

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **18**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Febrero **2004**
January-February

Artículo:




Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave

Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Pedro Salmerón Nájera,† Dr. Roberto Carvajal Ramos,†
Dr. Vladimir Contreras Domínguez,† Dr. César Hernández Aguilar†

RESUMEN

El modelo actualmente aceptado de la coagulación se divide en dos vías e incorpora una serie de pasos humorales secuenciales que condicionan la producción de trombina. El modelo celular rompe el paradigma anterior y establece que el complejo factor tisular-factor VII activado (FT-FVIIa) en estrecha interacción con la superficie plaquetaria activa a los diferentes factores de coagulación para la generación de trombina. Se caracteriza por la secuencia iniciación, amplificación, propagación.

En base al modelo celular se introdujo en la clínica el empleo del factor VII recombinante activado (rFVIIa). El cual induce hemostasia activando a la plaqueta y a los diferentes factores de la coagulación en la superficie de ésta. Inicialmente su indicación era para enfermos hemofílicos con inhibidores. En la actualidad su empleo se ha extendido a niños y adultos críticamente enfermos con hemorragia microvascular y sangrado incoercible como el que se presenta en trauma, trasplante de hígado, cirugía cardiopulmonar, insuficiencia renal y hepática, neurocirugía, intoxicación por anticoagulantes orales y disfunción plaquetaria.

Palabras clave: Modelo celular de la coagulación, hemorragia, factor VII recombinante activado, factor tisular, plaquetas.

SUMMARY

The traditional model of coagulation includes two pathways with sequential humoral activation that result in the generation of thrombin. The cellular model establishes that the complex tissue factor – activated factor VII (FT-FVIIa), in a close relation with the surface of the platelet, activates the rest of the coagulation factors to generate thrombin. The sequence initiation, amplification and propagation are characteristics of this model.

The use of the recombinant activated factor VII (rFVIIa) is sustained in the cellular model activation of coagulation. In this model the haemostasia is induced by the activated platelet and the coagulation factors in its surface. The primary indication for rFVIIa was hemophilia with inhibitors; it has recently been also used in critically children and adults with microvascular hemorrhage and uncontrollable bleeding as in trauma patients, liver transplantation, cardiopulmonary surgery, renal and hepatic failure, neurosurgery, intoxication with oral anticoagulants and platelet dysfunction.

Key words: Cellular model of coagulation, hemorrhage, recombinant activated factor VII, tissue factor, platelets.

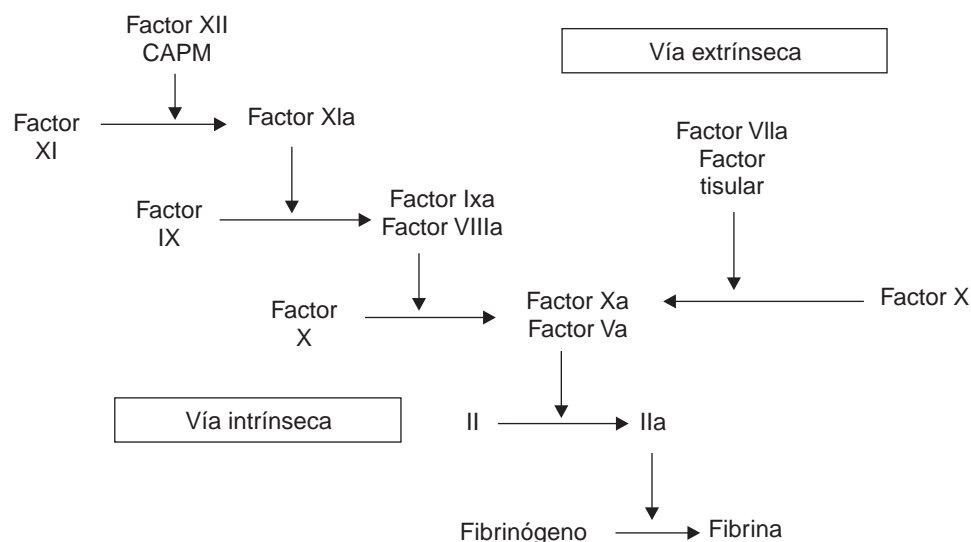
En la década de los 60 se propuso un modelo de coagulación que incorporaba una serie de factores solu-

bles que en pasos secuenciales se activaban uno a otro y finalmente desencadenaban la generación de trombina. En este modelo las vías de coagulación se dividieron en sistemas "extrínseco e "intrínseco". De acuerdo a éste, ambas vías activaban al factor X (FX) el cual junto con su cofactor, el factor Va (FVa), convertían la protrombina en trombina, la cual generaba fibrina a partir de fibrinógeno¹ (figura 1).

El modelo de coagulación aceptado hasta el momento está diseñado entre otras razones para

* Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Jefe del Departamento Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX).

† Residentes de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX).



CAPM: Cininógeno de alto peso molecular.

Figura 1. Vía clásica de la coagulación.

explicar el fundamento y aplicación de las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina activada (aTTP), que corresponden a las vías extrínseca e intrínseca respectivamente. Sin embargo, si se analiza en base a los conocimientos actuales este modelo es inadecuado para explicar la hemostasia *in vivo* y es inconsistente con estudios clínicos y experimentales.²

Si realmente existen vías separadas de la coagulación *in vivo*, ¿por qué la activación del FX por la vía extrínseca no compensa para una falta del factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) en hemofílicos? De hecho, la activación de la hemostasia por una vía intrínseca *in vivo* es cuestionable, dado que la deficiencia del FXII, cininógeno de alto peso molecular (CAPM), o precalicreína (PC) no producen tendencia a sangrado clínico. Está bien demostrado que algunos componentes de la vía intrínseca, como el FVIII y FIX son esenciales para la hemostasia ya que su deficiencia produce hemofilia. Las deficiencias del FX, FV y FVII, se asocian a síndromes hemorrágicos graves. En contraste la deficiencia del FXI es mucho menos predecible para causar diátesis hemorrágica. Por lo tanto se concluye que el modelo tradicional de la coagulación que la separa en intrínseca y extrínseca, no funciona del todo como se había venido aplicando desde que se introdujo en la práctica clínica.³⁻⁵

Por lo anterior se han buscado modelos alternos que expliquen la coagulación y que se han basado fundamentalmente en el complejo factor VIIa-factor tisular (FVIIa-FT), el cual se activa en el sitio

donde existe daño tisular y/o endotelial. El complejo FVIIa-FT actúa sobre superficies celulares y activa a diferentes factores como el V (FV) y el IX (FIX) lo que inicia el proceso de la coagulación.⁶⁻⁹

El modelo humoral de la coagulación postula que las proteínas solubles dirigen y controlan el proceso y que las superficies celulares únicamente proveen los residuos de fosfatidilserina a los cuales los complejos procoagulantes son unidos. El modelo celular rompe el paradigma anterior y establece que la coagulación es regulada por la interacción del complejo FVIIa-FT y las propiedades de la superficie celular y no por dos vías humorales distintas. En éste, se enfatiza el papel que tienen los receptores específicos para factores de coagulación, sobre todo en la plaqueta y en la célula endotelial las cuales tienen un contenido similar de fosfatidilserina.¹⁰⁻¹²

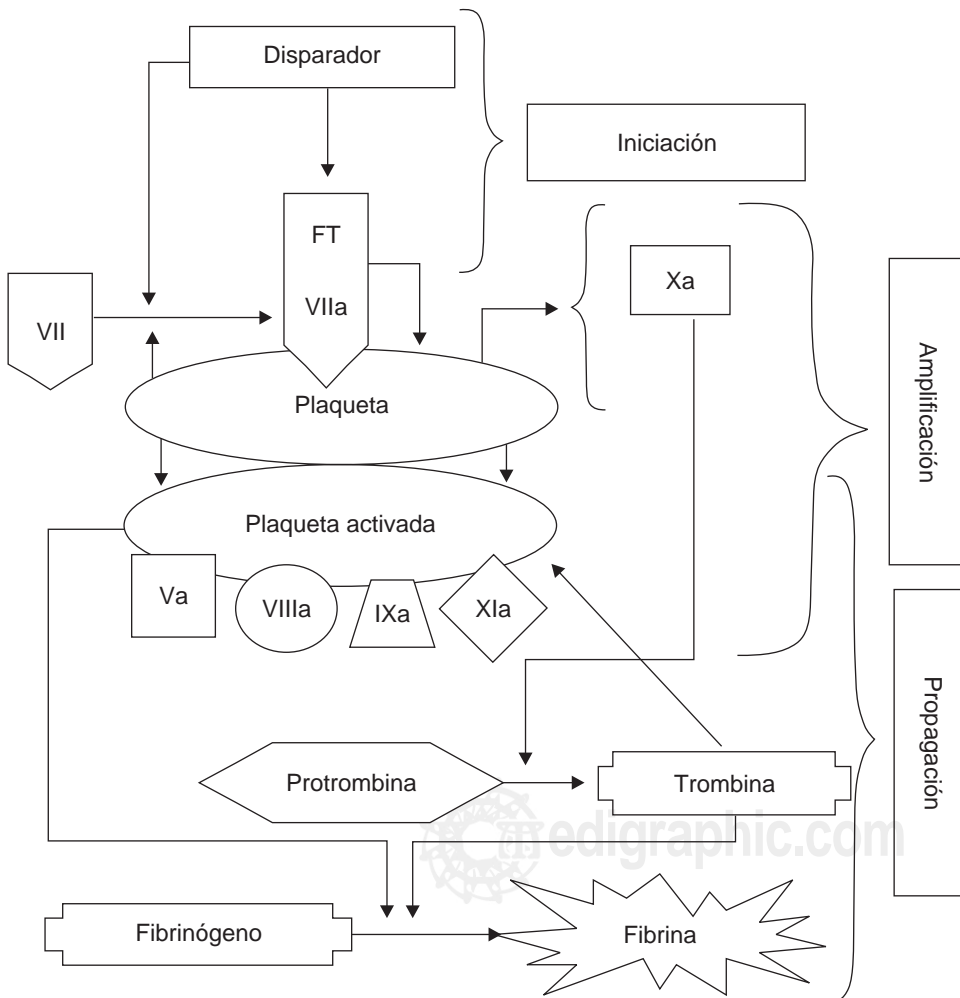
De acuerdo a esta teoría la coagulación es un proceso que ocurre en tres fases que se superponen una a otra y que son:¹³⁻¹⁹

- 1). Iniciación: En ésta el estímulo procoagulante induce la expresión del factor tisular, el cual activa al factor VII. El factor tisular en condiciones fisiológicas se localiza en las células endoteliales y no está expuesto al flujo sanguíneo, posterior a la lesión endotelial de diversa etiología se expone a la sangre y rápidamente se une al FVIIa. El complejo superficie celular/ FVIIa-FT inicia la generación de trombina a través de la activación del FX. La trombina generada a su vez inicia la amplificación de la coagulación activando a los factores V, VIII y XI.

- 2).Amplificación: Durante esta fase y secundario al efecto de la trombina, las plaquetas se activan y expresan en su superficie fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilserina, los cuales sirven como templete para la activación del FX y mayor síntesis de trombina. En esta fase la plaqueta es fundamental como moduladora y amplificadora de la coagulación. Esta fase puede verse bloqueada por la presencia de inhibidores plasmáticos de proteasa, los cuales impiden el movimiento del FXa de la fase fluida a la superficie plaquetaria el cual es el paso clave para activar la propagación.
- 3).Propagación: En esta fase los factores activados junto con sus cofactores a nivel de la superficie plaquetaria amplifican de manera exponencial la generación de trombina que resulta en activación de fibrinógeno y polimerización de la fibrina.

Durante ésta, además de los factores de la coagulación, se requieren inhibidores de fibrinólisis y estabilizadores de fibrina para formar un coágulo más resistente y duradero, de lo contrario el coágulo es poroso, frágil y se lisa fácilmente por acción enzimática. El inhibidor fibrinolítico dependiente de trombina es fundamental en esta fase y requiere para su activación de concentraciones elevadas de trombina. De esta manera se integra una asa de autorregulación con la interacción de: FVIIa-FT, plaqueta, trombina, fibrina e inhibidor fibrinolítico dependiente de trombina que se compartamentaliza y limita en las áreas de lesión tisular/endotelial para producir hemostasia (*figura 2*).

En las fases descritas previamente los inhibidores plasmáticos de proteasas tienden a inhibir la



FT: Factor tisular.

Figura 2. Modelo celular de la coagulación.

respuesta procoagulante y limitar las reacciones en las superficies celulares, lo cual mantiene el equilibrio procoagulante- anticoagulante.²⁰

APLICACIÓN CLÍNICA

De acuerdo a la teoría celular de la coagulación la generación de trombina es dependiente de la interacción del complejo FVIIa-FT con la superficie plaquetaria. Esto explica el porqué los enfermos con defectos plaquetarios como la trombostenia de Glanzmann (deficiencia del receptor GPIIb/GPIIIa) y el síndrome de Bernard-Soulier's (deficiencia del receptor GPIb) cursan con generación deficiente de trombina y consumo anormal de protrombina y la observación desde los años 60 que en pacientes con hemofilia, la infusión de FVIIa genera trombina y hemostasia en la ausencia de FVIII, FIX y FXI.²¹⁻²⁴

La hemorragia no controlable es una de las principales causas de mortalidad perioperatoria y postoperatoria en las unidades de terapia intensiva, principalmente en enfermos con trauma, machacamiento tisular, cirugía (ortopédica, trasplante hepático, neurocirugía y cirugía cardiaca), sepsis, síndrome de transfusión masiva y en aquellos que requieren grandes cantidades de cristaloides y coloides durante la reanimación, entidades que tienen como común denominador sangrado microvascular que se caracteriza fisiopatológicamente por una deficiente producción de trombina secundaria a disminución en los niveles de FV, FVII, FIX, FXI, fibrinógeno y plaquetas que resulta en la formación de un coágulo friable y muy sensible al efecto de la fibrinólisis.²⁵⁻²⁸

En base a la teoría celular de la coagulación se ha empleado el FVII recombinante activado (rFVIIa) para el manejo de entidades clínicas que condicionan sangrado microvascular en el paciente grave. El rFVIIa es un análogo sintético del factor VII plasmático con una estructura y actividad similar. Se obtiene por ingeniería genética. Se desarrolló en los años 80 en Dinamarca. Fue aprobado para su uso clínico en Europa en 1996 y la FDA lo autorizó en 1999.²⁹

Inicialmente se utilizó para el manejo de pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores VIII y IX y en enfermos deficientes de FVII. A partir de la década de los 90 se amplió su uso para el manejo de otras coagulopatías, como la secundaria a anticoagulantes orales, enfermedades plaquetarias congénitas como la trombostenia de Glanzmann, el síndrome de Bernard Soulier y el pseudo Von Willebrand, y

para procedimientos quirúrgicos que cursaran con hemorragia grave como: trasplante hepático, cirugía ortopédica y de trauma, neurocirugía, cirugías electivas en pacientes con nefropatía y hepatopatía, choque hemorrágico y cirugía cardiaca.^{30,31}

La farmacocinética y seguridad del rFVIIa se ha evaluado en pacientes adultos y pediátricos con diferentes enfermedades (hemofilia, deficiencia de FVII, cirrosis e insuficiencia renal) y en voluntarios sanos. El inicio de su acción es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos. Su vida media en adultos es de 2.4 a 3.2 horas y en niños de 1.3 horas. Excepto en pacientes con deficiencia de FVII no se ha reportado la producción de anticuerpos.³¹

En relación a su dosificación y modo de empleo se han publicado diferentes dosis y esquemas de infusión (en bolos o continua) que dependerán de la enfermedad de base, la gravedad de la hemorragia, el peso y la edad del enfermo:

1. En un estudio multicéntrico en enfermos hemofílicos no se encontró diferencia entre dosis de 35 y 70 mg/kg, sin embargo en otro estudio randomizado se observó que la dosis de 90 mg/kg fue más efectiva en su efecto hemostático que la dosis de 35 mg/kg.³²
2. En un estudio de rango de dosis en voluntarios normales a los que se les administró acenocumarina se dieron dosis en incremento de 5 a 320 mg/kg de rFVIIa. En este trabajo se demostró que las dosis pequeñas corregían el TP y el INR de manera satisfactoria por cortos periodos de tiempo (2 a 4 horas) mientras que dosis mayores mantenían la corrección por más horas. Este mismo patrón de respuesta se observó en pacientes intoxicados con anticoagulantes orales.^{33,34}
3. En enfermos cirróticos con hipertensión portal, insuficiencia hepática y hemorragia activa se han empleado dosis en bolo de 80 a 100 mg/kg con buenos resultados.^{35,36}
4. En testigos de Jehova con hemorragia microvascular posterior a cirugía cardiaca dosis de 50 mg/kg han dado buenos resultados para el control de ésta.³⁷
5. En pacientes con insuficiencia renal y diátesis hemorrágica, monodosis de 90 mg/kg han sido efectivas en el control del sangrado.³⁸
6. Existen reportes de pacientes adultos con hemorragia incoercible y refractaria a todo tipo de tratamiento (concentrados eritrocitarios, plas-

ma, plaquetas, crioprecipitados, aprotinina, etc), secundaria a trauma asociada a acidosis e hipotermia y pancreatitis, que responden a bolos de 120 mg/kg.³⁹⁻⁴²

7. En enfermos sometidos a trasplante hepático el rFVIIa a dosis de 80 mg/kg previo a la cirugía mejora los tiempos de coagulación, la velocidad de formación y firmeza del coágulo y la función plaquetaria medida por tromboelastograma, lo que se traduce en menor pérdida sanguínea.⁴³
8. En enfermos neuroquirúrgicos que presentan sangrado incoercible transoperatorio monodoso de 40 a 90 mg/kg han resultado en hemostasia clínica a los pocos minutos de su aplicación.⁴⁴
9. En recién nacidos pretérmino con problemas de coagulación y en cirugía pediátrica que cursa con hemorragia el rFVIIa tiene un buen margen de seguridad y excelentes resultados hemostáticos a dosis de 80 a 100 mg/kg. Existen 2 reportes de pacientes pediátricos no hemofílicos con hemorragia incoercible y refractaria al tratamiento que respondieron de manera satisfactoria al empleo de dosis elevadas de 200 mg/kg de rFVIIa. Por su vida media más corta en pacientes pediátricos se recomienda el empleo de bolos repetidos (cada 4 a 6 horas) o infusión continua.⁴⁵⁻⁴⁹
10. La infusión continua del rFVIIa está indicada en aquellos enfermos que requieren más de 2 dosis para el control de la hemorragia. Como en casos de trauma con machacamiento tisular y hemorragia grave o en aquellos enfermos en los que exista una pobre expresión del FT.⁵⁰

En las diferentes publicaciones revisadas la dosis del rFVIIa va de 40 hasta 300 mg/kg, pero la recomendada por la FDA en el paciente grave con hemorragia microvascular es de 80 a 100 mg/kg en bolo, con una segunda dosis a los 20 minutos en caso de no haber obtenido un control hemostático satisfactorio. Cuando se decide por la infusión continua debe de iniciarse con un bolo de impregnación de 90 a 120 mg/kg seguido por una infusión de 16 a 50 mg/kg/hora. El tiempo de la infusión dependerá de la evolución clínica del enfermo. En pacientes hemofílicos que van a ser sometidos a cirugía el rFVIIa se recomienda a dosis de 80 a 200 mg/kg 1 hora antes de la cirugía repitiendo la dosis 2 horas después.^{51,52}

El rFVIIa tiene un amplio margen de seguridad. Las complicaciones reportadas son de tipo trombotico. Después del empleo de 180,000 dosis de

rFVIIa en 5,552 pacientes se han reportado las siguientes complicaciones: 5 episodios de coagulación intravascular diseminada, 7 infartos agudos miocárdicos, 4 eventos vasculares cerebrales, 5 casos de trombosis venosa profunda y 1 caso de trombosis mesentérica. Deberá de usarse con precaución en enfermos con sepsis, en los cuales hay mayor expresión de FT y por lo tanto el riesgo de trombosis es mayor. No está indicado en enfermos que cursan con coagulación intravascular diseminada.⁵³⁻⁵⁷

Uno de los principales limitantes para el empleo rutinario del rFVIIa es su costo, el cual es de 10,000 dólares por dosis de 100 mg/kg. Se requieren estudios de costo-beneficio y farmacoeconomía para valorar si el control de la coagulopatía, la reducción en los requerimientos transfusionales y del tiempo de estancia en la UTI con todos los apoyos requeridos y el impacto en la sobrevida obtenidos con el empleo del rFVIIa justifican su uso. Es importante indicar que el rFVIIa no sustituye las técnicas hemostáticas convencionales como son: la hemostasia quirúrgica y el empleo racional de plasma fresco, plaquetas y crioprecipitados.

CONCLUSIONES

La teoría celular de la coagulación rompe el paradigma del modelo clásico que la divide en dos vías y se enfoca fundamentalmente a los procesos humorales. El modelo celular postula que la interacción del FVIIa-FT con la superficie plaquetaria es fundamental para activar el FX y el resto de los factores de la coagulación. En base a este principio se fundamentó el empleo del rFVIIa en la práctica clínica, en un inicio para el manejo de enfermos hemofílicos con inhibidores pero posteriormente se demostró su utilidad clínica en diversas situaciones a las que se enfrenta cotidianamente el intensivista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310-1312.
2. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001;85:1277-310.
3. Oliver J, Monroe D, Roberts H et al. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:170-177.
4. Repke D, Gemmel CH, Guha A et al. Hemophilia as a defect of the tissue factor and factor VII and IX on factor X

- activation in a continuous-flow reactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7623-7627.
5. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA et al. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794-1801.
 6. Baglia FA, Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry* 1998;37:2271-2281.
 7. Allen GA, Monroe DM, Robets HR et al. The effect of factor X level on thrombin generation and the procoagulant effect of activated factor VII in a cell-based model of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S3-S7.
 8. Hoffman M, Monroe DM, Robets HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thought on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:S61-S65.
 9. Rapaport SI, Rao LV. Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Atheroscler Thromb* 1992;12:1111-21.
 10. Hoffman M, Monroe D. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model of hemostasis. *Dis Month* 2003;49:178-82.
 11. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol* 1994;88:364-371.
 12. Wolberg AS, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Tissue factor de-encryption: ionophore treatment induces changes in tissue factor activity by phosphatidylserine-dependent and -independent mechanisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;10:201-210.
 13. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is dependent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997;99:542-547.
 14. Ten Cate H, Bauer K, Levi M. The action of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa *in vivo* is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993;92:1207-1212.
 15. Robets HR. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001;38:48-50.
 16. Butenas S, Branda RF, Paradis SG et al. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 2002;99:923-930.
 17. Butenas S, Branda RF, Van't Veer C et al. Platelets and phospholipids in tissue factor-initiated thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001;86:660-667.
 18. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn et al. The coagulant-active phospholipid content is a major determinant of *in vivo* thrombogenicity of prothrombin complex (Factor IX) concentrates in rabbits. *Blood* 1982;59:401-407.
 19. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn et al. Stroma free human platelet lysates potentiate the *in vivo* thrombogenicity of factor Xa by the provision of coagulant-active phospholipid. *Br J Haematol* 1982;51:457-468.
 20. Hedner U. Recombinant coagulation factor VIIa: from the concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:363-366.
 21. Baudo F, Redaelli R, Caimi TM et al. The continuous infusion of recombinant activated factor VIIa (rVIIa) in patients with factor VIII inhibitors activates the coagulation and fibrinolytic systems without clinical complications. *Thromb Res* 2000;99:21-24.
 22. Chuansumrit A, Sangkapreecha C, Hathirat P. Successful epistaxis control in a patient with Glanzmann thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999;82:1778.
 23. Kjalke M, Ezban M, Monroe DM et al. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br J Haematol* 2001;114:114-120.
 24. Peters M, Heijboer H. Treatment of a patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1998;80:352.
 25. O'Neill P, Bluth M, Gloster E et al. Successful Use of Recombinant Activated Factor VII for Trauma-Associated Hemorrhage in a Patient without Preexisting Coagulopathy. *J Trauma* 2002;52:400-405.
 26. Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Zaias J et al. Early injection of High-Dose Recombinant Factor VIIa Decreased Blood Loss and Prolongs Time from Injury to Death in Experimental Liver Injury. *J Trauma* 2002;1053-1057.
 27. O'Neill P, Bluth M, Gloster E et al. Successful Use of Recombinant Activated Factor VII for Trauma-Associated Hemorrhage in a Patient without Preexisting Coagulopathy. *J Trauma* 2002;52:400-405.
 28. Esmon CT, Fukudome K, Mather T et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999;84:254-259.
 29. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:107-111.
 30. Negrier C, Lienhart A. Overall experience with NovoSeven. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:19-24.
 31. Erhardtson E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Hemost* 2000;26:385-391.
 32. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK et al. Prospective, randomized trial of two doses of rVIIa (NovoSeven) in hemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998;80:773-778.
 33. Berntorp E, Stigendal L, Lethagen S et al. NovoSeven in warfarin-treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:113-115.
 34. Sorensen B, Johansen P, Nielsen G et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activates factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469-477.
 35. Slappendel R, Huvers F, Benraad B et al. Use of Recombinant Factor VIIa (novoseven) to reduce postoperative Bleeding after Total Hip arthroplasty in a patient with Cirrhosis and Thrombocytopenia. *Anesthesiology* 2002;96:26-30.
 36. Brown J, Emerick K, Brown D et al. Recombinant Factor VIIa improves coagulopathy Caused by Liver Failure. *J Ped Gast Nut* 2003;37:268-272.
 37. Tanaka K, Waly A, Cooper W et al. treatment of Excessive Bleeding in Jehovah's Witness Patients after Cardiac Surgery with Recombinant Factor VIIa (NovoSeven). *Anesthesiology* 2003;98:1513-5.
 38. Moiesescu E, Ardelean I, Simion A et al. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000;11:575-577.
 39. Svartholm E, Annerhagen V, Lanne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing Pancreatitis with Recombinant Factor VIIa. *Anesthesiology* 2002;96:28-29.
 40. McHale W, Reynolds R, Stephens J et al. Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br J Haematol* 1999;107:677-8.
 41. Essex D, Bluth N, Gloster E et al. Successful use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) n for trauma associated massive haemorrhage. *Am Soc Hematol* 2000;1150-55.

42. Martinowitz U, Gili K, Segal E et al. Recombinant Activated Factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. *J Trauma* 2001;51:431-439.
43. Meijer K, Hendriks H, de Wolf M et al. Recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coag Fibrin* 2003;14:169-174.
44. Park P, Fewel M, Garton H et al. Recombinant Activated Factor VII for the Rapid Correction of Coagulopathy in Non-hemophilic Neurosurgical Patients. *Neurosurgery* 53:34-38.
45. Mathew P, Winter S, Frost J et al. Novel Applications of Recombinant Factor VIIa for the Management of Pediatric Coagulopathic Disease. *J Pediatric Hem* 2003: 499-502.
46. Greisen G, Andreassen R. Recombinant factor VII in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coag Fibrinolysis* 2003;14:117-120.
47. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C et al. The use of Recombinant Activated Factor VII to Control Bleeding in a Preterm infant Undergoing Exploratory Laparotomy. *Pediatrics* 2002;110:110-114.
48. Bruggers C, Bleak S. Successful Treatment of Acquired Factor VIII Deficiency in a Child Using Activated Factor VII Concentrate: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatric* 25:578-580.
49. Leibovitch L, Kenet G, Mazor K et al. Recombinant activated factor VII for life-threatening pulmonary hemorrhage after pediatric cardiac surgery. *Ped Crit Care Med* 2003;4: 444-446.
50. Shapiro A. Inhibitor treatment: State of the art. *Dis A Month* 2003;49:22-38.
51. Hedner U. Recombinant factor VIIa (novoseven) as a hemostatic agent. *Dis A Month* 2003;49:162-169.
52. Glazer S, Hedner U, Falch JF. Clinical update on the use of recombinant factor VII. *Adv Exp Med Biol* 1995;386:163-174.
53. Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Hemophilia* 1998;4: 564-567.
54. Robinson KL, Savoia H, Street AM. Thrombotic complications in two patients receiving NovoSeven. *Hemophilia* 2000;6:349.
55. Anonymous. *Worldwide reports of thrombotic events since 1988, updated through November 3, 2000*. 2000. Data on file- Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark.
56. Aledort LM. rFVIIa-its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000;8:522-523.
57. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9: S115-S118.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico Sur No. 4091,
Colonia Fuentes del Pedregal,
Delegación Tlalpan,
CP 14140, México, D.F.
Teléfono 56-45-16-84, Extensión 51155
Correo electrónico:
seconcapcma@mail.medinet.net.mx