

## El factor VII recombinante en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofágicas

M. Jiménez-Sáenz<sup>a</sup> y R. Romero-Castro<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

<sup>b</sup>Unidad de Endoscopia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Un reciente estudio europeo confirma que en las 2 últimas décadas se está produciendo un descenso significativo de la tasa de rehemorragias tempranas y de mortalidad en la hemorragia digestiva por varices esofágicas (HDVE). Este fenómeno se relaciona con la mejora de las medidas de reanimación extrahospitalaria, con la adopción de una profilaxis de las infecciones bacterianas y con la eficacia de las medidas hemostáticas farmacológicas y endoscópicas aplicadas a estos pacientes. Esta tendencia ya se había observado en un estudio similar realizado en Estados Unidos, en el que se demostró una reducción de la mortalidad en esa fase clave de las primeras 6 semanas tras la primera hemorragia. Ciertamente, estos datos surgen de análisis retrospectivos y no son, en todo caso, trasladables a todos los centros hospitalarios, dado que la estrategia terapéutica frente a la HDVE es multidisciplinaria y no todos los grupos disponen de una logística terapéutica completa, incluida la disponibilidad de técnicas vasculares derivativas, especialmente importantes en los pacientes con mayor grado de hipertensión portal<sup>1,2</sup>.

En el caso más favorable, aun en la actualidad, la HDVE está gravada con una tasa de mortalidad y de recidivas hemorrágicas tempranas del 13 al 15% como mínimo<sup>1,3</sup>. Además, aproximadamente el 25% de la mortalidad se produce antes de ingresar, o en las primeras 2 h de estancia hospitalaria<sup>3</sup>. De otra parte, el pronóstico es más grave en los pacientes con mayor disfunción hepática, con una tasa de recidivas intrahospitalarias superior al 40% y una mortalidad temprana superior al 50% en los pacientes con grado C de Child-Pugh<sup>4,5</sup>. Un mayor grado de hipertensión portal, pero especialmente una mayor sensibilidad del hígado y el riñón a la hipovolemia en estos estadios

evolutivos explicarían, al menos en parte, esta situación. Por tanto, es obvio que el tratamiento de esta complicación es susceptible de mejora, especialmente en lo referente al manejo de los pacientes en las primeras fases evolutivas y en los pacientes con mayor presión intravascular y/o peor función hepática. Diversas líneas de trabajo pueden conducir en un futuro al progreso en la manipulación terapéutica de las colaterales portosistémicas o de la resistencia vascular intrahepática, aunque estas investigaciones están aún en fases muy iniciales. En cambio, estudios clínicos recientes apuntan a que el empleo de prótesis recubiertas puede mejorar los resultados del tratamiento con derivación portosistémica percutánea intrahepática, pero en todo caso esta técnica no puede aplicarse siempre de modo inmediato y tiene limitaciones en los pacientes con fallo hepático avanzado. También se ha prestado mucho interés en los últimos años al estudio de los factores que precipitan la hemorragia en un momento y en un punto determinados, con la idea de que su corrección resultaría beneficiosa en el control de la HDVE, aunque probablemente la hemorragia se produce por una confluencia de varios de estos factores. Se ha visto que la presión portal sufre cambios que tienen un ritmo nictameal o que están relacionados con hábitos de la vida diaria del paciente; por tanto, no parece que tengan un papel definitivo en la puesta en marcha final de la HDVE. Otro motivo de controversia ha sido la relevancia de las alteraciones de la coagulación asociadas a la enfermedad hepática avanzada a la hora de explicar la precipitación de una hemorragia varicosa y/o su refractariedad.

La insuficiencia hepática crónica se asocia a múltiples y complejos defectos de la coagulación<sup>6</sup>, entre los que se incluyen alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas, deficiencia de los factores II, IX, X, y muy especialmente del factor VII de la coagulación, y déficit de proteínas anticoagulantes como la proteína C, S y Z y antitrombina III. Se han descrito alteraciones moleculares del fibrinógeno, pero las concentraciones de éste en realidad no descienden hasta fases avanzadas de la insuficien-

Correspondencia: Dr. M. Jiménez-Sáenz.  
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla. España.  
Correo electrónico: manueljs@wanadoo.es

Recibido el 29-11-2004; aceptado para su publicación el 29-11-2004.

cia hepática. No existe acuerdo sobre si existe un déficit del factor inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina. También es controvertida la existencia o no de una hiperfibrinólisis en los pacientes con insuficiencia hepática crónica, pero parece que esta alteración estaría presente en un tercio de los pacientes, precisamente aquellos con peor función hepática<sup>7</sup>, o con infección bacteriana asociada. Diversos trabajos han demostrado que la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el aumento de la fibrinólisis son parámetros con valor predictivo de HDVE, mientras que el déficit de factores de la coagulación y las alteraciones del tromboelastograma se relacionan con la eficacia de la profilaxis secundaria. A pesar de todo, hasta la fecha no hay estudios que demuestren claramente que la corrección de alguna de las mencionadas alteraciones de la coagulación aporte un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con hemorragia varicosa. Sólo muy recientemente algunos estudios han señalado que el tratamiento con factor VII recombinante (FVII-r) puede ser útil en el tratamiento de la HDVE<sup>8-10</sup>, lo que abre un campo interesante que debe ser analizado e investigado.

El déficit del factor VII es uno de los más acusados y tempranos en los pacientes con insuficiencia hepática crónica y la reposición de sus concentraciones se sigue de una normalización del TP en enfermos cirróticos y permite la realización de procedimientos invasivos con menor riesgo de hemorragia, o de intervenciones quirúrgicas mayores con una reducción significativa de las pérdidas hemáticas<sup>11</sup>. Sin embargo, los estudios en pacientes hemofílicos con inhibidores han cambiado algunos conceptos de la fisiopatología de la coagulación y nos están enseñando cómo actúa el factor VII en condiciones fisiológicas y en dosis farmacológicas. El inicio de la coagulación se debe a la formación de un complejo entre pequeñas cantidades de factor VII activado circulante en condiciones normales y el factor tisular expuesto en la superficie de las células subendoteliales cuando se produce una lesión vascular. Este complejo activa, en la superficie de estas células subendoteliales, los factores IX y X de la coagulación, y el factor X activado a su vez convierte la protrombina en trombina. Este fenómeno se equilibra tras la activación de los sistemas anticoagulantes naturales, esto es, el factor inhibidor del factor tisular, la anti-trombina y la proteína C activada, pero básicamente constituye el inicio de un proceso que va a seguirse de una fase de amplificación, para concluir en una mayor generación de trombina y de un trombo eficaz. La trombina generada en la fase de iniciación activa las plaquetas de la vecindad, las cuales sufren cambios en su conformación para exponer los fosfolípidos de su membrana. Esta trombina a la vez activa los factores V, VII y XI de la coagulación, y todo ello sirve de sustrato para la segunda fase de amplificación y propagación del trombo hemostático, de modo que el escenario en el foco hemorrágico se desplaza de las células subendoteliales que expresan el factor tisular a las plaquetas activadas. En esta fase se ponen en marcha diversos mecanismos: de un lado, el complejo factor IX activado-factor VIII activado genera factor X

activado, mientras que el complejo protrombina, factor X activado-factor V activado, produce trombina en mucha mayor cantidad y de modo más eficiente que la generada en la primera fase de iniciación. Existe un mecanismo adicional de potenciación de este proceso, que consiste en la activación del factor XI por parte de la trombina generada y que tiene como consecuencia la producción de más factor VIII activado, lo que dinamiza aún más la generación de trombina. Finalmente la trombina generada termina induciendo la producción de fibrina a partir del fibrinógeno. El proceso se completa mediante la activación, por parte también de la trombina, del factor XIII, fundamental para la polimerización de la fibrina y la activación del factor inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina, que se ve aún más potenciado por el factor XI activado y que regula a la baja la fibrinólisis, con lo cual contribuye a la generación de un coágulo más estable. Pero el FVII-r puede también, cuando está presente en concentraciones altas, en concentraciones farmacológicas, activar la coagulación local por un segundo mecanismo independiente del factor tisular en las células subendoteliales, consistente en la inducción de la activación del factor X directamente en las plaquetas. Por tanto, el FVII-r como agente terapéutico tiene la propiedad de activar la coagulación local a través de 2 vías, lo que le otorga la posibilidad de ser útil en un amplio espectro de situaciones asociadas a hemorragias, con o sin un déficit previo de la coagulación, entre ellas las enfermedades hepáticas<sup>12</sup>. De otra parte, el efecto terapéutico parece estar circunscrito al punto hemorrágico, con escaso o nulo efecto procoagulante a nivel sistémico. En definitiva, el FVII-r se puede emplear en el tratamiento médico en 2 concepciones diferentes: como tratamiento de reposición de un factor deficiente –tal sería el caso de los pacientes con déficit congénito de factor VII–, o como un factor con propiedades procoagulantes, que se han calificado de universales, aunque probablemente sería más correcto catalogarlas de propiedades procoagulantes genéricas o de amplio espectro.

En este punto cabe preguntarse: si utilizamos FVII-r en el tratamiento de la HDVE, ¿basándonos en qué lo estaríamos utilizando? A este respecto, la vida media del FVII-r en pacientes cirróticos es de 2-3 h y la duración de su efecto sobre el TP no llega más allá de las 12 h, sin que se haya observado que induzca modificaciones de la fibrinólisis<sup>11</sup>. En el primer estudio piloto publicado sobre la utilidad del FVII-r en pacientes cirróticos<sup>8</sup>, todos los casos incluidos tenían un TP alargado y concentraciones bajas de factor VII circulante. El tratamiento con una sola dosis de 80 g/kg de peso de FVII-r se siguió de la normalización del TP y de una hemostasia inmediata en todos los casos, pero 6 de los 10 pacientes tratados recidivaron y murieron por causas relacionadas con la hemorragia. Estos resultados inducen a pensar que esta estrategia terapéutica puede proporcionar en todo caso un beneficio a corto plazo. En un segundo estudio piloto<sup>9</sup>, el tratamiento, con una sola dosis variable según la disponibilidad del fármaco, se aplicó selectivamente a pacientes con HDVE refractaria a diversas medidas terapéuticas convenciona-

les. En el conjunto del grupo el TP estaba muy alargado en el momento del tratamiento con FVII-r respecto al TP observado en el momento del ingreso del paciente. Sin embargo, este dato debe interpretarse con precaución, dado que estos pacientes tenían una HDVE recidivante y habían recibido  $5 \pm 2$  U de concentrados de hematíes hasta ese momento. En todo caso, a los 30 min de la administración del FVII-r se observó un acortamiento y una normalización del TP que no persistió más allá de las primeras 24 h. Paralelamente, y dado que el tratamiento se administró bajo observación endoscópica, se pudo observar que el cese de la hemorragia se producía pocos minutos después en todos los pacientes. Éste se producía tras la aparición de un tapón hemostático, similar al observado en un paciente con papilorrágia tras una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica sin coagulopatía asociada tratado por nosotros<sup>13</sup>. El cese de la hemorragia se siguió además de una disminución de los requerimientos transfusionales ( $5 \pm 2$  frente a  $1 \pm 1$  U) en los días siguientes. Aunque la duración de la hemostasia no está especificada en la publicación, un 25% de los pacientes tuvo una recidiva en los días siguientes y falleció, y otro 25% falleció por fallo hepático sin recidivas hemorrágicas. No obstante, en un 50% de los casos la hemostasia conseguida permitió la puesta en práctica de otras medidas hemostáticas y la supervivencia a largo plazo, o la práctica de un trasplante hepático. Da, por tanto, la impresión de que la hemostasia alcanzada no es estable, pero tiene una duración superior a la de los efectos correctores del FVII-r sobre el TP y depende de la estabilidad del tapón hemostático en las condiciones de presión intravárica concretas en cada paciente. En este estudio se observó también que el FVII-r fue eficaz en 2 pacientes con hemorragia por úlceras varicosas iatrogénicas. Cuando se ha ampliado la experiencia en esta serie a 17 pacientes con HDVE refractaria (datos no publicados), la hemostasia inmediata se ha conseguido en el 94% de los casos y la tasa de recidivas hemorrágicas tempranas sigue siendo del 25%, pero en 2 de los 4 pacientes tratados después de la publicación de la serie preliminar una segunda dosis de FVII-r consiguió de nuevo la hemostasia. La mortalidad al mes era del 29% y un 75% de los pacientes que habían conseguido la hemostasia de primera intención estaban vivos y seguían una profilaxis secundaria con tratamiento endoscópico, habían recibido un trasplante o se les había realizado una derivación portosistémica percutánea intrahepática. Estos datos indican que el tratamiento con FVII-r puede ser una opción terapéutica en los pacientes con HDVE refractaria al tratamiento farmacológico y/o endoscópico, preferible al taponamiento esofágico, porque sus eficacia hemostática se puede comprobar en pocos minutos y, aunque no sea duradera, sus efectos parecen prolongarse más allá de los efectos correctores del TP y pueden permitir poner en marcha otras medidas hemostáticas en los días siguientes sin ocupación de la luz esofágica. Una segunda dosis de FVII-r puede ser útil en caso de recidiva temprana. Estas observaciones preliminares no permiten aconsejar todavía el empleo sistemático de esta estrategia terapéuti-

ca en la fase aguda de la HDVE. En cualquier caso, aunque pueda considerarse su oportunidad en el contexto del uso compasivo, sería conveniente que la experiencia individual aislada pudiera analizarse de modo conjunto. No obstante, después de las primeras experiencias era deseable la realización de estudios controlados, para dar una respuesta definitiva a los interrogantes relativos a la eficacia y seguridad del tratamiento, al ámbito de aplicación y de cuestiones metodológicas relacionadas con el esquema posológico. En el primer estudio controlado, publicado recientemente<sup>10</sup>, se utilizó una dosis próxima a la dosis estándar recomendada (100 g/kg de peso de FVII-r) en otras situaciones de hemorragia, pero en una pauta intensiva de tratamiento con 8 dosis durante las primeras 30 h de estancia hospitalaria, comenzando 2-4 h antes de la primera endoscopia. Esto se tradujo en una menor tasa de fallos, no en el conjunto del grupo, sino sólo en el grupo de pacientes con grados B y C de Child-Pugh que sangraban por varices y que habían sido tratados con FVII-r, frente al grupo placebo. La eficacia se evaluó mediante un índice compuesto en el que se incluían 3 conceptos: a) fallo hemostático primario durante las primeras 24 h; b) fallo en la prevención de la recidiva hemorrágica durante los primeros 5 días posthemorragia, y c) mortalidad en los primeros 5 días de seguimiento. Se consideraba fallo de este índice compuesto cuando no se cumplía satisfactoriamente al menos uno de estos 3 conceptos. Con arreglo a este resultado podría concluirse que sólo los pacientes con peor función hepática son candidatos elegibles para ser tratados con FVII-r cuando tienen una HDVE. En tal caso, se plantea qué podemos esperar exactamente de este tratamiento, que con arreglo a esta pauta posológica tendría unos costes realmente muy elevados. El análisis pormenorizado de los resultados de Bosch et al<sup>10</sup> no da respuesta completa a este interrogante, aunque queda claro que el beneficio más evidente que se sigue del tratamiento con FVII-r es una reducción del fallo de la hemostasia primaria en los pacientes con más riesgo de refractariedad, esto es, en los pacientes con grados B y C de Child-Pugh. Pero en este sentido llama la atención que el porcentaje de enfermos con hemorragia activa durante la endoscopia sea igual en el grupo tratado y en el grupo placebo, teniendo en cuenta que la endoscopia se practicaba 2-4 h después del inicio del tratamiento y que, con arreglo a la experiencia preliminar, la hemostasia es muy temprana tras la infusión de FVII-r<sup>8,9</sup>. De cualquier modo, cuando se analiza la tasa de recidivas tempranas en el estudio de Bosch et al, las diferencias entre el grupo placebo y el grupo tratado, en los pacientes con grados B-C de Child-Pugh, sólo presentaban una tendencia a la significación estadística, sin alcanzarla. Ello indica de nuevo que el efecto hemostático se prolonga más allá del efecto corrector de los parámetros sistémicos de la coagulación, que también se observa en este estudio, pero se va perdiendo conforme pasan los primeros días del tratamiento. Podría pensarse, por tanto, que un esquema posológico más racional y con más probabilidad de alcanzar un nivel aceptable de coste-efectividad sería una dosis en el momento del diagnóstico de la HDVE seguida, bien de una o

2 dosis durante las 48-72 h siguientes, bien de una segunda dosis en caso de recidiva hemorrágica temprana. De cualquier forma, parece evidente que, al menos si utilizamos el tratamiento con FVII-r exclusivamente durante las primeras horas, es imprescindible poner en marcha cuanto antes medidas hemostáticas con efectos más estables, y esto es especialmente importante si este tratamiento se utiliza como recurso de urgencia en pacientes con HDVE refractaria. Uno de los requisitos exigidos en la valoración de un tratamiento hemostático es su efecto sobre el ahorro en los requerimientos transfusionales y sobre la supervivencia final. En este sentido los datos disponibles no son definitivos<sup>10</sup>, dado que no se han analizado selectivamente en el subgrupo de pacientes con grados B-C de Child-Pugh, en quienes se observa una mejora de la hemostasia primaria, sino en el conjunto de pacientes con HDVE. Tampoco disponemos de datos precisos sobre el abordaje terapéutico que se utilizó en los pacientes con hemorragia refractaria. Todo ello, junto con la inclusión de todo el espectro de pacientes con mala función hepática, debe considerarse en futuros estudios, que nos aclararán muchos aspectos del papel terapéutico del FVII-r en la HDVE como primera línea de tratamiento, tal vez en un subgrupo determinado de pacientes, quizá como medio de rescate y, desde luego, asociado a otras medidas hemostáticas de eficacia mantenida y de soporte de la función hepática.

Un aspecto importante del estudio de Bosch et al<sup>10</sup> es que el tratamiento con FVII-r no se asoció a una mayor prevalencia de complicaciones de tipo trombótico. Ésta es la experiencia general en el empleo de este agente hemostático y se atribuye a que sus efectos son locales en el foco hemostático. Sin embargo, una mayor experiencia con este tipo de tratamiento debe confirmar la inocuidad del FVII-r<sup>14</sup>. En todo caso, cualquier indicación que se establezca como uso compasivo, hasta que culmine el proceso de evaluación de este agente hemostático, debe tener en cuenta las contraindicaciones que se consideraron en el diseño del único estudio aleatorizado publicado, en pacientes con riesgo de enfermedad vascular de diversa índole. Las experiencias futuras nos demostrarán además si la utilización de FVII-r debe restringirse en pacientes con sepsis activa, dado que no sólo en las placas de ateroma sino también en los monocitos puede producirse un aumento de la expresión de factor tisular en los pacientes con infecciones graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;40:652-9.
2. Monescillo A, Martínez-Lagares M, Ruiz-del-Árbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
3. Nidegger D, Ragot S, Berthelemy P, Masliah C, Pilette C, Martin T, et al, a Multicenter Group. Cirrhosis and bleeding: the need for very early management. *J Hepatol*. 2003;39:509-14.
4. Sorbi D, Gostout CJ, Peura D, Johnson D, Lanza F, Foutch PG, et al, and contributing members and fellows of the American College of Gastroenterology. An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2424-34.
5. Park DK, Um SH, Lee JW, Lee JB, Kim YS, Park CH, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1042-51.
6. Lisman T, Leebeek FWG, De Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol*. 2002;37:280-7.
7. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, Redeker AG, Reynolds TB. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1581-6.
8. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen 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. Romero-Castro R, Jiménez-Sáenz M, Pellicer-Bautista F, Gómez-Parra M, Argüelles-Arias F, Guerrero-Aznar MD, et al. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:78-84.
10. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González-Abraldes J, et al, on behalf of the European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30.
11. Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. *Hepatology*. 2004;39:592-8.
12. Ghorashian S, Hunt BJ. «Off-license» use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev*. 2004;18:245-59.
13. Romero-Castro R, Jiménez-Sáenz M, Pellicer-Bautista F, Herreñas-Gutiérrez JM. Refractory bleeding after endoscopic sphincterotomy: a new indication for recombinant factor VII therapy? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2063-5.
14. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1700-8.