

# **ULACIT**

**Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología**

**Facultad de Odontología**

**Aplicación de NovoSeven RT® (recombinante de FVIIa estable a temperatura ambiente) en pacientes con hemofilia tipo A o B, deficiencia congénita del factor 7 (FVII) de la coagulación o trombastenia de Glanzmann y Naegeli.**

**Autor: José Ángel Pineda Aráuz**

**Tutor: Dr. Pedro Hernández Pérez**

**Costa Rica**

**Diciembre 2008**

**Aplicación de NovoSeven RT® (recombinante de FVIIa estable a temperatura ambiente) en pacientes con hemofilia tipo A o B, deficiencia congénita del factor 7 (FVII) de la coagulación o trombastenia de Glanzmann y Naegeli.**

**Resumen:** El conocimiento de las diversas patologías hemorrágicas es imprescindible, ya que, el profesional de la odontología, activa el proceso hemostático en sus pacientes y puede llegar a descubrir alteraciones de este, durante los procedimientos odontológicos quirúrgicos. Además, debe familiarizarse con el manejo de estos trastornos, que requieren del trabajo en equipo multidisciplinario, con el fin de brindar al paciente la mejor atención y minimizar las complicaciones propias de su condición. El profesional en odontología debe mantenerse actualizado en lo que se refiere a medicamentos de vanguardia para el tratamiento de dichos pacientes, tal es el caso del medicamento NovoSeven RT® (recombinante de FVIIa estable a temperatura ambiente).

**Palabras clave:** Coagulación, hemorragia, hemofilia, NovoSeven RT®.

**Abstract:** Knowledge about several bleeding disorders is paramount, given the fact that the dentistry professional activates the haemostatic process on his/hers patients and it could lead to the discovery of alterations of that process, during dentistry processes of a surgical nature. Aside from becoming familiar with the proper handling of this disorders, which require interdisciplinary team work to provide the patient the best treatment possible, and to minimize complications that may arise from his/hers condition. The dentistry professional must be up to date when it comes to vanguard medication to treat such patients, so is the case of NovoSeven RT® (FVIIa recombinant room temperature stable).

**Key words:** Coagulation, hemorrhage, hemophilia, NovoSeven RT®.

## **NOVOSEVEN RT®**

NovoSeven 1,2 mg (60 KUI) polvo y disolvente para solución inyectable.

### **Composición**

Eptacog alfa (activado) 1,2 -2.4 -4.8 mg/vial, eptacog alfa (activado) es factor de coagulación VIIa recombinante, producido por Ingeniería Genética a partir de células de riñón de crías de hámster (células BHK). Después de la reconstitución 1 ml de la solución contiene 0,6 mg de eptacog alfa (activado).

### **Forma farmacéutica y precio.**

En forma de polvo y disolvente para solución inyectable; \$1.05/mcg. (Jefferson, 2008).

### **NovoSeven® RT es aprobado para:**

- El tratamiento de episodios hemorrágicos presentes en la hemofilia A o B, pacientes con inhibidores de Factor VIII o IX, y en pacientes con hemofilia adquirida.
- Prevención de hemorragia en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos en pacientes con hemofilia A o B, con inhibidores de Factor VIII o IX, y con hemofilia adquirida.
- Tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con deficiencia congénita del Factor VII.
- Prevención de hemorragia en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos en pacientes con deficiencia congénita del Factor VII.

### **Contraindicaciones**

La hipersensibilidad conocida al principio activo, los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas.

## **Posología**

- **Hemofilia A o B con inhibidores**

Administrarse cuanto antes después de un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 microgramos por kg de peso corporal, administrada como inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial, puede ser necesario administrar inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones depende de la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

### **Dosis en niños**

La experiencia clínica actual no describe diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos; el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas similares a las de adultos.

### **Deficiencia de Factor VII. Dosis, rango de dosificación e intervalo de dosificación**

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias, en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15-30  $\mu\text{g}$  por kg de peso corporal, administrada cada 4-6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y la frecuencia de inyección deben adaptarse individualmente a cada persona.

### **Trombastenia de Glanzmann y Naegeli. Dosis, rango de dosificación e intervalo de dosificación**

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos, en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90  $\mu\text{g}$  (rango 80-120  $\mu\text{g}$ ) por kg de peso corporal, administrada a intervalos de 2 horas (1,5-2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso, pues puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua. Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son la primera línea de tratamiento en la trombastenia de Glanzmann y Naegeli.

## **Administración**

- Reconstituir el preparado, según se indica más adelante y administrar como una inyección en bolo intravenoso a lo largo de 2-5 minutos.
- No se debe mezclar NovoSeven RT® con soluciones para perfusión, ni administrarlo en un goteo.

\*La información anterior (traducida por el autor) se obtuvo del panfleto inserto en la caja del medicamento NOVOSEVEN RT®, el cual se puede encontrar en <http://www.fda.gov/Cber/label/novosevenrtLB.pdf>

## **Descripción de caso clínico.**

Andrew Asimos, MD

- Director del Pabellón de Cuidados de Accidentes Cerebro vasculares de Emergencia del Instituto de Neurociencia y Columna Vertebral. Centro Médico de las Carolinas, Charlotte, Carolina del Norte.
- Profesor adjunto asociado, Departamento de Medicina de Emergencia, Universidad de Carolina del Norte, Escuela de Medicina en Chapel Hill.
- Miembro del panel de consultores de Novo Nordisk® y miembro investigador en las pruebas clínicas fase 3a de NovoSeven RT®.

### **“Tratando la hemorragia del Sistema Nervioso Central en el paciente anti-coagulado (Coumadin –Warfarina sódica)”**

\*Se discutirá el uso no descrito en las indicaciones intrínsecas del rFVIIa (NovoSeven RT®)

## **Historia Clínica.**

- Paciente masculino de 66 años de edad, con episodio agudo de afasia y debilidad del lado derecho mientras comía en su casa.
- Presenta cefalea, lo que lleva a considerar la hemorragia (solo 15% de los pacientes de paro isquémico presentan cefalea).

- Presión sanguínea elevada, la cual sabemos que es más común en la hemorragia intracerebral.
- Hiperglicémico, con GCS (Escala de Coma Glasgow, siglas en inglés) de 14.

“En Neurología o en diferentes campos de la Medicina LA ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS, Glasgow Coma Scale) es una escala que se usa para proveer un pronóstico, establecer ciertas medidas terapéuticas y además medir / valorar el nivel de conciencia de un paciente. Originalmente está diseñada para valorar o ser utilizada en un paciente con traumatismo craneoencefálico, pero es aplicable en otros casos. Los valores de los tres indicadores se suman y dan el resultado en la escala de Glasgow. El nivel normal es 15 (4 + 5 + 6) que corresponde a un individuo sano. El valor mínimo es 3 (1 + 1 + 1). La puntuación obtenida es empleada para determinar el estado clínico del paciente, pronóstico, indicaciones terapéuticas y realizar un seguimiento del estado neurológico. Cuando se emplea en un paciente con trauma craneoencefálico (TCE) se puede clasificar como:

**TCE Leve.... 14-15 puntos**

**TCE Moderado... 9-13 puntos**

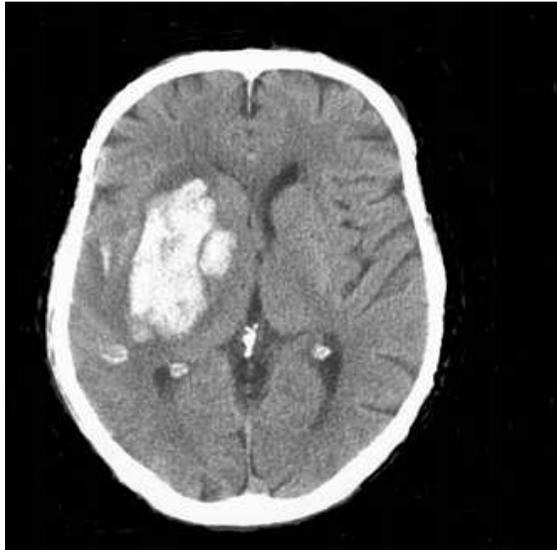
**TCE Severo.... 8 puntos o menos (requiere intubación)”**

[http://es.wikipedia.org/wiki/Escala\\_Glasgow](http://es.wikipedia.org/wiki/Escala_Glasgow)

#### **Examen físico, signos vitales.**

- Presión sanguínea 224/124.
- Somnoliento, ronquido leve.
- Pulmones sin estridor.
- Mirada extraviada izquierda. Debilidad del lado derecho.
- Afasia expresiva.

Todos estos signos indican que existe alguna complicación con el hemisferio izquierdo.



### **Hemorragia intracraneal relacionada con el anticoagulante oral.**

Factores que predisponen mal pronóstico en hemorragia intracraneal incluyen volumen del hematoma y nivel de conciencia disminuido. El uso de anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal entre 7 y 10 veces. El riesgo aumenta 10 veces, si el paciente sobrepasa los 50 años de edad. El riesgo aumenta dramáticamente, si el TP es mayor a 4.0. El riesgo de hemorragia es mucho mayor al inicio del tratamiento. La progresión de la hemorragia es más frecuente y protruida, hematomas más grandes, la mortalidad se correlaciona con el tamaño de los hematomas.

Los factores de riesgo más importantes son la edad avanzada, hipertensión, intensidad de la anti coagulación, angiopatía cerebral amiloidea, que es una afección neurológica en donde la proteína amiloidea se acumula en las paredes de las arterias cerebrales. La warfarina actúa reduciendo la actividad de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X).

Las directrices para el manejo de estos pacientes son medir el TP, establecer la extensión de la elevación del TP; determinar si se necesita intervención quirúrgica neurológica inmediata; administrar Vitamina K, ordenar remplazo del FVII de la coagulación (NovoSeven RT®).

## **Procedimiento.**

- Administrar 10mg de vitamina K (preferiblemente IV); la reversión de la anti-coagulación adecuada se puede alcanzar en 2-6 horas y hasta 24. Se han reportado algunos casos aislados de reacciones anafilácticas al administrar vitamina K IV. La administración de la vitamina es esencial para evitar efecto de rebote en el paciente.
- Reemplazo de factor de la coagulación con concentrado de complejo de protrombina o recombinante de FVIIa estable a temperatura ambiente (NovoSeven RT®). En este caso, se escoge el recombinante de FVIIa, se aplican 40-60mcg/kg, usualmente 3-4mg en total.
- El recombinante de FVIIa trabaja de forma muy rápida, la hemostasia ocurre casi inmediatamente y frente al examen clínico. No obstante el costo del medicamento es muy elevado; en este caso específico el promedio de 3-4g, le cuesta a la farmacia del hospital en cuestión, alrededor de \$2,500-\$3,500.
- El uso de NovoSeven RT® se ha asociado con eventos tromboembólicos leves en el 7% de situaciones en que fue utilizado.
- Al paciente se le trató la hipertensión arterial con labetalol.
- TP = 5.6
- Se le administró vitamina K.
- El paciente se internó en el pabellón de cuidados intensivos de Neurocirugía.

La hemorragia aumentó levemente de acuerdo con el TAC (Tomografía Axial Computarizada) con una pequeña extensión intraventricular. La condición clínica del paciente mejoró gradualmente. Se dio de alta para rehabilitación 10 días después del internamiento.

[www.ferne.org/CME/pdf/ferne\\_acep\\_2005\\_ich\\_asimos\\_anticoag\\_notes\\_final\\_0107.pdf](http://www.ferne.org/CME/pdf/ferne_acep_2005_ich_asimos_anticoag_notes_final_0107.pdf)

## **Conclusiones y Recomendaciones**

El conocimiento de las diversas patologías hemorrágicas es imprescindible, por que el profesional de la odontología, en todo momento, activa el proceso hemostático en sus pacientes y puede llegar a descubrir alteraciones de este durante los procedimientos odontológicos quirúrgicos. Asimismo, debe familiarizarse con el manejo de estos trastornos requeridos por el trabajo en equipo multidisciplinario, con el fin de brindar al paciente la mejor atención y minimizar las complicaciones propias de su condición.

El odontólogo, en su práctica diaria, activa una serie de mecanismos fisiológicos como son la hemostasia primaria (donde interviene la vasoconstricción y las plaquetas), y la hemostasia secundaria (activación de los factores de la coagulación presentes en el plasma), cuyo fin es prevenir la pérdida de sangre; luego, la activación del sistema fibrinolítico, que degrada el coágulo de sangre para restituir nuevamente el flujo sanguíneo.

La pérdida de sangre produce un estado de alerta, tanto para el paciente como para el profesional, y puede provocar la muerte si no se corrige a tiempo; por esta razón, los Odontólogos Generales y Especialistas, al realizar procedimientos quirúrgicos pueden provocar urgencias importantes; es por ello, que deben conocer perfectamente estos mecanismos fisiológicos, así como el manejo odontológico de las enfermedades hemorrágicas más comunes y del paciente con terapia anticoagulante o que presenta patologías de la coagulación, para evitar emergencias que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, el odontólogo debe tener conocimientos básicos, para tratar a pacientes con alteraciones de la hemostasia, ya sea primaria o secundaria. Principalmente, debe realizar una correcta historia clínica, para así diferenciar si se trata de una alteración de tipo hereditaria o adquirida, y así, poder realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad y un plan de tratamiento adecuado. El odontólogo debe conocer los procedimientos simples para el control de la hemorragia, como son el uso de esponja de gelatina, la celulosa-oxidasa, el ácido tranexámico y los apósitos de colágeno, entre otros. Debemos valorar, en el manejo de estos pacientes, las

medidas preventivas y locales, junto con el tratamiento específico para cada trastorno de la hemostasia. Es importante que hagamos participativo al paciente en su tratamiento, explicándole que con un cuidado dental apropiado y medidas profilácticas, la intervención del odontólogo será menor, reduciendo el riesgo de posibles complicaciones hemorrágicas. Antes de realizar cualquier tratamiento es recomendable realizar una interconsulta con el hematólogo que trata al paciente.

No debemos dejar de considerar la realidad del sistema de salud nacional, además de lo reciente del medicamento (apenas aprobado oficialmente el 13 de Mayo de 2008), en lo que concierne al costo de adquisición, el cual es muy elevado (\$2.500-3.000 para la dosificación en un paciente promedio de 70-80kg). En sistemas médicos de países desarrollados como el de EE.UU y países europeos, específicamente los escandinavos, la accesibilidad y la utilización de este medicamento no resulta tan utópica, debido a que, en dados casos, el seguro médico con el que el paciente cuenta hipotéticamente va a costear el gasto de la medicina parcial o totalmente. El trabajo desarrollado pretende fungir como herramienta de información y consulta acerca de la existencia de esta alternativa de tratamiento para los pacientes que se vean afectados por estas coagulopatías y al mismo tiempo, hacer hincapié en la existencia de ellas, ya que aunque su prevalencia sea tan baja no estamos exentos de que, en determinado momento, debamos atender en nuestra consulta un paciente que padezca alguna de las enfermedades citadas anteriormente.

## Referencias.

Ramiro, M, et al. (2002). El Internista, medicina interna para internistas. (1271-1283). México D.F.: McGraw Hill.

Beers, M, et al. (2003). Nuevo Manual Merck de información médica general. (1197). Madrid: Océano.

Benito, M, et al. (2003). Manejo Odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante. Recuperado el 13 de Noviembre de 2008, de [http://www.actaodontologica.com/ediciones/2004/2/pacientes\\_enfermedades\\_hemorragicas\\_terapia\\_anticoagulante.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2004/2/pacientes_enfermedades_hemorragicas_terapia_anticoagulante.asp)

Asimos, A. (2005). Treating CNS Hemorrhage in the Anticoagulated Patient. Recuperado el 18 de Noviembre de 2008 de [www.ferne.org/CME/pdf/ferne\\_acep\\_2005\\_ich\\_asimos\\_anticoag\\_notes\\_final\\_0107.pdf](http://www.ferne.org/CME/pdf/ferne_acep_2005_ich_asimos_anticoag_notes_final_0107.pdf)

Lusher, S, et al. (2008). NovoSeven® RT Provides Rapid Efficacy. Recuperado el 28 de Octubre de 2008, de <http://www.novomedlink.com/products/novoseven-rt/efficacy.aspx>

Novo Nordisk®. (2008). Package insert. Recuperado el 28 de Octubre de 2008, de <http://www.fda.gov/Cber/label/novosevenrtLB.pdf>

Ali, Z, et al. (2008). Glanzmann Thrombasthenia. Recuperado el 11 de Noviembre de 2008, de <http://www.emedicine.com/MED/topic872.htm>

Israels, S. (2007). Factor VII Deficiency. Recuperado el 11 de Noviembre de 2008, de <http://www.emedicine.com/ped/TOPIC3041.HTM>

Jefferson, E. (2008). Hemophilia Factor Pricing. Recuperado el 27 de Noviembre de 2008, de

<http://www.azahcccs.gov/RatesCodes/FFS/Hemophilia/HemophiliaPricing07080908.aspx>

Sitios web de interés:

<http://www.novosevenrt.com/>

<http://www.novosevenrt.com/swf/novoseven-rt-reconstitution.html>

<http://www.novosevenrt.com/hemophilia-with-inhibitors/bleeds/index.aspx>

<http://www.novosevenrt.com/novoseven-rt-difference/about-novoseven-rt.aspx>

<http://www.fda.gov/Cber/label/novosevenrtLB.pdf>

[http://www.ferne.org/lectures/ema\\_2007/sloan\\_ema\\_2007\\_hemophilia\\_rbd\\_092307\\_final.pps](http://www.ferne.org/lectures/ema_2007/sloan_ema_2007_hemophilia_rbd_092307_final.pps)

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852004000500005&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852004000500005&script=sci_arttext)