



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y MEDICINA DEL DOLOR**

**VALORAR LA EFICACIA DEL FACTOR VII  
RECOMBINANTE (FVIIr) PARA EL CONTROL DEL  
SANGRADO CRÍTICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO  
EN EL PERIOPERATORIO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**DR. CARLOS ALBERTO ESPINOSA DE LA ORTA**

**TUTOR:**

**DR. PEDRO D. CASTAÑEDA MARTÍNEZ**

**CO-TUTORES:**

**DRA. DIANA MOYAO GARCÍA**

**DR. ALEJANDRO NAVA OCAMPO**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**

**FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”**

**DR. PEDRO DELFINO CASTAÑEDA MARTINEZ**

**TUTOR**

**ANESTESIOLOGO PEDIATRA**

**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA**

**Y MEDICINA DEL DOLOR**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres que con sus consejos y apoyo, sirvieron de guía para finalizar mi más grande meta.

A mi esposa, compañera inseparable que sacrifico su tiempo a mi lado, para que pudiera realizar este esfuerzo.

Al Dr. Pedro Castañeda, que con su gran experiencia y conocimientos, me impulsó y guió para poder realizar y poner fin a mi tesis.

Al Dr. Juan Carlos Ramírez, por su tiempo y amistad.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>17</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>17-18</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>19</b>
<b>UNIVERSO DE ESTUDIO</b>	<b>19</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	<b>19</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>21-22</b>
<b>DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE VARIABLES</b>	<b>23</b>
<b>SELECCIÓN DE MUESTRA</b>	<b>24</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>24</b>
<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>25-27</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>27</b>
<b>RECURSOS PARA EL ESTUDIO</b>	<b>28-29</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30-38</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>39-40</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>41-44</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>45-50</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>51-55</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO GENERAL:** Valorar la eficacia del uso del factor VII recombinante (aFVIIr) en pacientes pediátricos con sangrado crítico incontrolable sin respuesta al manejo convencional (reposición de concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados) sometidos a cirugía electiva o de urgencia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio clínico abierto y prospectivo de grupos paralelos (diseño cuasi-experimental) a realizarse en niños que en cirugía o en el postoperatorio inmediato presente sangrado crítico sin respuesta a tratamiento convencional. Debido a que no existen estudios previos comparando el factor VII recombinado (rFVIIa) contra las medidas transfusionales convencionales y a que se desconoce la frecuencia en la que nuestros pacientes podrían requerir factor VII recombinante, se diseñó un esquema de bloques aleatorizados de 5 pacientes en cada grupo hasta un total de 10 pacientes en cada brazo. Grupo A = 10 pacientes (intervención) y Grupo B=10 pacientes (Control). Este estudio podría no alcanzar una muestra adecuada para observar diferencias, pero serviría para tener una base estadística para calcular un tamaño muestral adecuado para estudios posteriores. Por ser dos grupos, las variables cuantitativas continuas se compararán mediante una t de Student para grupos no pareados, las variables discontinuas se compararán mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, y las variables binomiales se compararán mediante la prueba exacta de Fisher. En todos los casos, el límite de significancia estadística será una  $P < 0.05$ .

**RESULTADOS:** Existen diferentes diagnósticos y tratamiento quirúrgico en cada grupo, siendo más frecuentemente la cirugía general con 10 pacientes, cardiovascular 7 y neurocirugía con 3. De la misma manera el promedio de edad  $3.6 \pm 4.8$  (0.1-13 años) para el grupo A, y del grupo B con un promedio de  $7.5 \pm 4.9$  (2-15 años). El promedio del Peso para el grupo A es de  $11.7 \pm 13.25$  (3-47 Kg.) y para el grupo B es de  $26.21 \pm 18.49$  (10-65kg). La variable volumen sanguíneo circulante (VSC) expresado en mililitros esta en relación al peso multiplicado por una constante dependiendo la edad, la cual no se grafica por ser una variable individual. El porcentaje de pérdidas sanguíneas para el grupo A fue sensiblemente mayor de 148.95% (1.48 veces su VSC) contra el grupo B del 97.42% (0.97 veces su VSC) y cuya diferencia es de 0.51%, lo que refleja que en el grupo A el sangrado fue mayor, tomando en consideración exclusivamente el volumen sanguíneo. La necesidad de transfusión sanguínea de acuerdo a la pérdida sanguínea en el grupo A fue del 196.9% y en el grupo B fue del 375.3%. Estadísticamente significativa en estos porcentajes por grupo y clínicamente la necesidad de transfusión es mayor en el grupo B.

**CONCLUSIONES:** La aplicación del factor VIIa recombinante a dosis de 90µg/Kg. en diferentes patologías, limita el sangrado clínico en menos de 30-45 minutos con una corrección hasta de un 65% del TP, TPT e INR en un promedio de 2.37 hr. (1.30-2.50 hrs.) En el 95% de los pacientes no fue necesaria la administración de

plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados después de la aplicación del fármaco. En los pacientes del Grupo B, que siempre fueron tratados con las medidas convencionales, presentaron una mejoría clínica mayor a las 18.5 hrs. Sin embargo, la corrección de los estudios paraclínicos (TP, TPT y INR) en un 20-45%, en relación a la basal fue de un promedio de 25.9 hrs. (24-36 hrs.)

En este estudio se comprueba la hipótesis, demostrando la eficacia del factor VII recombinante para el control del sangrado crítico, al igual que las medidas convencionales, Sin embargo, presentando una mejoría mas rápida en la coagulación (por demostración clínica y paraclínica de la coagulación) que las medidas convencionales, existiendo un ahorro de transfusión de hemoderivados 4.8 veces menos que los del grupo B.

Consideramos que el factor VII recombinante es una alternativa eficaz en pacientes con sangrado crítico, siempre y cuando, se utilice dentro las primeras 12 horas del inicio del evento, y previo a maniobras tanto medicas como quirúrgicas como se establece en los lineamientos y políticas ya establecidos por expertos. Así mismo, individualizar a cada paciente basado en los niveles de evidencia y grados de recomendación.

Se propuso realizar este tipo de estudio cuasi-experimental (Estudio clínico, abierto prospectivo y de grupos paralelos) con la finalidad de poder tener una base muestral, y posteriormente tener una base y poder realizar un calculo de muestra para un estudio con mayor valor estadístico. Reconociendo que el poder metodológico siempre lo va a dar el tipo de diseño de estudio, siendo los ensayos clínicos controlados los de mayor fuerza. Sin embargo, el poder estadístico dependerá del tamaño de la muestra.

La relación costo-beneficio no está analizada en este primer estudio, pero sin embargo, sí observamos que existe un ahorro de los hemoderivados en el grupo de intervención muy significativa. Por ejemplo: Un paciente 30kg. A una dosis de  $90\mu\text{g}/\text{kg}$ . = \$ 28 000 pesos, pero sin embargo, el consumo de hemoderivados en nuestro estudio presento una transfusión promedio 4.8 veces su volumen sanguíneo circulante (VSC) en el grupo B (tratado con medidas convencionales). Si realizamos el mismo ejercicio con la mitad de nuestro promedio de transfusión que presento el grupo control o tratado con las medicas convencionales, se observó que un paciente de 30kg, con un VSC de 2100 ml multiplicado por 2.4 veces = 5,040 ml), con una interpretación aproximada de consumo medio de 6-8 PG, 8-10 PFC, 5-10 unidades de plaquetas y 5-10 unidades de crioprecipitados, lo que representa un costo aproximado, calculado y no publicado de \$30,000 a 50,000 pesos. Sin mencionar los posibles y potenciales riesgos que conlleva una transfusión sanguínea.

## ANTECEDENTES

El sangrado masivo incontrolado es la principal causa de mortalidad intrahospitalaria temprana ( dentro de las primeras 48 h de admisión) y la segunda causa principal de muerte prehospitalaria en víctimas de traumatismo tanto militar como civil, constituyendo el 40%-45% del total de fatalidades.(1)(2) Por otro lado, la complejidad actual de las patologías potencialmente cruentas y su tratamiento quirúrgico radical ocasionan situaciones y manejos dinámicos con productos hemáticos, siendo un factor importante la utilización de la sangre y sus componentes en forma aguda y masivamente.

La hemorragia masiva después de lesión traumática o de procedimientos quirúrgicos complicados, es con frecuencia una combinación de sangrado quirúrgico y coagulopático.(3) Los sangrados quirúrgicos provienen de una fuente reconocible en el sitio de cirugía o traumatismo, son corregidos típicamente usando medidas quirúrgicas, como el empaquetamiento o taponamiento del área sangrante, ligando los vasos dañados o induciendo trombosis localizada mediante radiología invasiva.(4).

Los pacientes con hemorragia incontrolable y coagulopatía persistente que son tratados con transfusión sanguínea durante la intervención quirúrgica tienen una mortalidad del 40 al 60%. Estos pacientes son transfundidos aguda y masivamente presentando complicaciones por consumo de los factores de coagulación y exacerbándose con las complicaciones con conlleva la transfusión

rápida, como es la hipotermia, la acidosis, hiperkalemia, hipocalcemia, entre otras.(5)(6)

El sangrado coagulopático resulta de una generación defectuosa de trombina. La coagulopatía se desarrolla poco después de la herida y está presente en 25%-36% de las pacientes que ingresan al servicio de urgencias. La coagulopatía se correlaciona con la severidad del traumatismo y de la intervención quirúrgica, por lo que se asocia con un elevado riesgo de mortalidad, más allá del esperado por la severidad de la herida o de la intervención compleja.(7)

Dado que sólo un número limitado de pruebas de coagulación se practican con facilidad (tales como tiempo de protombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial (TPT), la cuenta plaquetaria y los niveles de fibrinógeno) es posible que la extensión real de coagulopatía relacionada con heridas se encuentre subestimada. El mecanismo de la coagulopatía en traumatismos, cirugías complejas, transfusión aguda y masiva es multifactorial:

1.- La coagulopatía dilucional es el resultado de la dilución de factores de coagulación y plaquetas causada por la infusión de grandes volúmenes de cristaloides, coloides o productos sanguíneos que son administrados para aumentar el suministro de oxígeno y mantener la estabilidad hemodinámica.

2.-La hipotermia es una complicación común que conduce a un severo deterioro de la coagulación, debido a la disminución de las funciones de las plaquetas y enzimas de coagulación.

3.-La acidosis, que es resultante de la perfusión reducida y de la producción de un metabolismo anaerobio que conduce a la acumulación de ácido láctico. Un

descenso en el pH de 7.4 a 7 reduce la activación de protrombina (FII) por el complejo de protrombinasa (FXa/FVa).

4.-La hiperfibrinólisis puede ser más común de lo que se percibía anteriormente. Un estudio reciente mediante el uso de tromboelastografía rotacional (roTEG) mostró que aproximadamente 20% de los pacientes de traumatismo múltiple que padecen de hemorragia masiva presentan marcada fibrinólisis.(8)(9)

5.-La coagulopatía inducida por la anemia, esta dada por disminución en las funciones mecánicas y bioquímicas en el proceso de la coagulación, adicionalmente, la reducción del hematocrito (Hto) inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria. Un hematocrito de 20% restringe la agregación a un grado similar al observado con 20 000 plaquetas mL.

6.-La coagulopatía de consumo es inducida por la exposición del factor tisular(FT) en el sitio de la herida, que conduce a la activación de la cascada de coagulación en este sitio. Heridas masivas pueden causar gran consumo con agotamiento de plaquetas y de factores de coagulación. Este proceso conduce a resultados de laboratorio semejantes a los de la coagulación intravascular diseminada (CID), tales como TP y TPT prolongados, bajos niveles de plaquetas y de fibrinógeno y altos niveles de dímero-D y otros marcadores de coagulación y de activación de la fibrinólisis. Sin embargo, en la mayoría de casos, estos resultados no son reflejo de CID, ya que no hay evidencia de formación de microtrombos y, por lo tanto, de coagulación intravascular (8)(9)(15)

El tratamiento convencional del sangrado coagulopático involucra la administración de productos sanguíneos, tales como paquete globular (PG),

plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitados y plaquetas para reemplazar los componentes sanguíneos perdidos en el proceso de la hemorragia masiva. Está claro que el consumo de productos hemáticos y sus derivados existentes en los bancos de sangre está dado por los departamentos de urgencias, terapia intensiva y quirófanos hasta en un 50-70% aproximadamente; esto independientemente del nivel de atención de los hospitales y de la especialidad del mismo. Sin embargo esta terapia de reemplazo esta asociada con elevados riesgos de mortalidad y de morbilidad (10). Estos incluyen complicaciones tales como incompatibilidad ABO, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión, síndrome de disfunción multiorgánica y transmisión de agentes infecciosos (virus, bacterias, priones, etc.). Además, los productos sanguíneos se están volviendo escasos debido a una demanda en aumento de cirugías complejas en la creciente población; las consideraciones de seguridad también disminuyen el suministro.

Quizá la limitación más fuerte de la terapia de reemplazo en pacientes con hemorragia masiva es que en ocasiones no logra detener el sangrado coagulopático. Por ejemplo, se encontró que el sangrado coagulopático refractario fue responsable de aproximadamente la mitad de la tasa de mortalidad entre los pacientes de traumatismo en la sala de operaciones (11). En otra serie de pacientes, el 52% de la mortalidad causada por traumatismo se debió a hemorragia, a pesar de la terapia de reemplazo masiva (12). Estas limitaciones frecuentemente encontradas en la terapia de reemplazo enfatizan la necesidad de contar con agentes pro-hemostáticos adicionales.

En la actualidad los principales objetivos de la medicina transfusional se relacionan con la seguridad de la sangre, evitar las transfusiones homólogas y limitar el número de transfusiones.

La indicación y decisión del uso de los productos hemáticos esta basada en los conocimientos de la hemostasia y las pruebas de coagulación.

La hemostasia es un complejo sistema (mecanismos de coagulación y lisis) encargado del correcto mantenimiento de la circulación en los vasos sanguíneos, que se debe mantener en un delicado equilibrio (activadores e inhibidores de la coagulación) (13,14)

Es un proceso natural cuya función es mantener la integridad vascular, corrigiendo ya sea la falta de continuidad u obstrucciones del árbol vascular.

Funciona a través de la interacción de 3 componentes:

- 1.- Pared de los vasos y endotelio.
- 2.- Plaquetas y otros elementos formes sanguíneos.
- 3.- Factores de la coagulación.

El mecanismo hemostático está diseñado para mantener la sangre dentro de los vasos sanguíneos lesionados. El sangrado puede ocurrir debido a trastornos en los factores de coagulación o alteraciones de la función plaquetaria y/o vascular.(14)

La hemostasis se produce en etapas llamadas: **Hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinolisis.**

**La hemostasia primaria** está constituida principalmente por la participación de las plaquetas.

Estas plaquetas requieren de 3 eventos cruciales:

a) Adhesión ; b) Secreción o liberación de productos y c) agregación plaquetaria.

Las plaquetas interactúan entre ellas mismas y con los vasos lesionados, como resultado de esta interacción se forma un conjunto de plaquetas que se conoce como Tapón Hemostático Primario, el cual detiene temporalmente la hemorragia, pero es frágil y se desprende fácilmente de la pared vascular, por lo que subsecuentemente se depositan bandas de fibrina sobre el tapón de plaquetas primario, haciéndolo fuerte y estable, permitiendo reparar la herida sin pérdida adicional de sangre. (14)

La generación de fibrina constituye la etapa de Hemostasia Secundaria, en donde la fibrina se forma mediante una serie de reacciones bioquímicas complejas a partir de precursores proteínicos plasmáticos inactivos que llevan a la formación de complejos de unión con capacidad proteolítica limitada, llamados en conjunto Factores de Coagulación, que al interactuar con los vasos sanguíneos lesionados y el tapón plaquetario primario se le denomina Coágulo o Tapón Hemostático Secundario.

Cada complejo proteolítico es regulado por cofactores celulares, plasmáticos y calcio. (14)

De una manera clásica la Cascada de Coagulación puede definirse por las siguientes 4 reacciones:

1) Constituye la activación de la vía denominada como Intrínseca o de Contacto, con la formación final de Factor XIa.

2) Reacción denominada como Vía Extrínseca o Factor tisular dependiente con la formación final de Factor VIIa.

3) Reacción denominada Vía Común con resultado final de la activación de los factores de IX y Xa

4) Formación de Trombina y monómeros de fibrina que polimerizada forma un gel insoluble. Posteriormente el Factor XIIIa estabiliza estos polímeros al formar puentes cruzados entre las cadenas individuales de fibrina.

Para la adecuada reparación de la herida hay componentes adicionales del sistema hemostático que desdoblán y retiran el coágulo en la etapa de Fibrinolisis.

Dentro de los activadores de fibrinolisis se encuentran fragmentos del Factor de Hageman, urocinasa y el activador tisular del plasminógeno. Este último genera a la Plasmita, una proteasa que desdobla a la fibrina en pequeños fragmentos. (2)

Todas las fases y componentes del sistema hemostático se controlan por inhibidores fisiológicos y bioquímicos, dentro de éstos se encuentra la Antitrombina III, la Proteína C y S, el inhibidor de la Vía del factor tisular y la persistencia del flujo sanguíneo. (14)

Existe una necesidad clínica de uno o más agentes hemostáticos nuevos para complementar un limitado armamento de opciones terapéuticas para sangrados no controlables con intervención quirúrgica, agentes hemostáticos locales y transfusión de productos sanguíneos.

El factor recombinante activado VII ha estado aprobado por la administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA) por cerca de una década para la

prevención y tratamiento de episodios de sangrado en pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o el factor IX. A pesar de su efecto benéfico en hemofilia, en una variedad de trastornos de la coagulación y plaquetarios congénitos o adquiridos (3)(4), su utilización en sangrados críticos refractarios a la transfusión de productos hemáticos había sido evitada debido al elevado riesgo teórico de complicaciones tromboembólicas. Desde el primer reporte en 1999 sobre el uso de rFVIIa en un paciente de traumatismo que se desangraba, un creciente número de series y reportes de casos han descrito su eficacia en el control de hemorragia masiva (14)(15). Estos reportes analizan una amplia variedad de situaciones de sangrado en pacientes sin coagulopatía previa, tales como traumatismo, cirugía general en pacientes adultos y pediátricos, cirugía cardíaca entre otras.

El recién desarrollado modelo de la coagulación de base celular( 15) sugiere, que el factor VII activado (FVIIa) acrecienta la hemostasia en el sitio de la herida sin ningún efecto sistémico de hipercoagulación. El factor VIIa de presencia natural circula en pequeñas cantidades y tiene una actividad enzimática muy débil hasta que se une al factor tisular (FT), que normalmente no se encuentra expuesto en el sitio de lesión, el complejo FT-FVIIa inicia la cascada de coagulación mediante la activación del FX y el FIX. El FXa forma un complejo con su cofactor FV (también en la membrana de fosfolípidos de las plaquetas activadas), lo que activa a la protombina, para producir una pequeña cantidad de trombina. En esta etapa, la pequeña concentración de trombina es insuficiente para convertir al fibrinógeno en un coágulo de fibrina, pero acelera más la cascada de la coagulación al activar los

factores V, VII, XI y plaquetas adicionales. Después de esta aceleración se forma una gran cantidad de trombina, que cambia subsecuentemente el fibrinógeno soluble en coágulos insolubles de fibrina. Adicionalmente, el FIX activado (IXa) forma un complejo con su cofactor FVIIa en la membrana de fosfolípidos de las plaquetas activadas (adheridas al sitio de lesión), y activa al FX 50 veces más rápidamente que el complejo FT-VIIa. La administración de una dosis alta de factor VII recombinante (rVIIa) resulta en un incremento mayúsculo del nivel de VIIa en comparación de trombina mayor y más veloz. Adicionalmente, a condiciones farmacológicas de rFVIIa, éste se une a la membrana de fosfolípidos de las plaquetas activadas y activa al FX y al FIX, aun en ausencia de FT, lo que incrementa aun más el proceso de coagulación (14)(15).

El factor VII recombinante es un fármaco con un excelente perfil de seguridad para la aplicación clínica en la hemostasia del sangrado crítico.

El gen humano para el Factor VII se localiza en el cromosoma 13. Debido a la maduración por corte y empalme alternativo del gen, dos transcritos existen codificando a dos propéptidos diferentes, pero a la misma proteína madura: FVII. La forma predominante en el hígado contiene ocho exones (regiones de codificación). Un ADNc para la región codificante del FVII humano fue aislada de una biblioteca genómica y transfectada en la línea celular de riñón de hámster bebé que secreta FVII en forma simple cadena. (14)(15)

Un banco de células maestras se estableció a partir de las células transfectadas y fue almacenada en una fase de vapor de nitrógeno líquido para asegurar la estabilidad de las células durante su almacenamiento a largo plazo. Estas células

son capaces de expresar en forma estable el FVII durante varias semanas de cultivo.

La farmacocinética del factor VII recombinante ha sido evaluada en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A y B, en adultos voluntarios sanos pretratados con un antagonista de la vitamina K y en pacientes adultos con cirrosis y TP prolongado. Los valores farmacocinéticos varían en diferentes estudios dependiendo la dosis administrada. En los pacientes con sangrado, el factor VII recombinado fue administrado como una sola inyección endovenosa en un bolo, pero la segunda dosis podía ser administrada de 2 hrs a 24 hrs. después de la dosis inicial. El valor de la vida media fue levemente más bajo en los pacientes durante los episodios de sangrado comparado con los pacientes sin sangrado (2.48 vs 2.82) y el aclaramiento plasmático del factor VII recombinante no fue significativamente diferente entre los pacientes con o sin sangrado (32.8+/- 11.7 vs 34.5+/-7.0) La depuración plasmática demostró ser sustancialmente más rápido en niños, con una media de 63.4/ml/hora/kg comparado con 32.8 ml/hora/kg. La disfunción hepática no parece influenciar los parámetros farmacocinéticas, ya que los pacientes con cirrosis tienen una aclaración plasmática y valores de vida media similares a los voluntarios sanos y a los de pacientes con hemofilia.

La activación localizada de la coagulación sólo en el sitio de lesión probablemente explica el excelente perfil de seguridad del rFVIIa. Se presentaron menos de 0.05% de eventos tromboembólicos serios a lo largo de mas 4000 000 dosis administradas a pacientes con hemofilia. (15)

Datos acumulados de más de 1000 pacientes sin hemofilia que participaron en diversos estudios demostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en eventos tromboembólicos entre los grupos de estudio y de placebo. La conciencia actual de la comunidad científica y la población general sobre los riesgos asociados con las transfusiones sanguíneas ha permitido considerar otras alternativas farmacológicas en el tratamiento de pacientes en diversas situaciones clínicas, con el propósito de reducir o eliminar el uso de estas transfusiones.(16)(17)(18)

El conocimiento de estas alternativas, sus indicaciones, ventajas y limitaciones debe inquietar a todas las especialidades médicas y a los pacientes que participan de la selección de una terapia más apropiada.

Basados básicamente en la existencia de experiencias anecdóticas exitosas y de los diferentes lineamientos para el uso del factor VII recombinante(rFVIIa) en situaciones no aprobadas más que en estudios controlados, los resultados deben considerarse sugestivos, mas que concluyentes. Sin embargo, aportan una valiosa herramienta para nuestro estudio clínico.(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)

## JUSTIFICACIÓN

El abordar alteraciones de la hemostasia durante el desarrollo del proceso quirúrgico siempre implica un escenario desafiante tanto en situaciones advertidas como inadvertidas, de diferentes entidades nosológicas que conllevan a la hemorragia como parte de su comportamiento clínico. Las situaciones tanto electivas como de urgencia siempre precisan del manejo inmediato y no siempre se cuenta con suficiente información paraclínica que soporte el tratamiento dirigido. El sangrado en capa, sin un punto preciso de origen, generalmente se adjudica al consumo o a la deficiencia de factores de la hemostasia. El sangrado de origen quirúrgico es más fácil su tratamiento una vez que la ligadura o cierre del vaso sangrante corrige el conflicto existente.

La hemorragia incontrolable es la causa más crítica de morbilidad y mortalidad en el periodo perioperatorio, y segunda causa de muerte por trauma. Los pacientes con trauma severo pueden a presentar sangrado profuso secundario a diversas lesiones, los cuales al ser transfundidos masivamente presentan en la mayoría de las veces coagulopatía sistémica. Esta coagulopatía sistémica secundaria a pérdida sanguínea se presenta por una mala activación sistémica de la coagulación, excesiva fibrinolisis, coagulopatía dilucional y síndrome de transfusión masiva, hipotermia y acidosis.

Las medidas terapéuticas para la coagulopatía sistémica es la terapia de reemplazo con la administración de productos hemáticos. Si bien la terapia transfusional es un procedimiento relativamente seguro, inocuo y eficaz, las transfusiones múltiples aumentan el riesgo de exacerbar la coagulopatía, transmisión viral y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Estos riesgos de la transfusión se deben ponderar en comparación con los beneficios terapéuticos esperados

Los problemas asociados que han de considerarse con la transfusión son las infecciones, de vital importancia son las de origen viral (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, etc.) o los derivados de la transfusión, por si misma en diferentes órganos o sistemas y en ocasiones los derivados de la hemotransfusión masiva.

En los últimos años ha aumentado extraordinariamente el número de lactantes y niños que sufren pérdidas hemáticas importantes intraquirúrgicas y que necesitan transfusiones de sangre y hemoderivados, debido a la realización cada vez más frecuente de técnicas quirúrgicas agresivas (Cirugía craneofacial, neurocirugía, oncológica, traumatología, trasplantes y cardiovascular fundamentalmente). Un estudio realizado por el Comité de Sangre y Hemoderivados por la American Society of Anesthesiology advirtió que los anestesiólogos administran la mitad de toda la sangre que reciben los pacientes. El uso de sangre y hemoderivados en los bancos de sangre es demandado por los servicios de terapias intensivas, urgencias y quirófanos hasta en un 40-70% de la existencia. Esto hace la necesidad de buscar alternativas terapéuticas que nos lleven a reducir la

utilización de los mismos y a las probables complicaciones secundarias a transfusiones masivas y/o agudas. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez donde se llevan mas de 6,000 procedimientos quirúrgicos aproximadamente al año, siendo estas hasta en un 60-80% cirugía mayores con uso de sangre y derivados en la mayoría de los casos. Por lo que consideramos como necesario buscar alternativas farmacológicas y tecnológicas capaces de reducir la transfusión de sangre y hemoderivados y así mismo las complicaciones que conlleva la utilización masiva y aguda de sangre y hemoderivados en estos procedimientos.

Recientemente a aumentado el reporte de series de casos anecdóticos, donde se describen el uso exitoso de factor VII recombinante (rFVIIa) para el control de hemorragia, sangrados críticos, coagulopatias secundarias a transfusión masivas. Estos reportes se describen en diferentes situaciones clínicas y quirúrgicas (Trauma, trasplante hepático, cirugía general pediátrica, cardiovascular etc.) en donde se ha demostrado la eficacia del fármaco en el tratamiento de sangrado crítico en estos pacientes.

Sin embargo no existen estudios experimentales para valorar la eficacia del factor VII recombinante en situaciones donde exista una comparación con los métodos convencionales como la reposición de hemoderivados. Por lo que emprenderemos un estudio abierto y prospectivo para valorar como primera instancia un cálculo de muestra real y para en un segundo estudio realizar un estudio con poder estadístico y metodológico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Será el factor VII recombinante (aFVIIr) eficaz en pacientes pediátricos con sangrado crítico sin respuesta a las medidas transfusionales convencionales durante el perioperatorio?

## **HIPÓTESIS**

El uso del factor VII recombinante (aFVIIr) nos proporcionará una hemostasia eficaz en menos de 30 minutos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía que presenten sangrado crítico sin respuesta al manejo inicial con reposición de hemoderivados.

## **OBJETIVO GENERAL**

Valorar la eficacia del uso del factor VII recombinante (aFVIIr) en pacientes pediátricos con sangrado crítico incontrolable sin respuesta al manejo convencional (reposición con plasma, crioprecipitados y plaquetas) sometidos a cirugía electiva o de urgencia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

a).- Registrar los cambios en el monitoreo del tiempo de protombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPP), Tiempo de Quick (INR), Plaquetas y fibrinógeno, secundarios a la administración del factor VII recombinante (aFVIIr) y del tratamiento convencional.

b).- Cuantificar la utilización de paquete globular (PG) y hemoderivados después de la administración del factor VII recombinante (aFVIIr) y del tratamiento convencional.

c).-Reconocer las posibles complicaciones por el uso del factor VII recombinante (aFVIIr)

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Se ha diseñado a manera de estudio clínico abierto, prospectivo y de grupos paralelos.

## **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes del HIM Federico Gómez sometidos a intervención quirúrgica electiva o de urgencia que presenten sangrado crítico (masivo y/o agudo), a pesar de las medidas convencionales (transfusión de concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados).

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1.- Todo paciente que en cirugía o en el postoperatorio inmediato presente sangrado crítico sin respuesta a medidas convencionales:

- a).- Paciente con reemplazo de un volumen sanguíneo (VSC) en un periodo de 24 hrs
- b).- Paciente con reemplazo de un volumen circulante (VSC) en una hora.
- c).- Paciente con reemplazo del 50% del volumen sanguíneo circulante en 3 hrs
- d).- Pérdida sanguínea cuantificable que exceda 20 ml/kg/minuto

e).- Pruebas alteradas del tiempo de protombina (TP) < 30% y/o Tiempo de QuicK (INR) 2

2.- Pacientes considerados durante la cirugía en la clasificación II/III en la escala ATLS (clasificación de choque hipovolémico severo) (anexo I) y/o ponga en riesgo su vida o falla orgánica múltiple.

3.- Paciente con presencia de coagulopatía secundaria a patología preexistente:

a).- Enfermedad oncológica

## **B) CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1.-Procedimientos quirúrgico o no quirúrgicos que se defina como un procedimiento hemostático para detener una posible actividad de sangrado.( embolizaciones etc.)

2.- Pacientes con tratamiento con anticoagulante

## **C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1.- Mala aplicación de las medidas convencionales apropiadas para la prevención y corrección de la hemorragia. (concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados)

2.- Recuento plaquetario menor a 30,000

3.- Utilización de antifibrinolíticos en el transoperatorio

4.- Difícil control de la acidosis e hipotermia

## **D) CRITERIOS DE FALLA**

1.-Cualquier condición que obligue a cambio de uso del fármaco en el tras operatorio

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

1.- Sangrado crítico

a).- Transfusión masiva

b).- Transfusión aguda

2.- Coagulopatía

1.-Sangrado crítico.- Se define en aquel paciente que sometido a cirugía mayor presenta pérdida masiva y/o aguda de sangre y derivados; y a pesar de ser manejado inicialmente con las medidas convencionales (concentrado eritrocitario y hemoderivados) continua con sangrado continuo e incontrolable clínicamente y/o con pruebas alteradas de monitoreo de la coagulación (tiempo de protombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), Plaquetas, Tiempo de QuicK (INR), fibrinógeno)

a).-Transfusión masiva.- Reemplazo de concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados (plasma, crioprecipitados y plaquetas) en mas de un volumen sanguíneo circulante (VSC) en menos de 24 hrs.

b).-Transfusión aguda.- Reemplazo de concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados por lo menos del 50% del volumen sanguíneo circulante (VSC) en 3 hrs o antes y/o reemplazo de sangre y hemoderivados a mas de 50 ml/kg/hr.

2.-Coagulopatía.- Presencia de datos clínicos de sangrado en capa y/o con alteración en el monitoreo de la coagulación, sin evidencia de ningún sangrado por un vaso sanguíneo, a pesar de una transfusión masiva y/o aguda.

## **VARIABLE DEPENDIENTE**

1.- Eficacia Farmacológica ( FVIIr)

1.- Cuando después de la aplicación de la dosis inicial, se presente un control del sangrado clínico en un tiempo no mayor de 30 minutos posterior a la administración del fármaco y una mejoría en el monitoreo de la coagulación en un periodo no mayor de 1 hr; b) cuando después de una segunda dosis, se presenta mejoría clínica y/o un control del sangrado crítico 30 minutos después de su aplicación y mejoría en el monitoreo de la coagulación en 2 hr.

## **DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES**

### **Variable Independiente**

Sangrado crítico. Entidad clínica que se le asignará el uso del fármaco en cualquiera de los dos grupos y se describe cuando el paciente en el transquirúrgico presente sangrado crítico clínicamente y/o coagulopatía bajo monitoreo de la coagulación (Tiempo de protombina (TP), Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) Tiempo de Quick (INR) fibrinógeno y recuento plaquetario) secundario o por fracaso de la terapia convencional con transfusión masiva y/o aguda de concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados. (Anexo II)

Se asignaran los pacientes a cada uno de los grupos usando tabla de números aleatorizados

### **Variable dependiente**

Los parámetros de la variable eficacia farmacológica serán registradas por el anestesiólogo por medio de una hoja recolectora en intervalos de tiempo cada 10 minutos, desde el inicio del sangrado, transfusión, dosis del fármaco, egreso de sala hasta la primeras 24 hrs, valorando la pérdida sanguínea en ml, y monitoreo de Tiempo de Protombina (TP), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), Tiempo de Quick (INR) Fibrinógeno y recuento plaquetario cada 30 minutos. Así mismo registro de la temperatura y gasometría cada 20 minutos durante el evento crítico y cada hora después del egreso. (Anexo III y IV)

El registro de las variables se hará siempre por el mismo anestesiólogo

## **SELECCIÓN DE MUESTRA**

Sin embargo, debido a que no existen estudios previos comparando el factor VII contra las medidas transfusionales convencionales y a que se desconoce la frecuencia en la que nuestros pacientes podrían requerir factor VII recombinante, se diseñó un esquema de bloques aleatorizados de 5 pacientes en 4 grupo hasta un total de 10 pacientes en cada brazo.

Este estudio podría no alcanzar una muestra adecuada para observar diferencias, pero serviría para tener una base estadística para calcular un tamaño muestral adecuado para estudios posteriores.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Por ser dos grupos, las variables cuantitativas continuas se compararán mediante una *t* de Student para grupos no pareados, las variables discontinuas se compararán mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, y las variables binomiales se compararán mediante la prueba exacta de Fisher. En todos los casos, el límite de significancia estadística será una  $P < 0.05$ .

## PROCEDIMIENTO

- 1.- Reconocer y determinar las posibles cirugías mayores en las cuales por el tipo de intervención tienen una alta probabilidad de sangrado crítico.
- 2.- Solicitar al banco de Sangre tipar y cruzar concentrado eritrocitario (CE) y hemoderivados:( plasma, plaquetas y crioprecipitados). Mínimo un volumen sanguíneo circulante (VSC)
- 3.- DETECCIÓN del paciente con sangrado crítico en el perioperatorio. (Anexo II)
  - a).- Paciente en el transquirúrgico.
  - b).- Paciente con sangrado postoperatorio inmediato secundario a transfusión masiva y/o aguda que se encuentre en Terapia Quirúrgica.
- 4.- Se explicará a los padres el caso y la probable utilización del factor VII recombinante (NOVOSEVEN) Solicitando el consentimiento informado a los padres. (anexo V)
- 5.- La asignación de los pacientes se realizará por medio de una tabla de números aleatorios y se dividirán en dos grupos cada uno.

Grupo I.- Pacientes que después de ser transfundidos con concentrados eritrocitarios (50 ml/kg o mas en menos de 24 hrs) y hemoderivados: plasma (50ml/kg o mas en menos de 24 hr) plaquetas (4 U o mas) crioprecipitados (4U o mas) continúe con sangrado crítico; se le administrará factor VII recombinante (rFVIIa) a dosis de 90 µg/kg en dosis única.

Grupo II.- Pacientes que después de presentar sangrado crítico, se maneje con medidas convencionales (concentrado eritrocitario y hemoderivados) sin la utilización del fármaco.

- 6.- Se monitorizará con monitoreo no invasivo al paciente antes de la inducción y posteriormente se realizará monitoreo invasivo (tipo de cirugía)
- 7.- Una vez en sala de quirúrgica se le monitorizará la frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica, saturación de oxígeno; así como monitoreo de la coagulación: tiempo de protombina (TP) tiempo parcial de tromboplastina (TPT), Tiempo de Quick (INR), concentración de fibrinógeno y cuantificación de plaquetas, como registro basal.
- 8.- La inducción y el manejo anestésico será a criterio del anestesiólogo en turno.
- 9.- A los pacientes del grupo I la administración de concentrado eritrocitario y hemoderivados será con base a los criterios transfusionales y en caso de sangrado crítico, si después de las medidas convencionales continua con sangrado crítico y/o coagulopatía secundario a transfusión masiva se administrará factor VII recombinante (rFVIIa) a dosis de 90µg/kg dosis única.(máximo 2)
- 10.- A los pacientes del grupo II la administración de paquete globular y hemoderivados será con base a los criterios transfusionales y en caso de sangrado crítico, continuar con las medidas convencionales hasta tratar de remitir el sangrado y/o coagulopatía secundaria a transfusión masiva.

- 11.- La administración del factor VII recombinante (rFVIIa) será preparado y aplicado por el mismo anestesiólogo.
- 12.- El registro de los datos en la hoja recolectora se iniciará a partir del momento que se detecte en el paciente hemorragia, sangrado crítico y/o coagulopatía, continuando a su salida del quirófano a Terapia Quirúrgica hasta 24 hrs siguientes.
- 13.- Todo paciente será egresado a Terapia Quirúrgica, manteniendo registro de los datos clínicos y monitoreo de la coagulación

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio está elaborado bajo los lineamientos de la ley general de la salud en materia de Investigación para la Salud, emitido por la secretaria de Salud.

El protocolo será sometido a los Comités de Investigación y de ética del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” para evaluar los aspectos metodológicos y éticos del proyecto, de esta manera el estudio será sancionado por investigadores ajenos al estudio.

Al familiar o tutor se le explicará en que consiste el proyecto en un lenguaje accesible. Los pacientes sólo serán incluidos en caso de que los padres o tutores firmen la carta de consentimiento informado y cumplan con todos los criterios de inclusión y carezcan de los de exclusión. No se someterá al paciente a procesos

no especificados en la hoja de consentimiento, que no amerite su patología de base.

Por último, los responsables se comprometen a manejar toda la información en forma confidencial, a respetar el espíritu del Código de Helsinki ( modificación de Tokio) y sólo publicar los resultados del estudio sin revelar información alguna que afecte el anonimato de los sujetos de estudio.

El estudio se valoró como un nivel de riesgo II

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

1.- HUMANOS: Personal del servicio de Anestesia, Terapia Respiratoria y Dolor.

- a).- 2 Médicos Anestesiólogos
- b).- 1 Residente de Anestesia pediátrica

2.- EQUIPO MEDICO : Proporcionado por el Departamento de Anestesia.

- a).- Monitores y Equipo de Anestesia (Capnógrafo, Oxímetro, Equipo de Monitoreo invasivo, EKG)
- b).- Maquina de Anestesia e Instrumentos ( Laringoscopio y hojas de diversos tamaños, cânulas orotraqueales, cânulas de guedel, guía metálica, vaporizador de anestésicos volátiles, etc)

3.- CONSUMIBLES Y FÁRMACOS : Para el procedimiento anestésico y quirúrgico serán proporcionados por el Departamento de Anestesia y quirúrgico, siendo recursos que se ocupan en cada cirugía.

a) Material quirúrgico y Anestésico de cada cirugía

b) El Fármaco Factor VIIa recombinante, se solicita apoyo financiero para la compra del mismo, ya que la ampula de 1.2 mg tiene un precio de \$12,135.60, el cual se utilizaría una por paciente. El laboratorio proveedor, podría dejarla a consignación e ir liquidando como se valla utilizando.

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 20 pacientes divididos en 2 grupos.

Existen diferentes diagnósticos y tratamiento quirúrgico en cada grupo, siendo más frecuentemente la cirugía general con 10 pacientes, cardiovascular 7 y neurocirugía con 3.

**TABLA I.**

<b>PACIENTE</b>	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>
1	Linfoma no Hodking	Comunicación interventricular
2	Sx hemato-fagocítico. Insuficiencia Hepática	Braquicefalia
3	Sx de Intestino corto	Comunicación interventricular Estenosis pulmonar
4	Tronco Arterioso tipo I CIA y PCA	Hepatocarcinoma
5	Sx de Crozou	Sx Dismórfico Craneosinostosis
6	Transposición de grandes Vasos	Insuficiencia renal Neumonía complicada
7	Atresia Intestinal	PO trasplante hepático Rechazo crónico
8	Perforación Intestinal Desnutrición grado III	Osteosarcoma de fémur Metástasis pulmonar
9	Insuficiencia tricuspídea Interrupción aortico	Estenosis aórtica Insuficiencia mitral
10	Drenaje anómalo de venas pulmonares	Hemalinfangioma cervicotoracico

De la misma manera el promedio de edad  $3.6 \pm 4.8$  (0.1-13 años) para el grupo A, y del grupo B con un promedio de  $7.5 \pm 4.9$  (2-15 años). El promedio del Peso para el grupo A es de  $11.7 \pm 13.25$  (3-47 kg) y para el grupo B es de  $26.21 \pm 18.49$  (10-

65 kg). La variable volumen sanguíneo circulante (VSC) expresado en mililitros esta en relación al peso multiplicado por una constante dependiendo la edad, la cual no se grafica por ser una variable individual. Tabla II y III

**TABLA II**

EDAD (años)		PESO (kg)		VSC (ml)	
GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B
13	2	47	10,5	3290	788
9	7	16,5	15,3	1155	1148
1.9	4	9	16,7	720	1250
0.2	9	4,6	20,6	390	1440
0.8	3	7,4	10	592	750
0.1	13	3	65	240	4550
0.4	4.2	3	16,5	240	1237
9	14	15,2	44	988	2860
2	15	8	45	560	2925
0.3	4	4	18,5	360	1388

**TABLA III.**

Promedio de edad, peso y volumen sanguíneo circulante.

	GRUPO A	GRUPO B
<b>EDAD (años)</b>	3.6±4.8	7.5±4.9
<b>PESO (kg)</b>	11.7±13.25	26.21±18.49
<b>VSC (ml)</b>	853.5±908.54	1833.6±1220.7

Posteriormente se presentan las perdidas sanguíneas por grupo así como la cantidad total de reemplazo de la perdida sanguínea total con la administración total de derivados sanguíneos. (TABLA IV y V)

**TABLA IV.**

PERDIDAS SANGUINEAS (ml)		% DEL VSC PERDIDO	
GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B
8930	1450	271,4286	184,0102
3050	1800	264,0693	156,7944
750	2597	104,1667	207,76
400	1100	102,5641	76,38889
4000	1500	675,6757	200
550	4500	229,1667	98,9011
750	9400	312,5	759,903
2300	3400	232,7935	118,8811
420	1650	75	56,41026
800	1600	222,2222	115,2738

**TABLA V.**

PÉRDIDAS SANGUÍNEAS (ml)	
GRUPO A	GRUPO B
2195±2678.33	2899,7±2514.77

% DEL VSC PERDIDO	
GRUPO A	GRUPO B
248,9587	197,4323

Cuadro VI. Las Pérdidas sanguíneas con reemplazo de su volumen circulante de ambos grupos en el TABLA VI y VII.

**TABLA VI.**

<b>GRUPO A</b>		
<b>GRUPO A</b>	<b>TRASNFSION TOTAL (ml)</b>	<b>REEMPLAZO EN BASE A LA PÉRDIDA sobre VSC</b>
8930	7500	83,98656
3050	2880	94,42623
750	550	73,33333
400	350	87,5
4000	3405	85,125
550	630	114,5455
750	860	114,6667
2300	1955	85
420	640	152,381
800	1430	178,75

**TABLA VII.**

<b>GRUPO B</b>		
<b>PERDIDA SANGUÍNEA (ml)</b>	<b>TRASNFSIÓN TOTAL (ml)</b>	<b>DE REEMPLAZO EN BASE A LA PÉRDIDA sobre VSC</b>
1450	3380	233,1034
1800	2400	133,3333
2597	3810	146,7077
1100	1950	177,2727
1500	1265	84,33333
4500	1680	37,33333
9400	7460	79,3617
3400	6443	189,5
1650	2360	143,0303
1600	2250	140,625

Los estudios para clínicos antes de la intervención y con tratamiento convencional se demuestran en la Tabla VIII y IX.

**TABLA VIII. (grupo A)**

<b>GRUPO A</b>					
<b>TP (seg)</b>	<b>% DE ACTIVIDAD</b>	<b>TPT(seg)</b>	<b>INR</b>	<b>PLAQUETAS (/<math>\mu</math>L)</b>	<b>FIBRINOGENO (mg/100ml)</b>
33	59	52,9	2,89	30000	120
0	0	0	0	65000	0
15,2	68	52,5	1,95	61000	190
23,5	39	0	2,06	229000	92
0	0	0	0	55000	0
19,5	43,7	126	1,6	72000	121,9
15,4	78	52	1,26	128000	97
0	0	0	0	92000	0
23,9	43,3	50,2	1,66	74000	102,9
24,8	32,5	0	3,5	48000	70,9

**TABLA IX (Grupo B)**

<b>GRUPO B</b>					
<b>TP (seg)</b>	<b>% DE ACTIVIDAD</b>	<b>TPT(seg)</b>	<b>INR</b>	<b>PLAQUETAS (/μL)</b>	<b>FIBRINOGENO (mg/100ml)</b>
17	63	24,5	1,26	143000	265
14,3	82	29,4	1,09	255000	175
32	16,9	120	0	95000	0
22	87	37	1,45	135000	175
20,5	65	35		175000	190
21,5	41	38,3	1,67	130000	133,3
26,2	57	75,2	2,45	58000	68
47,1	14,1	41	3,69	42000	80,8
18	51	120	1,43	11000	185
0	0	0	0	92000	110

Los estudios paraclínicos después de la intervención y con tratamiento convencional se observan en el Tabla X y XI.

**TABLA X.**

<b>GRUPO A</b>					
<b>TP (seg)</b>	<b>% DE ACTIVIDAD</b>	<b>TPT(seg)</b>	<b>INR</b>	<b>PLAQUETAS (/μL)</b>	<b>FIBRINOGENO (mg/100ml)</b>
14,4	72	34	1,18	105000	100
0	0	120	0	100000	0
12,5	90	31	1,2	135000	150
18	55,1	62,6	1,39	180000	110
11,5	100	26,9	0,91	231000	140
17,7	72	65,5	1,23	123000	81,6
0	0	0	0	0	0
13,5	95	26,3	2,1	151000	0,99
15,9	74,9	26,9	1,16	106000	145
22,9	35,9	36,9	1,8	66000	168,6

**TABLA XI.**

<b>GRUPO B</b>					
<b>TP (seg)</b>	<b>% DE ACTIVIDAD</b>	<b>TPT(seg)</b>	<b>INR</b>	<b>PLAQUETAS (µL)</b>	<b>FIBRINOGENO (mg/100ml)</b>
39,9	21,8	120	2,56	120000	150
0	0	0	0	128000	0
0	0	0	0	15000	0
29	75	45	1,75	115000	155
13	72	28,8	0,94	190000	235
17,6	53,5	84	1,4	95000	261,3
20,9	39,8	37,7	1,47	133000	110
12,5	92	31,6	1,04	102000	143
14,3	100	36,5	0,9	199000	190
13,5	85	28,2	1,07	187000	158

Los promedios en relación a su volumen sanguíneo circulante (VSC) con la pérdida sanguínea (PS) y transfusión total (T.T) así como estado actual (Sobrevida) Se observan en el Tabla XII.

**TABLA XII.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>
PERDIDA SANGUÍNEA	PROMEDIO 2.8 VSC	PROMEDIO 2.5 VSC
TRNASFUSIÓN TOTAL	PROMEDIO 1.42 VSC	PROMEDIO 6.23 VSC
ESTADO	7 VIVEN 3 FALLECEN	8 VIVEN 2 FALLECEN

## CONCLUSIONES

Como se demuestra en los resultados, la utilización de las medidas convencionales y en el grupo de intervención (FVIIr) fue en patologías diferentes. Pacientes de cirugía general 10, cardiovascular 7 y neuroquirúrgicos en 3 pacientes. Solo en 10% (2) de los pacientes se les administro transoperatoriamente, en el 80% de los pacientes se les administro o continuo con las medidas convencionales en la unidad de cuidados intensivos.

Estadísticamente en el grupo A, tanto las edades, peso, y volumen sanguíneo circulante. Se amplían de acuerdo a la desviación estándar o se negativizan, demostrando una dispersidad de datos, lo que se traduce como necesidad de ampliar la muestra en estos grupos, pues la gran variabilidad en los datos, hace que los datos no se puedan analizar confiablemente.

El porcentaje de perdidas sanguíneas para el grupo A fue sensiblemente mayor de 148.95% (1.48 veces su VSC) contra el grupo B del 97.42% (0.97 veces su VSC) y cuya diferencia es de 0.51%, lo que refleja que en el grupo A el sangrado fue mayor, tomando en consideración exclusivamente el volumen sanguíneo.

Los cuadros III al VII reflejan la necesidad de transfusión sanguínea de acuerdo a la perdida sanguínea, en el grupo A la transfusión fue del 196.9% en el grupo B

fue del 375.3%. Estadísticamente significativa en estos porcentajes por grupo y clínicamente la necesidad de transfusión es mayor en el grupo B.

Conjuntando dichos cuadros, vemos que el sangrado es mayor en el grupo A y que la transfusión es menor de acuerdo a lo perdido, lo cual refleja que la maniobra de administrar el factor VII, conlleva la necesidad de una menor transfusión. En el grupo B el sangrado fue menor y la transfusión fue mayor.

De acuerdo a los resultados paraclínicos el consumo de Fibrinógeno y plaquetas es mayor en el grupo B que en el grupo A, de acuerdo como se muestra en los cuadros, respecto a los demás resultados paraclínicos, no se encuentran diferencias, clínicos ni paraclínicos estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

Actualmente en muchos países y en México el uso y aplicación del factor VII recombinante en situaciones críticas por sangrado se basa en reportes de casos y experiencias anecdóticas limitadas. Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos debido a que no se establece el uso en situaciones fuera del contexto aprobado por varios clínicos en diferentes disciplinas debido al desconocimiento del mismo, de su eficacia y su alto costo.(28)

Debido a que no existen estudios clínicos controlados donde se comparen el uso del factor VII recombinante contra las medidas convencionales para el control del sangrado críticos, como es la aplicación de medidas convencionales (aplicación de hemoderivados) así como la frecuencia en la que se podría requerir el fármaco en estas situaciones, se propuso realizar este tipo de estudio cuasi-experimental (Estudio clínico, abierto prospectivo y de grupos paralelos) con la finalidad de poder tener una base muestral, y posteriormente tener una base y poder realizar un calculo de muestra para un estudio con mayor valor estadístico. Reconociendo que el poder metodológico siempre lo va a dar el tipo de diseño de estudio, siendo los ensayos clínicos aleatorizados (estudios experimentales) los de mayor fuerza. Sin embargo, el poder estadístico dependerá del tamaño de la muestra.

En este tipo de estudios cuasi-experimental la validez esta determinada por demostrar que los resultados esperados dependen exclusivamente de la intervención.

La apreciación clínica del estudio demuestra un ahorro de concentrados eritrocitarios, plasma, plaquetas y crioprecipitados en los pacientes que se les administro el fármaco (GRUPO A) y la corrección del TP TPT y INR fue hasta un 65% mas rápido en el Grupo A que en el grupo B.

En todos los pacientes del Grupo A, que presentaron sangrado crítico se les repuso con hemoderivados antes de la aplicación del fármaco, como se especifica en el protocolo, presentando corrección clínica de la coagulación (disminución del sangrado clínico o en capa) en un promedio de 30-45 minutos, mas sin embargo, la corrección de los estudios paraclínico (TP, TPT y INR) presentaron una mejoría en un promedio de 2.37 hrs. (1.30-2.50 hr.), debido al tiempo que tarda el laboratorio en procesar las muestras. En los pacientes del Grupo B, que siempre fueron tratados con las medidas convencionales, presentaron una mejoría clínica mayor a las 18.5 hrs. Sin embargo, la corrección de los estudios paraclínicos (TP, TPT y INR) fue de un 20-45%, en relación a la basal, con un promedio de 25.9 hrs. (24-36 hrs.)

En este estudio se comprueba la hipótesis, demostrando la eficacia del factor VII recombinante para el control del sangrado crítico, al igual que las medidas convencionales, Sin embargo, presentando una mejoría mas rápida en la

coagulación (por demostración clínica y paraclínica de la coagulación) que las medidas convencionales, existiendo un ahorro promedio en el grupo de transfusión de hemoderivados 4.8 veces menos que los del grupo B.

Lo cierto que el costo de cada dosis de este fármaco puede resultar costoso, dependiendo del peso del paciente y en las circunstancias en las que lo analicemos. Por ejemplo: Un paciente 30kg. A una dosis de  $90\mu\text{g}/\text{kg}$ . = \$ 28 000 pesos, pero sin embargo, el consumo de hemoderivados en nuestro estudio presento una transfusión promedio 4.8 veces su volumen sanguíneo circulante (VSC) en el grupo B (tratado con medidas convencionales). Si realizamos el mismo ejercicio con la mitad del promedio de transfusión de hemoderivados reportado en el grupo control, el mismo paciente de 30kg, con un VSC de 2100 ml multiplicado por 2.4 veces = 5,040 ml), con una interpretación aproximada de consumo medio de 6-8 PG, 8-10 PFC, 5-10 unidades de plaquetas y 5-10 unidades de crioprecipitados, lo que representa un costo aproximado, calculado y no publicado de \$30,000 a 50, 000 pesos.

El fallecimiento de los pacientes no se analizó. Aunque cabe mencionar que la existencia de fallecimiento se debió a una causa multifactorial probablemente secundaria a la patología, a las condiciones del paciente, a la pérdida sanguínea y a la transfusión masiva entre otras. Sin que presentarán alguna complicación esperada por la aplicación del fármaco. Por lo que sería difícil valorar la causa que ocasiono el desenlace y la sobrevida en sí.

Como comentario final, estamos de acuerdo con el Dr. Laglera en el Informe de la Jornada de Actualización sobre el factor VII recombinante activado (rFVIIa) llevado a cabo en Zaragoza España en el 2006; el uso del fármaco es importante para contener un sangrado crítico en un periodo de tiempo que se sitúa entre las 6 u 8 horas siguientes al proceso agudo y que en general la respuesta al factor VII activado es buena y eficaz, siempre y cuando no se den las circunstancias de que el paciente este con una acidosis, hipotermia y lactato superior a 13 mg/dl.

Por lo tanto, consideramos que el factor VII recombinante es una alternativa eficaz en pacientes con sangrado crítico, siempre y cuando, se utilice dentro las primeras 12 horas del inicio del evento, y previo a maniobras tanto medicas como quirúrgicas como se establece en los lineamientos y políticas ya establecidos por expertos. Así mismo, individualizar a cada paciente basado en los niveles de evidencia y grados de recomendación.(26,27,28)

# ANEXOS

## ANEXO I.

### CLASIFICACIÓN DE CHOQUE HIPOVOLEMICO SEVERO (CLASIFICACION ATLS)

	CLASE			
	I	II	III	IV
<b>PERDIDA SANGUINEA (ml)</b>	< 750	<b>750 - 1500</b>	<b>15</b>	> 2000
<b>PERDIDA SANGUINEA %vsc</b>	< 15%	<b>15 - 30%</b>	<b>30 - 40%</b>	> 40%
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	< 100	<b>&gt; 100</b>	<b>&gt; 120</b>	> 140 O BAJA
<b>PRESIÓN SISTÓLICA</b>	normal	<b>normal</b>	<b>BAJA</b>	MUY BAJA
<b>PRESIÓN DIASTÓLICA</b>	normal	<b>ELEVADA</b>	<b>BAJA</b>	MUY BAJA
<b>PULSO</b>	normal	<b>DISMINUIDA</b>	<b>DISMINUIDA</b>	DISMINUIDA
<b>LLENADO CAPILAR</b>	normal	<b>RETARDADO</b>	<b>RETARDADO</b>	RETARDADO
<b>TEGUMENTOS</b>	normal	<b>PALIDO</b>	<b>PALIDO</b>	PALIDO/FRIO
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA</b>	14 - 20	<b>20 - 30</b>	<b>30 - 40</b>	> 35 o bajo
<b>DIURESIS (ml/h)</b>	> 30	<b>20 - 30</b>	<b>15</b>	nada
<b>OTROS SINTOMAS</b>	NINGUNO	<b>NERVIOSO</b>	<b>CONFUSIÓN</b>	COMA
<b>TERAPIA CON FLUIDOS</b>	CRISTALOIDES	<b>CRISTALOIDES/ COLOIDES SANGRE</b>	<b>CRISTALOIDES/COLOIDES SANGRE</b>	CRISTALOIDES/COLOIDES SANGRE

**ANEXO II.**

**REGISTRO DE VALORACIÓN DE SANGRADO CRÍTICO**

			IDENTIFICACIÓN			
	PACIENTE	REGISTRO	EDAD	PESO	VSC	
HORA	HEMORRAGIA					
	PÉRDIDA SANGUÍNEA (ml)	PÉRDIDA SANGUÍNEA (%vsc)	TRANSFUSIÓN PG (ml)	TRANSFUSIÓN PLASMA (ml)	TRANSFUSIÓN PLAQUETAS (UNIDADES)	TRANSFUSIÓN CRIOPRECIPITADOS
	SANGRADO CLÍNICO	TP	TPT	INR	RECuento PLAQUETARIO	FIBRINOGENO
HORA	HEMODINAMIA					
	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN MEDIA	FRECUENCIA CARDIACA	TEMPERATURA	GASOMETRÍA (pH)

**ANEXO III.**

**HOJA DE REGISTRO TRANSQUIRÚRGICA**

APLICACIÓN NOVOSEVEN	POSITIVO	NEGATIVO									
TIEMPO (Minutos)	Basal	10"	20"	30"	40"	50"	60"	90"	120"	150"	
<b>SIGNOS VITALES</b>											
FC											
PA SISTÓLICA											
PA DIASTÓLICA											
PA MEDIA											
SaT O2											
PVC											
TEMPERATURA											
GASOMETRIA											
Ph											
<b>LABORATORIO</b>											
TP											
TPT											
INR											
FIBRINÓGENO											
C. PLAQUETAS											
<b>TRANSFUSIÓN</b>											
P. GLOBULAR											
PLASMA											
PLAQUETAS											
CRIOPRECIPITADOS											

**ANEXO IV.**

**HOJA DE REGISTRO EN TERAPIA QUIRÚRGICA**

APLICACIÓN NOVOSEVEN	POSITIVO	NEGATIVO							
PERDIDA SANGUINEA									
(ml)									
(%)									
TIEMPO (Minutos)	<b>INGRESO</b> <b>A TERAPIA</b> 10"    20" 30" 60" 120" 180" 240" 300" <b>QX</b>								
<b>SIGNOS VITALES</b>									
FC									
PA SISTÓLICA									
PA DIASTÓLICA									
PA MEDIA									
SaT O2									
PVC									
TEMPERATURA									
GASOMETRIA									
Ph									
LABORATORIO									
TP									
TPT									
INR									
FIBRINÓGENO									
C. PLAQUETAS									
TRANSFUSIÓN									
P. GLOBULAR									
PLASMA									
PLAQUETAS									
CRIOPRECIPITADOS									

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GÓMEZ”**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Fecha**\_\_\_\_\_

Como (padre/madre/tutor)\_\_\_\_\_,en pleno uso de mis facultades mentales, autorizo que mi hijo(a)\_\_\_\_\_,participe en el estudio de investigación de nombre:

**Valorar la eficacia del factor VII recombinante (aFVIIr) para el control de sangrado crítico en el paciente pediátrico en el perioperatorio.**

1.-Se me explicó en forma clara que la finalidad del estudio es valorar la eficacia del un fármaco que se aplica normalmente en pacientes con hemofilia, el cual se administrará a mi hijo(a), en caso de que continuará con hemorragia a pesar del tratamiento habitual a base de sangre y hemoderivados. En caso de que no aceptará mi hijo (a) continuaría con el tratamiento habitual.

2.-No recibí presión de ningún tipo para dejar que mi hijo(a) participe en el estudio.

3.-Se me aseguró que la identidad de mi hijo(a) será protegida en todo momento, incluso en caso de que los resultados sean publicados.

4.Con el conocimiento en forma clara y suficiente sobre cuál sería la participación de mi hijo(a), en el estudio, así mismo los riesgos y beneficios, y que puedo retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento que yo quiera sin que eso afecte su tratamiento actual o futuro del hospital.

**Por todo lo anterior, declaro que sí acepto que mi hijo participe en el estudio.**

**Nombre Completo y Firma**\_\_\_\_\_

**Nombre y Firma del investigador:**

\_\_\_\_\_

Testigo

Testigo

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma.

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Gofrit ON, Leibovici D, Shapira SC, Shemer J, Stein M, Michaelson M. The trimodal death distribution of trauma victims; military experience from the Lebanon War. *Mil Med* 1997; 162: 24-6.

2.- Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths, a reassessment. *J Trauma* 1995, 38: 185-93.

3.- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-9.

4.- Grounds M. Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma; a review. *Blood Rev* 2003; 17:S11-S21.

5.- Sawyer PR, Harrison CR. Massive transfusion in adults. Diagnoses, survival and blood bank support. *Vox Sang* 1990;58:199-203.

6.-Harvey MP, Greenfiel TP, Sugrue ME, Rosenfeld D. Massive blood transfusion in a fertility referral hospital. Clinical outcomes and haemostatic complications. *Med J Aust* 1995; 163:353-359.

- 7.- Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003, 54(1): 1127-30.
- 8.- DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 2004; 20; 13-24.
- 9.- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55: 886-91.
- 10.- Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S, New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem* 2003; 10: 797-811.
- 11.- Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J. Trauma* 2003; 54: 898-907.
- 12.- Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Morris J, Jerardi R, Sugerman HJ, Shackford SR, Landercasper J, Winchell RJ, Jurkovich G. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *J Trauma* 94; 37: 291-296.

13.- Vaslef SN, Knudsen NW, Neligan PJ, Sebastian MW. Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma patients. J. Trauma 2002; 53: 291-6.

14.-Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003;17 (Suppl 1) S1-5.

15.- Martinowitz U, Michaelson M en representación de la Fuerza Multidisciplinaria de Tarea rFVIIa israelí. Lineamientos para el uso de factor recombinante activado VII (rFVIIa Israelí. J Thromb Haemost 2005; 3:640-8.

16.- Consenso para el Manejo de las Alteraciones de la Hemostasia en el Perioperatorio., Colegio Mexicano de Anestesiología A.C. 2005 pág 2 y 32.

17.- Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al. A randomized double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. Haemophilia 1998; 4:790-8

18.- Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. Tromb Haemost 1998; 80 (6): 912-918.

19. -Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet*. 2003;361:201-5.

20.- Mathew P, Winter SS, Frost JD, Hanrahan J, Schwartz M, Jones JE. Novel applications of recombinant factor VIIa for the management of pediatric coagulopathic diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:499-502.

21.- Karadimov D, Binev K, Nachkov Y, Platikanov V. Use of activated recombinant Factor VII (NovoSeven) during neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15:330-2.

22.- Veldman A, Fischer D, Voigt B, Beyer PA, Schlosser R, Allendorf A, et al. Life-threatening hemorrhage in neonates: management with recombinant activated factor VII. *Intensive Care Med*. 2002;28:1635-7.

23.- Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics*. 2002;110:169-71.

24. Markiewicz M, Kalicinski P, Kaminski A, Laniewski P, Ismail H, Drewniak T, et al. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children correction with recombinant activated factor VII. *Transplant Proc.* 2003;35:2318-9.

25.- Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia.* 2004;10:352-9.

26.-Leal-Noval Ramón MD, Muñoz manuel MD, Páramo Jose A. MD, Gracia Jose A. MD. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic transfusions : the "Seville document" *Transfusión Alternatives in Transfusión Medicine* 2006; 8: 178-202.

27.-Lawrence Tim Goodnough, Douglas M. Lublin, Lini Zhang, George Despotis, and Charles Eby. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004;44:1325-1331.

28.- Dr. Marco Alejandro, Chacón Mercado, Dr. Octavio González Chon, Dra. Reyna Estela Vega zapata, et al. Factor VII activado recombinante: una opción en el manejo de la hemorragia grave. *Medicina critica y terapia Intensiva* 2004;6:207-214.