizó esta terapéutica, aunque sin significación estadística.⁽³⁾

Las guías del subcomité para la mujer, de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) recomiendan la utilización de rFVIIa en el sangrado postparto como medida para evitar la histerectomía, recomendando dosis más bajas que las habituales para pacientes con HA congénita y advierten que si después de dos dosis no se obtiene el beneficio esperado, no debe intentarse con una tercera.⁽¹⁶⁾ De modo rutinario no se proponen los concentrados de complejos protrombínicos.

Dentro de las indicaciones fuera de aprobación, se observa que el tratamiento de hemorragias posparto con rFVIIa aunque de segunda o tercera línea es el estado patológico que mejor resultado muestra; si las condiciones de la paciente no están muy deterioradas y la terapia con componentes sanguíneos y ácido tranexámico se han impuesto. El uso de este producto costoso y con pocas indicaciones bien establecidas, debe ser juicioso en su indicación para no provocar más daño que beneficio.

Referencias bibliográficas

1. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):722-30
2. Giansily-Blaizot M, Schved J. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(12):345-52.

3. Park SC, Yeom SR, Han SK, Jo YM, Kim H Bin. Recombinant Activated Factor VII as a Second Line Treatment for Postpartum Hemorrhage. *Korean J Crit Care Med.* 2017;32(04):333-9.
4. Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, Benchikh el Fegoun S, Simonsen MD, Rosholm A, Seremetis S. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev.* 2015;29(Suppl 1):34-41.
5. Hedner U. General haemostatic agents-fact or fiction? *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(Suppl 1):33-6.
6. Hedner U. Mechanism of action of factor VIIa in the treatment of coagulopathies. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32(Suppl 1):77-85.
7. Logan AC, Goodnough LT. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2010;153-
8. Yampolsky N, Stofko D, Veznedaroglu E, Liebman K, Binning MJ. Recombinant factor VIIa use in patients presenting with intracranial hemorrhage. *Springerplus.* 2014;3:471.
9. Hedner UE. Potential role of recombinant factor VIIa as a hemostatic agent. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(2):112-9.
10. Rajpurkar M, Croteau SE, Boggio L, Cooper DL. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *J Blood Med.* 2019;10:335-40.
11. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):529-40.
12. Bastida JM, Cano-Mozo MT, Lopez-Cadenas F, Vallejo VE, Merchán S, Santos-Montón C, et al. Hemorrhagic pericardial effusion as the debut of acquired hemophilia in a chronic lymphocytic leukemia patient: A case report, and a review of acquired hemophilia A-related hematological malignancies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8669.
13. Lin Y, Moltzan CJ, Anderson DR; National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The evidence for the use of recombinant factor VIIa in massive

bleeding: revision of the transfusion policy framework. *Transfus Med.* 2012;22(6):383-94.

14. Colucci G, Helsing K, Biasiutti FD, Raio L, Schmid P, Tsakiris DA, et al. Standardized Management Protocol in Severe Postpartum Hemorrhage : A Single-Center Study. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(6):884-93.

15. Khouadja H, Rouissi W, Mahjoub M, Sakhri J, Beletaifa D, Jazia KB. Transfusion strategy for patients with severe postpartum hemorrhage: a retrospective study of 47 cases]. *Pan Afr Med J.* 2016;25:169.

16. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J; Subcommittees on Women' s Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.*