Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 diciembre;86(12):779-786.

# Indicaciones del factor VII recombinante activado en hemorragia obstétrica grave

## Use of recombinant activated Factor VII in severe obstetric hemorrhage.

América Aime Corona-Gutiérrez,[1] Karen García-Ruan,[2] Eva Elizabet Camarena-Pulido,[1] Luis Javier López-Aceves,[1] Jorge González-Moreno,[1] Sergio Fajardo-Dueñas [3]

**Resumen**

**OBJETIVO:** Describir la situación final de salud de las pacientes con hemorragia obstétrica grave (≥ 1000 mL) en quienes se indicó factor VII recombinante activado como parte del tratamiento e identificar las complicaciones atribuibles a este medicamento.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en pacientes con hemorragia obstétrica grave atendidas en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca entre 2001 y 2017 y tratadas con factor VII recombinante activado. Se identificaron los antecedentes de importancia y se calculó la dosis promedio y cantidad de dosis de factor VII recombinante activado; se valoró la respuesta hemostática y se determinó si la diferencia en cantidad de sangrado, administración de hemoderivados y parámetros hematológicos antes y después de utilizar factor VII recombinante activado fue significativa.

**RESULTADOS:** Se identificaron 10 pacientes en quienes se aplicó factor VII recombinante activado. La causa de hemorragia obstétrica grave fue atonía uterina en seis casos. La dosis promedio de factor VII recombinante activado fue de 91 mcg/kg. En 8 pacientes se administró una dosis y 2 dosis en 2 pacientes. En todas las pacientes se logró la hemostasia; el sangrado disminuyó significativamente posterior a la administración del factor VII recombinante activado (5075 *vs* 928 mL; p = 0.000) lo mismo que la cantidad de concentrados eritrocitarios trasfundidos (7 *vs* 3; p = 0.006). Una paciente no requirió histerectomía, otra tuvo tromboembolia pulmonar, que se trató sin problemas y ninguna paciente falleció.

**CONCLUSIÓN:** El factor VII recombinante activado como hemostático en hemorragia obstétrica grave mostró resultados favorables y evitó la histerectomía en una paciente. Requiere vigilancia estrecha de las complicaciones trombóticas.

**PALABRAS CLAVE:** FVIIa recombinante; atonía uterina; hemostasia; proteínas recombinantes; histerectomía.

**Abstract**

**OBJECTIVE:** To describe outcome of patients with severe obstetric hemorrhage (≥ 1000 mL) treated with rFVIIa as part of the management and to detect complications related to its use.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective, cross-sectional and descriptive study carried out in patients with severe obstetric hemorrhage treated at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca between 2001 and 2017 and treated with activated recombinant factor VII. We identified relevant antecedents, average dose and number of doses of rFVIIa, and hemostatic response. We determined if quantity of bleeding, administration of blood products and hematological parameters before and after using rFVIIa was significantly different.

**RESULTS:** We identified ten patients with rFVIIa administration. The cause of severe obstetric hemorrhage was uterine atony in six cases. The average dose of rFVIIa was 91 mcg/kg; one dose was administered in eight patients and two doses in two patients. Hemostasis was achieved in all patients, bleeding decreased significantly after ad-

[1] Adscrito a la División de Ginecología y Obstetricia.
[2] Residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.
[3] Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia.
OPD Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** junio 2018
**Aceptado:** agosto 2018

**Correspondencia**
América Aime Corona Gutiérrez
aacorona@hcg.gob.mx

**Este artículo debe citarse como**
Corona-Gutiérrez AA, García-Ruan K, Camarena-Pulido EE, López-Aceves LJ, González-Moreno J, Fajardo-Dueñas S. Indicaciones del factor VII recombinante activado en hemorragia obstétrica grave. Ginecol Obstet Mex. 2018 diciembre;86(12):779-786.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2312

ministration of rFVIIa (5075 mL *vs* 928 mL, p = 0.000) and the number of erythrocyte concentrates required (7 *vs* 3, p = 0.006). One patient did not require a hysterectomy after rFVIIa administration; one patient presented pulmonary thromboembolism and recovered without complications, no patient died.

**CONCLUSION:** rFVIIa administration as a hemostatic in severe obstetric hemorrhage had favorable results, preventing hysterectomy in one patient. Follow-up requires close monitoring of thrombosis.

**KEYWORDS:** Recombinant FVIIa; Uterine inertia; Hemostasis; Hemostatics; Recombinant proteins; Hysterectomy.

## ANTECEDENTES

Desde hace años, la hemorragia obstétrica es la segunda causa de muerte materna en México; en 2017 representó 24% de los casos, fue responsable de 173 muertes solo en ese año.[1] Se dispone de lineamientos y guías nacionales e internacionales específicas para controlarla y detenerla.[2,3]

El tratamiento agudo implica la reposición del volumen y el control del sangrado. Para este último fin se cuenta con opciones médicas (oxitocina, alcaloides del ergot, prostaglandinas) y quirúrgicas (suturas compresivas, empaquetamiento uterino, desarterialización, embolización e histerectomía).[2,4] Con frecuencia estas pacientes sufren grave morbilidad y secuelas.

Una de las opciones terapéuticas más controvertidas es la administración del factor VII recombinante activado (rFVIIa), originalmente indicado para tratar el sangrado en pacientes con hemofilia.[5] Hace casi 20 años se publicó el primer caso de indicación de factor VII recombinante activado como tratamiento de la hemorragia fuera de las indicaciones aprobadas.[6] Se aplicó en un paciente con un traumatismo, en quien se consiguió el control total. A la fecha existen numerosas publicaciones acerca del factor VII recombinante activado como agente hemostático en pacientes sin hemofilia y con hemorragia causada por diversas complicaciones.[7]

El reporte inicial de indicación del factor VII recombinante activado (rFVIIa) en hemorragia obstétrica fue el de Moscardo,[5] quien trató a una paciente que posterior a una cesárea tuvo coagulación intravascular diseminada y deterioro persistente a pesar del tratamiento médico y quirúrgico. Se logró controlar la coagulopatía y hemostasia, pero sin identificar las complicaciones asociadas con el rFVIIa.

Hoy en día, algunas publicaciones consideran al rFVIIa una opción de tratamiento de la hemorragia obstétrica,[2,4] aunque persisten dudas acerca de su seguridad por el riesgo de eventos trombóticos.[2]

En el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, a partir de 2010, se administra, como último recurso, el rFVIIa a pacientes con hemorragia obstétrica grave.

El objetivo de este estudio fue: describir la situación final de salud de las pacientes con hemorragia obstétrica grave (≥ 1000 mL) en quienes se indicó rFVIIa como parte del tratamiento e identificar las complicaciones atribuibles a este medicamento.


DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2312

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en pacientes con hemorragia obstétrica grave atendidas en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca entre 2001 y 2017 y tratadas con factor VII recombinante activado. Criterio de inclusión: haber recibido rFVIIa como parte del tratamiento de la hemorragia obstétrica grave (≥ 1000 mL).

Se identificaron los antecedentes de importancia de las pacientes, las causas de sangrado, la vía de nacimiento, la dosis de factor VII recombinante activado y la cantidad de dosis administradas. Se determinó la respuesta al rFVIIa con evaluación clínica de la hemostasia. La cuantificación del sangrado se determinó con base en lo reportado en las notas médicas y registros de enfermería. En las pacientes con histerectomía obstétrica con hemorragia grave se dejó un drenaje y colocó una bolsa recolectora para cuantificar el gasto. Además, se identificó la cantidad de hemoderivados trasfundidos y los parámetros hematológicos antes y después de la administración del factor VII recombinante activado.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva, se obtuvieron medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Se determinó la existencia de diferencias significativas en cantidad de sangrado, hemoderivados y parámetros hematológicos previo y posterior a la administración de rFVIIa mediante la prueba t para muestras pareadas ($p < 0.05$). Se utilizó el programa estadístico SPSS (v.24).

El trabajo de investigación se efectuó conforme a las normas éticas de experimentación en humanos de la Declaración de Helsinki, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

## RESULTADOS

Se registraron 10 pacientes en quienes se aplicó rFVIIa como tratamiento para detener la hemorragia obstétrica masiva. El promedio de edad de las pacientes fue de 30 años (límites 17 y 42). De las 10 pacientes 9 estaban en pareja y una soltera. Nueve se dedicaban al hogar y una era estudiante. Cuatro con escolaridad de bachillerato y más, tres terminaron secundaria y tres hasta primaria.

Una paciente era diabética tipo 2, el resto no tuvo enfermedades crónicas ni antecedentes patológicos en los embarazos previos. Siete pacientes eran multíparas y tres primigestas. La mitad de las pacientes cursó con alguna enfermedad en el embarazo actual: trastornos hipertensivos y patología placentaria.

La vía de nacimiento en seis pacientes fue cesárea y en cuatro parto. Tres de las cesáreas tuvieron lugar en trabajo de parto y tres sin éste. Las indicaciones de la cesárea fueron: embarazo múltiple (cuatrillizos), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, desproporción cefalopélvica, tres cesáreas previas, placenta previa y eclampsia. En una paciente se aplicaron fórceps durante el parto, la indicación fue por periodo expulsivo prolongado.

La causa del sangrado fue la atonía uterina en siete pacientes, en tres de ellas aunada a lacera-ciones obstétricas (desgarros vaginales múltiples, desgarro perineal grado IV y desgarro cervical, hematoma de pared, desgarro vaginal lateral izquierdo y desgarro perineal grado III). Las otras causas fueron: acretismo placentario, ruptura uterina cercana al itsmo en una paciente gran multípara y hematoma retroperitoneal (**Cuadro 1**). Cinco de las pacientes se enviaron a otras instituciones, tres a hospitales públicos y dos a hospitales privados.

**Cuadro 1**. Antecedentes de pacientes a quienes se indicó rFVIIa

| Caso | Edad | Paridad | Enfermedad en el embarazo actual | Vía de nacimiento | Indicación | Causa del sangrado |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 31 | G3 P3 | | Parto | | Atonía uterina |
| 2 | 42 | G1 C1 | Preeclampsia | Cesárea en TP | Embarazo múltiple | Atonía uterina |
| **3** | 33 | G3 C3 | Desprendimiento de placenta | Cesárea en TP | DPPNI | Acretismo placentario |
| **4** | 31 | G1 P1 | | Fórceps | Expulsivo prolongado | Atonía uterina<br>Laceraciones vaginales y cervical |
| **5** | 17 | G1 C1 | | Cesárea sin TP | Desproporción | Atonía uterina |
| **6** | 23 | G6 C4 A2 | | Cesárea en TP | Cesáreas previas | Atonía uterina |
| **7** | 34 | G6 P4 C1 A1 | Diabetes gestacional A1<br>Placenta previa | Cesárea sin TP | Placenta previa | Hematoma retroperitoneal |
| **8** | 28 | G6 P5 A1 | Infección urinaria | Parto | | Ruptura uterina |
| **9** | 37 | G3 P2 C1 | Diabetes tipo 2<br>Eclampsia | Cesárea sin TP | Eclampsia | Atonía uterina<br>Hematoma de pared |
| **10** | 28 | G2 P1 C1 | | Parto | | Atonía uterina<br>Laceración vaginal y perineal |

G: gestaciones; P: partos; C: cesáreas; A: abortos; TP: trabajo de parto; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

El tratamiento médico inicial incluyó: oxitocina en nueve pacientes y masaje uterino en siete. Además, se indicó carbetocina en tres pacientes y desmopresina en otras tres. En cinco pacientes se revisó la cavidad instrumentada.

En las diez pacientes, la indicación para la administración de rFVIIa fue: hemorragia obstétrica grave. En una paciente se aplicó el rFVIIa antes de la histerectomía obstétrica, en ocho se aplicó después de la histerectomía obstétrica y en una paciente no se requirió ésta. En nueve pacientes se hizo empaquetamiento pélvico y en cinco se efectuó, además, ligadura de arterias hipogástricas.

La disminución del sangrado evaluado visualmente, posterior a la administración de rFVIIa, fue evidente en ocho pacientes luego de la primera dosis y en las dos restantes después de la segunda dosis. La dosis promedio fue de 91 mcg/kg (límites 60-159 mcg/kg). La temperatura de las pacientes antes de administrar el rFVIIa fue, en promedio, de 36.5 °C y el pH de 7.3.

La cuantificación del sangrado promedio previo a la administración de rFVIIa fue de 5075 mL y posterior a la última dosis de rFVIIa de 928 mL. **Cuadro 2 y Figura 1**

En promedio, se administraron siete concentrados eritrocitarios antes de la administración de rFVIIa y tres después. El resto de hemoderivados trasfundidos, y sus promedios, se consignan en el **Cuadro 2** y **Figura 2**. Los parámetros hematológicos promedio, previos a la administración del rFVIIa y 24 horas posterior a ésta, se señalan en el **Cuadro 3** y **Figura 3.**


DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2312

**Cuadro 2.** Sangrado y hemoderivados promedio trasfundidos antes y después de la administración de rFVIIa

| Hemoderivados | Previo | Posterior | Reducción | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Eritrocitos | 7 | 3 | 57% | 0.006 |
| Plaquetas | 9 | 6 | 33% | 0.134 |
| Plasma | 5 | 3 | 40% | 0.302 |
| Crioprecipitados | 5 | 2 | 60% | 0.403 |
| Sangrado | 5075 | 928 | 82% | 0.000 |

Una paciente tuvo tromboembolia pulmonar confirmada por angiotomografía y su evolución fue satisfactoria.

La permanencia promedio en terapia intensiva fue de 9 días (límites 3 y 17 días) y en el hospital de 13 días (límites 5 y 21 días). Ninguna paciente falleció.

## DISCUSIÓN

El factor VII recombinante activado es una proteína dependiente de vitamina K, que promueve la coagulación mediante la vía extrínseca (factor tisular), activa los factores IX y X y la producción de trombina; además, participa en mecanismos de coagulación plaquetarios.[8] Gracias a estas características que permiten la activación directa de la cascada de coagulación ha podido indicarse como alternativa en escenarios de hemorragia masiva en pacientes sin hemofilia,[7,8] y en hemorragia obstétrica.[4,5]

En el control actual de la hemorragia obstétrica, el factor VII recombinante activado (rFVIIa) se indica cada vez con mayor frecuencia y ya se dispone de guías al respecto.[9,10,11] A pesar de




**Figura 1.** Sangrado antes y después de la administración de rFVIIa.

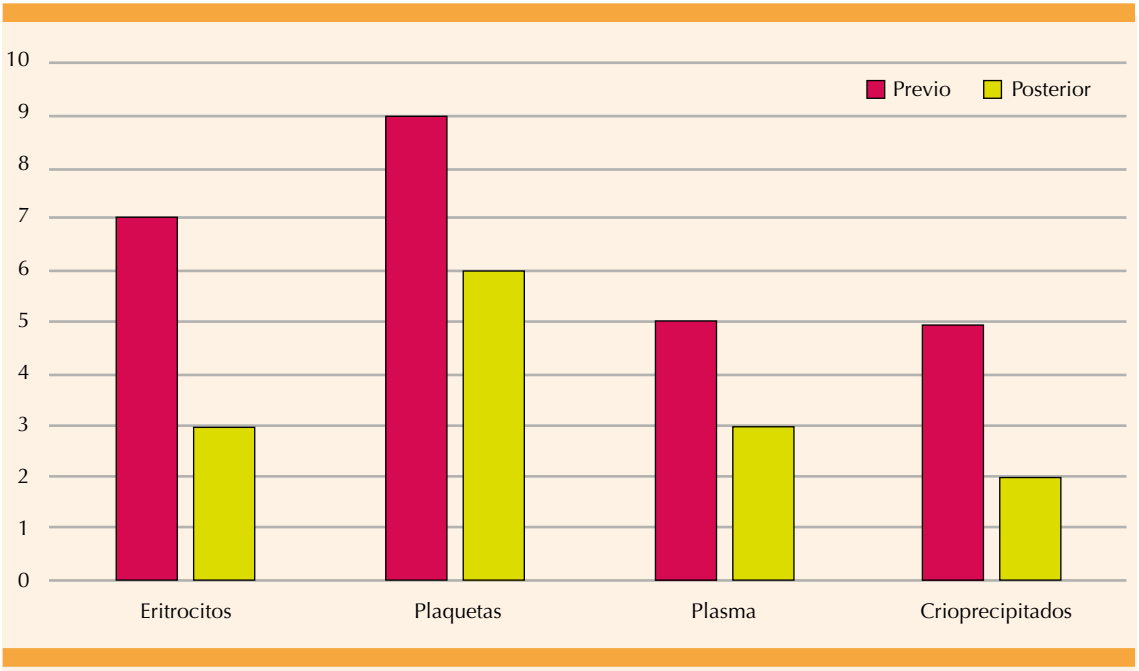



**Figura 2.** Promedio de hemoderivados trasfundidos antes y después de la administración de rFVIIa.

ello, persiste la controversia acerca del momento ideal para indicarlo.[11,12] En un ensayo clínico con asignación al azar se administró rFVIIa posterior a la falta de respuesta con uterotónicos y se logró reducir la necesidad de procedimientos hemostáticos.[13] También está descrita la aplicación tópica de rFVIIa durante la cirugía.[14]

Algunas de las consideraciones previas a la administración del factor VII recombinante activado a pacientes obstétricas incluyen: intento inicial de controlar la hemorragia mediante los tratamientos convencionales, reposición de líquidos y hemoderivados conforme a los lineamientos, corrección de factores que pueden interferir con la coagulación (hipotermia, acidosis, hematocrito, plaquetas, fibrinógeno, hipocalcemia) y revertir la anticoagulación si la hubiera.[11] Se recomienda una dosis en bolo de 90 mcg/kg en 3 a 5 minutos que puede repetirse si no hay respuesta y las condiciones lo permiten. En el seguimiento deben vigilarse los datos de

**Cuadro 3.** Parámetros hematológicos promedio antes y después de la administración de rFVIIa

| Parámetro | Previo | Posterior | Cambio | p |
|---|---|---|---|---|
| Hemoglobina (mg/dL) | 6.1 | 9.5 | + 56% | 0.000 |
| Plaquetas (miles) | 70 | 97 | + 39% | 0.175 |
| Fibrinógeno (mg/dL) | 172 | 473 | + 175% | 0.006 |
| Tiempo de protrombina (segundos) | 18 | 12 | - 33% | 0.057 |
| Tiempo parcial de tromboplastina (segundos) | 39 | 31 | - 21% | 0.929 |
| INR | 1.7 | 1.0 | - 41% | 0.097 |


DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2312

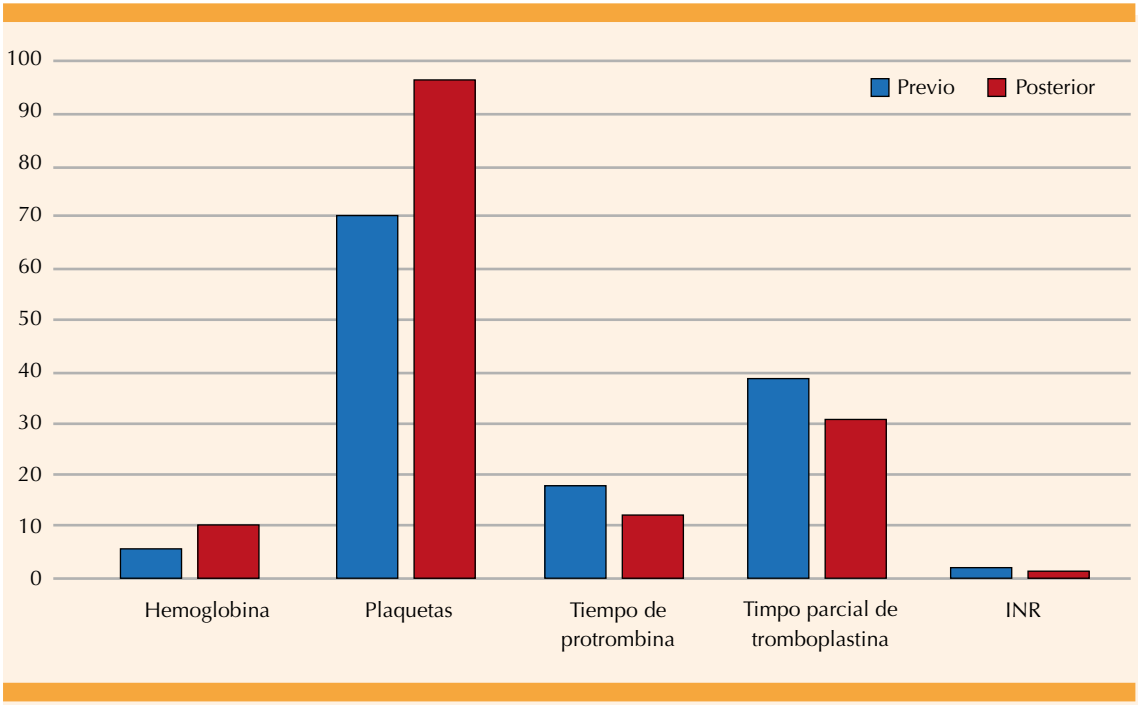



**Figura 3.** Promedio de los parámetros hematológicos antes y después de la administración de rFVIIa.

tromboembolismos y, de ser apropiado, trombo-profilaxis y ultrasonido Doppler.[9, 10]

El efecto de la indicación del factor VII recombinante activado en nuestras pacientes obstétricas mostró hemostasia favorable después de una dosis promedio de 91 mcg/kg, que en una paciente evitó la histerectomía pero generó una complicación tromboembólica. Estos hallazgos coinciden con las observaciones reportadas en los registros internacionales: el europeo con 113 pacientes,[12] el de Australia y Nueva Zelanda con 105 pacientes,[15] el Uni-Seven con 80 pacientes,[16] y el japonés con 69 pacientes.[17] Estos estudios encontraron que la indicación del factor VII recombinante activado en las causas comunes de hemorragia (atonía uterina, patología placentaria, laceraciones obstétricas) logra la hemostasia en 76 a 94%, con una dosis promedio de 81 a 106 mcg/kg y con una sola administración en 61 a 82% de los casos. Los eventos trombóticos reportados fueron cinco tromboembolismos pulmonares, tres trombosis venosas profundas, dos infartos agudos de miocardio, una trombosis ovárica y una trombosis yugular.

Algunas de las características que hacen del rF-VIIa un hemostático útil son: al ser sintético no trasmite infecciones, tiene fácil almacenamiento, es aceptado por los testigos de Jehová, tiene muy bajo riesgo de anafilaxia y no genera respuesta anamnésica.[7-11]

Por último, algunas de las limitaciones para su indicación son: el costo elevado (una dosis de adulto cuesta alrededor de 80,000 pesos mexicanos), la vida media corta, la efectividad limitada y sin parámetro objetivo de medición y el incremento en el riesgo de trombosis.[7-10]

## CONCLUSIONES

El factor VII recombinante activado, como recurso heroico en diez mujeres con hemorragia obstétrica grave, tuvo resultados favorables como hemostático: evitó la histerectomía en una de ellas. Se requiere la vigilancia de complicaciones trombóticas. Persiste la necesidad de evaluaciones y comparaciones con el resto de las opciones hemostáticas disponibles a fin de establecer un algoritmo basado en evidencia que permita ofrecer alternativas seguras y con menor morbilidad a largo plazo, que las que actualmente se utilizan.

## REFERENCIAS


1. Dirección General de Epidemiología, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Informe semanal de vigilancia epidemiológica: Información relevante muertes maternas. Semana epidemiológica 52. SINAVE. México, 2018. Fecha de consulta: 12/04/2018. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/284460/MMAT_2017_SE52.pdf
2. Secretaría de Salud. Prevención y manejo de la hemorragia posparto en el primer, segundo y tercer niveles de atención. CENETEC. México, 2018. Fecha de consulta: 12/04/2018. Disponible en: http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1489
3. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el manejo de la hemorragia posparto. Suiza, 2014. Fecha de consulta: 12/04/2018. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/141472/9789243548500_spa.pdf;jsessionid=86EE216661C831D5AA8E4C488C06D5EE?sequence=1
4. Franchini M, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. Clin Obstet Gynecol 2010; 53(1): 219-27. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181cc4378
5. Moscardó F, et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. Br J Haematol 2001; 113: 174-6. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02878.x
6. Kenet G, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999; 354:1879.
7. Hardy JF, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in nonhemophiliac patients: a review of 17 randomized controlled trials. Ann Thorac Surg 2008; 86 (3): 1038-48. https://doi.org/10.1002/9781444319583.ch23
8. Novo Nordisk. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa [recombinant] room temperature stable) prescribing information. Version: 20140702-V13. EEUU, 2014. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/.../ucm056954.pdf
9. Duffy MR. Guidelines for use of recombinant factor VIIa in life-threatening post-partum haemorrhage. Int J Obstet Anesth 2007; 16(3): 299-300. https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2007.02.008
10. Welsh A, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008; 48(1): 12-6. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00823.x
11. Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. Curr Opin Anaesthesiol 2012; 25(3): 309-14. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283532007
12. Alfirevic Z, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. Obstet Gynecol 2007; 110(6): 1270-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000288515.48066.99
13. Lavigne-Lissalde G, et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. J Thromb Haemost 2015; 13(4): 520-9. https://doi.org/10.1111/jth.12844
14. Schjoldager BTBG, et al. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. Am J Obstet Gynecol 2017; 216(6): 608.e1-608.e5. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.024
15. Wong-Phillips LE, et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Anesth Analg 2009; 109(6): 1908-15. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c039e6
16. Blatný J, et al. Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry. Int J Obstet Anesth 2011; 20(4): 367-8. https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.07.008
17. Murakami M, et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 2015; 41(8): 1161-8. https://doi.org/10.1111/jog.12712



DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2312