

11224



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DE PETROLEOS MEXICANOS
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA**

**Utilidad del Factor VII Recombinante
Activado (FVIIra) en Pacientes con
Hemorragia Aguda Grave en
La Unidad de Terapia Intensiva**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO**

P R E S E N T A :

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga



PEMEX

ASESOR

Académico Dr. Raúl Carrillo Esper.

m348015

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

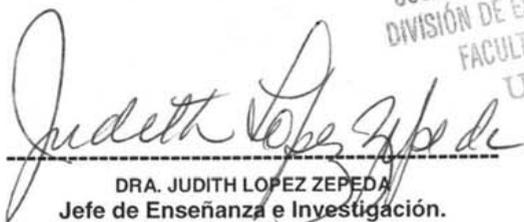
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
PEMEX.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe de Enseñanza e Investigación.



DR. RAUL CARRILLO ESPER
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del HCSAE y
Asesor de tesis.



HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

*Utilidad del Factor VII Recombinante
Activado (FVIIra) en Pacientes con
Hemorragia Aguda Grave en
La Unidad de Terapia Intensiva.*

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad de PEMEX.
Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga.

INDICE.

Capitulo

Introducción y Antecedentes.....	4
Planteamiento del Problema y Justificación.....	12
Objetivos y Metodología.....	13
Pacientes y Métodos.....	14
Resultados.....	18
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	32

INTRODUCCIÓN.

La hemorragia no controlada en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados intensivos es una de las principales causas de morbimortalidad. Está presente en cerca del 30% de los pacientes en el postoperatorio inmediato, siendo esta una de las principales indicaciones del uso de hemoderivados en altas cantidades.

Con el desarrollo de fármacos para el tratamiento coadyuvante de la hemorragia, (aprotinina, desmopresina, etc.) se ha logrado disminuir discretamente las complicaciones y el uso de hemoderivados, pero solo en subgrupos específicos de pacientes.

Con el desarrollo del nuevo modelo celular de coagulación, se ha dado respuesta a una serie de interrogantes en cuanto a los mecanismos de coagulación, de la misma manera que se han logrado desarrollar fármacos que actúan directamente en los mecanismos primarios de activación de esta. Tal vez el más importante, que esta revolucionando el tratamiento inicial en los pacientes hemofílicos y no hemofílicos con sangrado moderado a severo, sea el factor VII recombinante activado. (FVIIra).

El objetivo de este trabajo es presentar el análisis descriptivo de 10 pacientes no hemofílicos con sangrado grave, tratados con FVIIra en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, siendo estos pacientes los primeros en México y América Latina en beneficiarse con el uso de este fármaco.

ANTECEDENTES.

La hemorragia no controlable es una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias, unidades de terapia intensiva y quirófanos, principalmente en aquellos enfermos con politrauma, cirugía ortopédica, cardíaca y neurológica. También es frecuente en aquellos pacientes con sepsis, síndrome de transfusión masiva y en quienes requieren grandes cantidades de cristaloides y coloides para la reanimación.

Todas estas entidades comparten un común denominador que es el sangrado microvascular secundario a la deficiente producción de trombina, con disminución en los niveles de factores de coagulación como FV, FVII, FIX, FXI, fibrinógeno y plaquetas, que resulta en formación de un coágulo friable y sensible a los efectos de la fibrinólisis.⁽¹⁾

Mikhail⁽¹⁾ demostró que los efectos deletéreos de la triada de hipotermia, acidosis y coagulopatía en el paciente politraumatizado impactan considerablemente en la supervivencia. Estos factores junto con la disfunción hepática, la hemodilución, consumo de factores de la coagulación y exceso de la actividad fibrinolítica, han sido identificados como precursores en el desarrollo de la coagulopatía.

Tradicionalmente el tratamiento de estos pacientes se enfocaba hacia dos caminos, el primero de ellos, también llamado convencional, involucra el tratamiento con hemoderivados que aportan componentes sanguíneos como factores de coagulación con el fin de aportar sustratos al sistema de coagulación y favorecer la hemostasia. Aunque el grado y nivel de evidencia es el más bajo, el uso de plasma fresco congelado sigue siendo el recurso terapéutico más utilizado para la corrección con 1 mL/Kg. de 1% de la actividad del tiempo de protrombina (Tp). Otros componentes sanguíneos como el concentrado de crioprecipitados no han demostrado ser útiles en los pacientes críticamente enfermos con sangrado que pone en peligro la vida. La administración de concentrados plaquetarios trae como consecuencia mayor riesgo de isoinmunización e incompatibilidad, y generalmente se requieren grandes cantidades para mejorar el conteo plaquetario.

La segunda línea de tratamiento involucra el uso de fármacos con acciones sobre el sistema fibrinolítico, ya sea modulando su actividad hasta bloquearla o bien permitiendo mayor disponibilidad de los componentes del sistema de coagulación. De los más utilizados, la aprotinina solo ha demostrado ser útil en la reducción de la cantidad de sangre administrada a los pacientes de cirugía cardíaca. El ácido épsilon amino-caproico no ha sido sometido a ensayos clínicos que avalen su uso.

Tabla 1.- Entidades en que se ha usado el FVIIra.

Reversión de la Anticoagulación Heparina no fraccionada Heparina de bajo peso molecular Antagonistas de la vitamina K
Trombocitopenia
Enfermedad plaquetaria hereditaria Tromboastenia de Glanzmann Síndrome de Bernard Soulier
Enfermedad plaquetaria adquirida Uremia Antiagregantes plaquetarios
Insuficiencia hepática
Hemorragia descontrolada por Traumatismo
Hemorragia descontrolada asociada a Cirugía
Hemorragia asociada a Cirugía Cardíaca
Perioperatorio de Transplante hepático
Hemorragia Digestiva
Hemorragia en neonatos pretérmino
Hemorragia del Sistema Nervioso Central

La FDA (Food and Drug Administration) lo autorizó en 1999 para uso en los pacientes con hemofilia adquirida o congénita, así como en pacientes con las siguientes características clínicas:

Uso de:

>15 Paquetes globulares en 8hrs.

>20 Paquetes globulares en 24 hrs.

Falla con otros hemostáticos

Conteo plaquetario < 10,000, con sangrado agudo, severo, que ponga en riesgo la vida.

El FVIIra es una glucoproteína de 406 aminoácidos, con peso molecular de 50 daltons, análogo sintético del FVII plasmático con una estructura y actividad similar. Es sintetizado a partir de líneas celulares renales de Hámster y obtenido por autoactivación en cromatografía. La actividad media de duración en pacientes es hasta de 24 horas, con una vida media de 3 horas (2.4 a 3.3 horas). El inicio de acción es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos^(3, 4, 5)

Se han considerado tres mecanismos de acción.

1.- Dependientes de FT: El FVIIa forma un complejo con el FT expuesto por las células endoteliales en el lugar de la lesión, en el segundo el FVIIa induce la activación plaquetaria y la generación de trombina sobre su superficie por medio de la activación de FX, independientemente de la presencia del FIX, FVIII y FT. ^(4, 5). Altas de concentraciones de FVIIa superan el efecto competitivo del FVII plasmático por el FT, asegurándose una saturación del FT por el FVIIa y una activación máxima de la coagulación en el sitio de la lesión.

2.- Independiente de FT: El FVIIa a dosis terapéuticas induce la activación plaquetaria y la generación de trombina sobre su superficie por activación del Factor X, independientemente de la presencia, o no, del Factor IX y Factor VIII.

3.- Acción antifibrinolítica: Tiene acción antifibrinolítica al generar cantidades suficientes de trombina para la activación del inhibidor fibrinolítico activable de trombina (TAFI) estabilizando el coágulo friable. ^(3, 4)

La dosis de FVIIa utilizada en diferentes reportes de casos es de 40 hasta 300 mcg/kg. La dosis recomendada por la FDA en el paciente grave con hemorragia microvascular es de 60 a 100 mcg/Kg. en bolo, con una segunda dosis a los 20 minutos en caso de no haber obtenido en control hemostático satisfactorio. Cuando se decide el uso en infusión continua debe de iniciarse con un bolo de impregnación de 90 a 120 mcg/kg. Seguido por una infusión de 16 a 50 mcg/Kg./hora. ^(4, 5)

La complicaciones reportadas son de tipo trombótico, el grupo de Alerdot en una revisión en el año 2000 después del empleo de 180, 000 dosis, reporto que se han documentado 5 episodios de coagulación intravascular diseminada, 7 infartos agudos del miocardio, 4 episodios de enfermedad vascular cerebral, 5 casos de trombosis venosa profunda y un caso de trombosis mesentérica. Complicaciones que hacen recomendar su uso con precaución en enfermos con sepsis en los cuales hay mayor expresión de FT y por lo tanto el riesgo de trombosis es mayor.

Martinowitz ⁽⁶⁾ y colaboradores describen el primer análisis de 7 pacientes politraumatizados con hemorragia aguda severa, que fueron tratados con FVIIra. Demostraron que con el tratamiento en bolos de dosis tan bajas como 30 mcg/Kg., disminuyó hasta desaparecer el sangrado. Los tiempos de coagulación mejoraron hasta parámetros normales, y el uso de hemoderivados después de la aplicación del FVIIra disminuyó significativamente. Figuras 2 y 3.

Figura 2.- Tiempos de Coagulación después del tratamiento de FVIIra

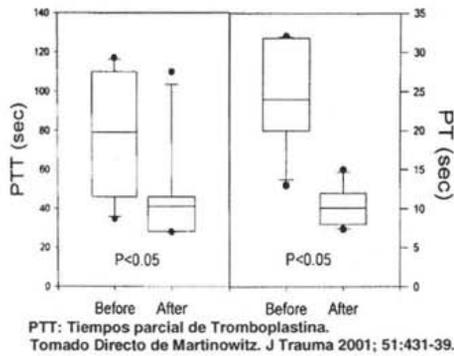
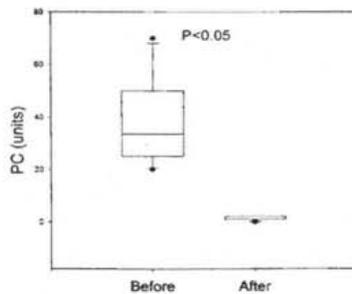


Figura 3.- Uso de hemoderivados después del tratamiento de FVIIra



Stephen y col. ⁽⁷⁾ demostraron el beneficio del uso del FVIIra en 399 pacientes no hemofílicos con hemorragia intracerebral no traumática, a quienes dividió en tres grupos, a los que se les administró FVIIra en dosis de 40, 80 y 160 mcg/Kg. dentro de las primeras 6 horas de iniciado el cuadro clínico, y los comparó con un grupo a los que se administró placebo. Demostraron que a los pacientes que se les administró el FVIIra el aumento de tamaño en milímetros (medido por TAC de encéfalo) a las 24 horas fue significativamente menor comparado con el grupo placebo y que las escalas de mejoría y deterioro neurológico fueron mejores comparadas que las del grupo placebo. Se reportaron complicaciones trombóticas en los cuatro grupos sin relación con la dosis utilizada. Figuras 4 y 5.

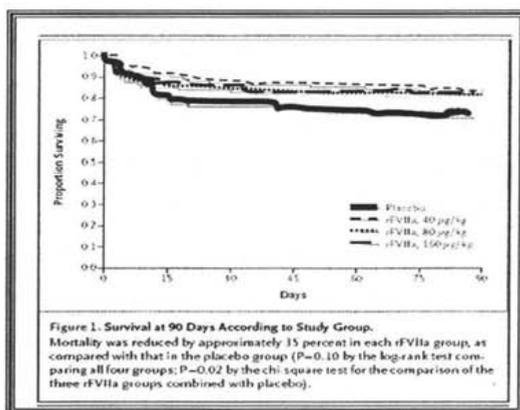
Figura 4.- Uso el factor VIIra en pacientes con Hemorragia Intracerebral no traumática.

Variable	Placebo (N=96)	rFVIIa			
		40 mg/kg (N=30)	80 mg/kg (N=52)	160 mg/kg (N=10)	Combined (N=92)
Volume of ICH					
At baseline -- ml	24±22	22±22	23±24	26±30	24±26
At 24 hr -- ml	32±29	29±29	28±31	28±32	27±30
Estimated mean relative increase from baseline -- % (95% CI)	29 (16 to 40)	16 (-4 to 29)	14 (-2 to 27)	11 (-0 to 23)	14 (0 to 23)
P value, vs placebo	—	0.07	0.05	0.02	0.01
Estimated mean absolute increase from baseline -- ml (95% CI)	8.7 (4.9 to 12.4)	5.4 (1.7 to 9.0)	4.2 (0.5 to 7.9)	2.9 (-0.5 to 6.6)	4.2 (0.6 to 7.8)
P value, vs placebo	—	0.11	0.04	0.008	0.01
Volume of ICH plus IVH					
At baseline -- ml	29±29	25±24	27±28	30±31	27±28
At 24 hr -- ml	39±37	36±34	33±36	33±36	32±36
Estimated mean relative increase from baseline -- % (95% CI)	31 (-1 to 46)	16 (-4 to 29)	14 (-2 to 27)	11 (-0 to 23)	14 (0 to 23)
P value, vs placebo	—	0.04	0.01	0.01	0.008
Estimated mean absolute increase from baseline -- ml (95% CI)	10.2 (6.0 to 15.6)	7.2 (2.5 to 11.8)	5.1 (0.1 to 10.0)	4.0 (-0.2 to 8.7)	5.4 (1.7 to 9.2)
P value, vs placebo	—	0.19	0.05	0.02	0.02
Volume of ICH plus IVH plus edema					
At 72 hr -- ml	69±58	56±48	56±43	51±42	51±45
Estimated mean difference from placebo -- ml (95% CI)	—	-4.5 (-17.1 to 4.0)	-12.2 (-23.2 to -1.3)	-14.4 (-25.1 to -3.7)	-11.0 (-19.7 to -2.3)
P value, vs placebo	—	0.14	0.008	0.001	0.001

Tomado De Stephen A. N Engl J Med 2005; 352: 777-85.

Datos similares fueron reportados por el grupo de Hendriks ⁽⁸⁾ en 6 pacientes sometidos a transplante hepático. Demostraron reducción significativa en el sangrado y el uso de hemoderivados en los pacientes que se les administró 80 mcg/Kg. de FVIIra 10 minutos antes de iniciar el procedimiento. Figura 6.

Figura 5.- Uso el factor VIIra en pacientes con Hemorragia Intracerebral no traumática.



Tomado De Stephen A. N Engl J Med 2005; 352: 777-85.

Figura 6.- Utilidad del factor VIIra en transplante de hígado.

	Study patients (n=6)	Controls (n=12)	P-values
Total RBC (U)	3 [0-5]	9 [4-40]	0.002
Allogeneic RBC (U)	1.5 [0-5]	7 [2-18]	0.006
Autologous RBC (U)	0 [0-2]	3.5 [0-23]	0.043
FFP (U)	1 [0-7]	8 [2-35]	0.011
PC (U)	0 [0-5]	5 [0-15]	0.24
FC (g)	0 [0-2]	0 [0-2]	0.63

^a Values in median [range]. RBC, red blood cell concentrate; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate; FC, fibrinogen concentrate.

Tomado de Hendricks HG. Transplantation. 2001 Feb 15; 71:402-5.

Levi y colaboradores⁽⁹⁾ en una análisis de la literatura desde 1996 hasta el 2004 encontraron 483 artículos relacionados con el uso del FVIIra: 28 ensayos clínicos, de los cuales 11 fueron hechos en pacientes hemofílicos, tres en pacientes con otra coagulopatía, 7 en paciente con enfermedad hepática, 1 en pacientes quirúrgicos y 6 en pacientes con sobre anticoagulación.

La mayoría de los reportes fueron series de casos (124) y casos reporte (176). La revisión mostró que los pacientes que se trataron con FVIIra mejoraron en tres parámetros fundamentales: disminución en el uso de hemoderivados, corrección de los tiempos de coagulación y mejoría en los parámetros indirectos de perfusión microvascular, como son el pH sanguíneo, lactato sérico, y déficit de base.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con en análisis de los estudios presentados en la actualidad se considera que el uso de FVIIra en los pacientes críticamente enfermos, postoperados, politraumatizados y con trastornos de la coagulación no hemofílicos con hemorragia aguda grave que pone en riesgo la vida, disminuye el uso de hemoderivados, mejora los parámetros indirectos de perfusión microvascular, mejora el pronóstico, disminuye los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y disminuye la mortalidad de los pacientes tratados.

Tiene efectos secundarios mínimos del orden de los problemas trombóticos, no relacionados con la dosis y no significativos para suspensión del tratamiento.

Por lo que esta demostrado que el uso de FVIIra es una buena opción terapéutica en el tratamiento integral de la hemorragia aguda grave que se presenta en los pacientes críticamente enfermos, postoperados, politraumatizados y con trastornos de la coagulación no hemofílicos.

JUSTIFICACION.

La experiencia Latinoamericana con el uso del Factor VIIra, esta limitada a Sudamérica y solo con pacientes hemofílicos con hemorragia moderada. Ningún caso se ha reportado en pacientes no hemofílicos, politraumatizados, postoperados o críticamente enfermos. Por lo que nuestro país sería el primero en reportar el análisis de una serie de diez pacientes no hemofílicos, críticamente enfermos, postoperados, politraumatizados con hemorragia aguda grave tratados con FVIIra.

OBJETIVO.

Objetivo general:

Conocer el análisis descriptivo de diez pacientes con hemorragia aguda severa que fueron tratados con FVIIra en la Unidad de Cuidados Intensivos del HCSAE PEMEX.

Objetivos específicos.

1. Describir la cantidad en el uso de hemoderivados antes y después al uso de FVIIra.
2. Describir los cambios en los tiempos de coagulación: Tiempo de tromboplastina activada (TPTa), tiempo de trombina (Tp) y el nivel de fibrinógeno; antes y después al uso de FVIIra.
3. Describir los cambios en la determinación del pH sanguíneo antes y después al uso de FVIIra.
4. Describir los cambios en el conteo plaquetario antes y después al uso del FVIIra.
5. Describir los cambios en el conteo de hemoglobina antes y después al uso de FVIIra.
6. Describir la cantidad en días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de los tratados con el uso de FVIIra.
7. Describir la aparición de complicaciones secundarias con el uso de FVIIra.

METODOLOGIA.

DISEÑO Y DURACIÓN: Este estudio es un análisis descriptivo de diez casos tratados con FVIIra, que surge como inquietud del autor, como tema de tesis para titulación como Subespecialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

POBLACIÓN Y MUESTRA: Se presentan diez pacientes no hemofílicos, 5 hombres y 5 mujeres de entre 18 y 74 años de edad, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos, entre septiembre del 2004 y Junio del 2005, a quienes se les trató con FVIIra por hemorragia aguda severa que puso en peligro su vida.

VARIABLES Y EVENTOS DE INTERÉS.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Dosis del Factor VIIra.

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. La cantidad en el uso de hemoderivados antes y después al uso de FVIIra.
2. Los cambios en los tiempos de coagulación: Tiempo de tromboplastina activada (TPTa), tiempo de trombina (Tp) y el nivel de fibrinógeno; antes y después al uso de FVIIra.
3. Los cambios en la determinación del pH sanguíneo antes y después al uso de FVIIra.
4. Los cambios en el conteo plaquetario antes y después al uso del FVIIra.
5. Los cambios en el conteo de hemoglobina antes y después al uso de FVIIra.
6. La cantidad en días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de los tratados con el uso de FVIIra.
7. La aparición de complicaciones secundarias con el uso de FVIIra.

Pacientes y Métodos.

Se describen diez pacientes no hemofílicos, cinco hombres y cinco mujeres de entre 18 y 74 años de edad (promedio de 44.4 años), ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI), entre septiembre del 2004 y Junio del 2005, a quienes se les trató con FVIIra por hemorragia aguda grave. **Tabla 2.**

Tabla 2.- Características de los pacientes tratados con FVIIra.

Paciente	Edad	Sexo	Indicación	Dosis
1	54	M	Hemorragia Postoperatoria	60 mcg/kg.
2	22	F	Hemorragia Postoperatoria	90 mcg/kg.
3	74	M	Hemorragia Postoperatoria	90 mcg/kg.
4	74	M	Hemorragia Intracerebral	60 mcg/kg. 60 mcg/kg.
5	34	M	Hemorragia Postoperatoria.	60 mcg/kg.
6	35	F	Hemorragia Postoperatoria	60 mcg/kg.
7	34	F	Síndrome de Lyell.	60 mcg/kg.
8	18	F	Hemorragia alveolar por neumonitis lúpica.	100 mcg/kg. 100 mcg/kg.
9	49	F	Síndrome de Lyell.	60mcg/kg.
10	50	M	Hemorragia intracerebral Sobreaticoagulación.	100 mcg/kg.

El primer paciente de 54 años, ingreso a UTI por sepsis severa de origen abdominal, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). A su ingreso fue tratado con proteína C activada sin complicaciones secundarias. Requirió ocho lavados quirúrgicos de cavidad abdominal. En el último de ellos desarrollo sangrado microvascular, choque hipovolémico y deterioro hemodinámico grave.

A pesar del uso de hemoderivados el sangrado fue persistente, desarrollo trombocitopenia menor de 30 mil, tiempos de coagulación prolongados y fibrinógeno en menos de 200 mg/dL. Solo recibió una dosis de 60 mcg/Kg. de FVIIra.

La segunda paciente de 22 años, ingresó a UTI posterior a cesárea, indicada por preeclampsia severa, durante sus primaras horas de estancia desarrollo sangrado transvaginal severo y coagulopatía de consumo, se realizo histerectomía de urgencia. En el postoperatorio inmediato continuó con sangrado moderado, desarrollo choque hipovolémico e inestabilidad hemodinámica grave. Recibió una dosis de 90 mcg/Kg. de FVIIra.

El tercer paciente de 74 años diabético, ingresó a la UTI, posterior a reparación de funduplicatura tipo Nissen, complicada con perforación esofágica y hemorragia grave, desarrollo choque hipovolémico e inestabilidad hemodinámica. Recibió una dosis de 90 mcg/Kg. de FVIIra.

El cuarto paciente de 74 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, en tratamiento prolongado con aspirina 100 mg por día. Ingresó a UTI después del drenaje de hematoma epidural y subdural agudos, ambos por traumatismo craneal y encefálico, asociados a hemorragia subaracnoidea. En el postoperatorio persistió con sangrado en sitio quirúrgico. Recibió una primera dosis de 60 mcg/Kg. de FVIIra, sin corrección de los tiempos de coagulación pero sin mayor deterioro neurológico. Posterior a drenaje de hematoma recidivante recibió segunda dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

El quinto paciente de 34 años, fue sometido a laminectomía lumbar, con fijación y colocación de clavos transpediculares, durante el procedimiento presentó hemorragia grave, choque hipovolémico y deterioro hemodinámico. Recibió una dosis de 90 mcg/Kg de FVIIra.

La sexta paciente de 35 años ingresó a UTI con el diagnóstico de peritonitis secundaria, posterior a perforación de colon sigmoide y fístula enterocutánea. Se realizó laparotomía exploradora por sangrado en sitio quirúrgico, encontrando hemoperitoneo y desgarró hepático. Recibió una dosis de 60 mcg/kg de FVIIra.

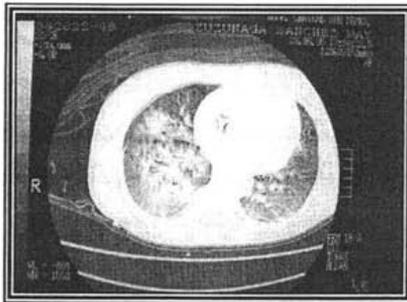
La séptima paciente de 34 años ingresó a la unidad con el diagnóstico de síndrome de Lyell posterior a la ingesta de fenobarbital. Desarrolló respuesta inflamatoria y coagulopatía dilucional con sangrado en sitios de punción y mucosa oral. Recibió una sola dosis de FVIIra de 60 mcg/kg. **Figura 6**

Figura 6.- Hemorragia de mucosa oral en la séptima Paciente con síndrome de Lyell.



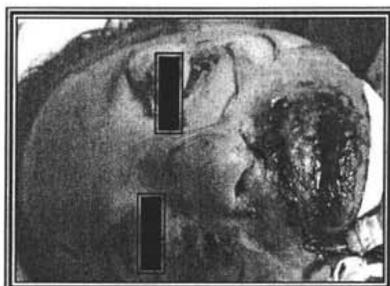
La octava paciente de 18 años, ingresó a la unidad con diagnóstico de hemorragia pulmonar masiva, secundaria a neumonitis lúpica. Requirió una primera dosis de FVIIra de 100 mcg/kg. Evoluciono de manera satisfactoria y se inicio tratamiento inmunosupresor. Seis horas después presentó sangrado masivo que evolucionó a choque hipovolémico. Se realizó angiografía y fibrobroncoscopia encontrando sangrado masivo de ambos pulmones. Recibe nuevamente una dosis de 100 mcg/kg de FVIIra. **Figura 7.**

Figura 7.- Tomografía de tórax con la octava Paciente con hemorragia pulmonar severa.



La novena paciente de 49 años, ingresó a la unidad con diagnostico de síndrome de Lyell secundario a ingesta de fenobarbital y acido valproico. Durante su estancia desarrollo sepsis y coagulopatía con sangrado cutáneo y de mucosas. Recibió una dosis de 60 mcg/Kg. de FVIIra. **Figura 8.**

Figura 8.- Hemorragia de mucosa oral en la séptima Paciente con síndrome de Lyell.



El décimo paciente de 50 años, ingreso a la unidad con diagnóstico de hemorragia intracerebral secundaria a sobreanticoagulación, sangrado en sitios de punción y hematoma femoral alrededor de introductor arterial. Recibió una dosis de 100 mcg/kg de FVIIra.

RESULTADOS.

Durante el preoperatorio y transoperatorio de todos los paciente el uso de hemoderivados se sometió al a juicio del medico tratante, en el momento de la hemorragia basados en estabilidad hemodinámica y estudios de laboratorio (hemoglobina y hematocrito) y de acuerdo a los parámetros de coagulación determinados por laboratorio, (tiempos de coagulación y conteo plaquetario).Tabla 3.

Tabla 3.- Monitoreo de exámenes de laboratorio de los Pacientes respondedores.

P	Plaquetas 103 x μ L		TpTa en segundos		TP en %		Hb. g/dL		Fb. mg/dL		pH		AL. g/dL.	
	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
1	35	60	60	40	15	90	4.5	9.8	112	200	7.00	7.33	2.1	3.8
2	60	85	58	20	20	80	6.5	10	126	149	7.18	7.35	2.3	3.2
5	110	200	65	20	25	10	7.5	11.4	150	175	7.00	7.40	3.1	3.4
6	80	80	65	20	35	90	7.7	11.3	125	250	7.23	7.35	3.1	3.3
7	100	110	40	25	60	70	8.9	8.9	250	256	7.43	7.36	3.2	3.1
9	110	120	40	20	50	70	8.9	8.9	250	525	7.28	7.35	2.1	3.2
10	100	100	120	50	0	60	8.6	8.6	120	180	7.12	7.32	2.4	3.3

Tabla 3.- Monitoreo de exámenes de laboratorio de los Pacientes no respondedores.

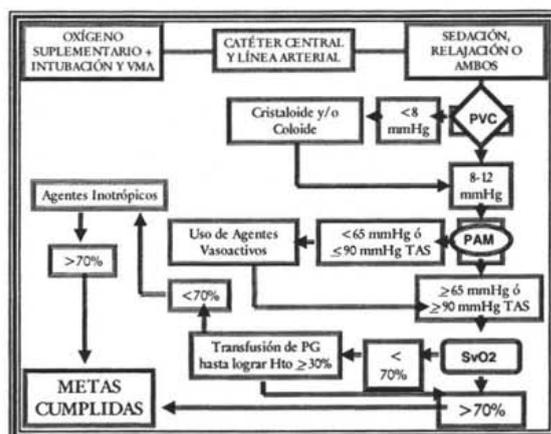
P	Plaquetas 10 ³ x μ L			TpTa en segundos			TP en %			Hb g/dL			Fb. mg/dL			pH			AL g/dL		
	A	D	S	A	D	S	A	D	S	A	D	SD	A	D	SD	A	D	SD	A	D	S
3	45	80	80	60	40	30	10	60	70	7.5	10.9	11	110	110	189	7.18	7.38	7.40	3.4	3.4	3
4	85	90	90	65	50	30	18	50	80	6.4	10.4	10	100	100	170	7.16	7.32	7.39	2.3	4.2	3
8	35	45	50	69	50	25	40	50	90	5.5	8.9	9	180	200	220	7.18	7.23	7.32	3.1	3.4	4

La reanimación de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos fue hecha de acuerdo a las normas internacionales de reanimación dirigida por metas. **Figura 7.**

ANALISIS.

Se realizó un análisis descriptivo del total de hemoderivados usados antes y después de la aplicación del FVIIra, la modificación de los tiempos de coagulación monitorizados por tiempo parcial de tromboplastina activada (TpTa), tiempo de protrombina (Tp), niveles de fibrinógeno, conteo plaquetario, hemoglobina, pH sanguíneo y complicaciones secundarias por el uso de FVIIra. **Tablas 4.**

Figura 7.- Reanimación dirigida por metas.



**Tabla 4.- Uso de hemoderivados en los pacientes antes
Y después del uso de FVIIra.**

Paciente	PFC UI			CE UI			CP UI			CRIOP UI		
	T	A	D	T	A	D	T	A	D	T	A	D
1	12	10	2	10	7	3	16	16	-	3000	3000	-
2	10	8	2	10	8	2	12	12	-	1500	1500	-
3	10	8	2	10	7	3	-	-	-	3000	3000	-
4	8	7	1	10	7	3	12	12	-	3000	3000	-
5	10	9	1	10	7	3	6	6	-	1500	1500	-
6	6	4	2	6	4	2	-	-	-	3000	3000	-
7	4	2	2	4	3	1	-	-	-	-	-	-
8	10	6	4	8	5	3	20	12	8	3000	1500	1500
9	6	4	2	4	3	1	20	10	10	-	-	-
10	14	8	6	10	7	3	-	-	-	3000	3000	-

PFC: Plasma fresco congelado; CE: Concentrados eritrocitarios; CP: Concentrados plaquetarios; CRIOP: Crioprecipitados. En Unidades Internacionales. T: Totales; A: antes; D: Despues.

De todos los pacientes tratados, solo dos recibieron una segunda dosis de FVIIra. Uno de ellos (el paciente 4), recibió una segunda dosis de 60 mc/kg. Este paciente a pesar de haber sido sometido a craniectomía para drenaje de hematoma parenquimatoso en territorio temporal, desarrollo un nuevo hematoma epidural ipsilateral, sangrado de sitio quirúrgico e inestabilidad hemodinámica, a pesar de que los tiempos de coagulación mejoraron discretamente y el conteo plaquetario fue algo superior después de la primera dosis. Posterior al segundo procedimiento quirúrgico se aplicó la segunda dosis de FVIIra, con lo cual el sangrado desapareció aunque los tiempos de coagulación solo mejoraron en límites inferiores normales, y el conteo plaquetario se mantuvo en la misma cantidad.

El paciente 8, recibió la segunda dosis de FVIIra por recidiva de hemorragia alveolar masiva. Esta paciente en el estudio clínico y paraclínico reunió criterios para ser clasificada como portadora de Lupus Eritematoso Sistémico, (Pleuritis, Insuficiencia renal, convulsiones y anticuerpos anticardiolipina positivos), por lo que se inició la terapia inmunosupresora con 1 g de metilprednisolona por día, por tres días y posteriormente 1 g de ciclofosfamida.

Seis horas después de lograr el control hemodinámico y de la hemorragia presenta nuevamente hemorragia pulmonar masiva, colapso pulmonar, SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda) e inestabilidad hemodinámica, indicación por la que se administro el segundo bolo de FVIIra.

Los pacientes respondedores fueron aquellos que recibieron solo una dosis de FVIIra, con cese y sin recurrencia del sangrado, que corrigieron los tiempos de coagulación en los primeros 20 minutos y persistieron con niveles normales de actividad, en quienes el conteo plaquetario aumento y no disminuyo, la cantidad de fibrinógeno mejoro y disminuyo y en aquellos en que el pH sanguíneo fue mejor dentro de las primeras dos horas de reanimación dirigida por metas. **Tabla 3**

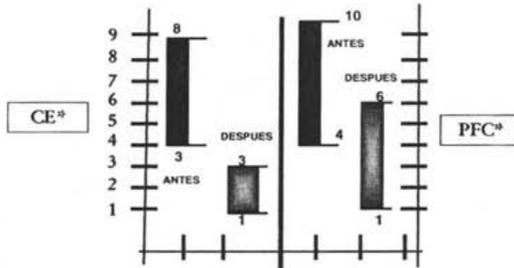
Los pacientes no respondedores fueron los que requirieron una segunda dosis de FVIIra, ya se por continuar o recurrir con la hemorragia e inestabilidad hemodinámica (pacientes 4, 8) y a los que no corrigieron sus tiempos de coagulación a los 20 minutos de la dosis de FVIIra (paciente 3). **Tabla 3**

Uso de Hemoderivados.

El uso de hemoderivados en todos los pacientes disminuyo. Desde 50 a 90%, solo en el uso de plasma fresco congelado, con intervalos de uso total desde 4UI (Unidades Internacionales) hasta 14 UI, en promedio de 6.6 UI por paciente, con un promedio de uso después de la aplicación de FVIIra de 2.4 UI por paciente. ($p=0.8$)

El uso de de concentrados eritrocitarios disminuyo desde 62 a 80%, con intervalos de uso total desde 4 UI hasta 10 UI, en promedio antes de la dosis de FVIIra de 5.8 UI, y posterior al uso de FVIIra de 2.4 UI, ambos por paciente ($p=0.9$). **Grafica 1.**

Grafica 1.- Uso de Plasma fresco congelado y Concentrados eritrocitarios antes y después de la aplicación de FVIIra.



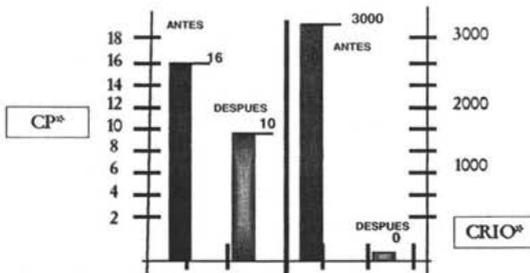
CE: Concentrados eritrocitarios; PFC: Plasma fresco congelado.

Se transfundieron concentrados plaquetarios solo a 6 pacientes, que incluyeron a los dos pacientes que requirieron una segunda dosis de FVIIra.

En los pacientes que fueron transfundidos el intervalo de uso antes de la aplicación de FVIIra fue de 6-16 UI, en promedio de 11.3 UI por paciente. Posterior al uso de FVIIra solo los pacientes 8 y 9 se transfundieron entre 8 y 10 UI ($p=0.6$).

Se transfundieron 8 pacientes con crioprecipitados antes del uso de FVIIra, en quines disminuyó entre un 50 y 100% el uso posterior, ya que solo el paciente 9 recibió una segunda administración de 1500 UI de crioprecipitados ($p=0.8$). **Grafica 2.**

Grafica 2.- Uso de Crioprecipitados y Concentrados eritrocitarios antes y después de la administración de FVIIra.



CP: Concentrados plaquetarios; CRIO: Crioprecipitados.

Parámetros Hematológicos.

La mejoría en el estado hemodinámico y el menor uso de hemoderivados se reflejó en la mejoría de la cuantificación tanto de fibrinógeno, hemoglobina y conteo plaquetario. Los pacientes que respondieron a la primera dosis de FVIIra, además de disminuir la intensidad o desaparecer el sangrado, los tiempos de coagulación mejoraron hasta parámetros normales ó dentro de rangos hemostáticos. Modificaciones que se observaron desde los 20 minutos posteriores a la administración de FVIIra y que persistieron a lo largo de 2 horas. El promedio en segundos del tiempo parcial de tromboplastina activada (TpTa) antes de la administración de FVIIra fue de 64 segundos, con intervalos de 40 hasta 120 segundos, mientras que posterior a la administración de FVIIra el promedio de TpTa fue de 27.8 segundos, con intervalos de 20 a 50 segundos ($p=0.7$).

El comportamiento del tiempo de protrombina (Tp) en porcentaje, también se modificó, el promedio de actividad fue de 27.8% antes de la administración del FVIIra, con intervalos desde 0 hasta 60% de actividad, mientras que posterior a la administración el promedio de actividad fue de 80%, con intervalos entre 60 y 100% de actividad. Actividad que se prolongó por más de dos horas después ($p=0.7$). **Grafica 3.**

Solo en tres pacientes el comportamiento de los tiempos de coagulación no fue similar a los respondedores, en estos se incluyeron a los dos pacientes que recibieron dos dosis de FVIIra.

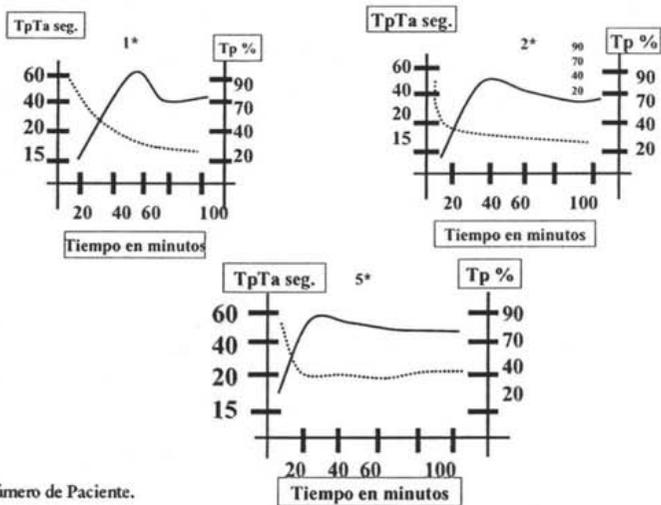
El comportamiento de los tiempos de coagulación en los pacientes que recibieron dos dosis fue el siguiente: los intervalos en segundos del TpTa antes de la administración de FVIIra se encontraron entre 65 y 69 segundos con un promedio de 67 segundos; mientras que la actividad de Tp se encontró en promedio de 29% con rangos de 18 a 40%. Posterior a la administración de FVIIra, el TpTa en segundos mejoró a 50 segundos en promedio, y posterior a la segunda dosis en 27.5 segundos ($p=0.2$). La actividad de Tp posterior a la primera dosis se mantuvo en promedio de 50%, mientras que después de la tercera dosis la actividad mejoró en promedio de 85% ($p=0.2$).

En el otro paciente se modificaron en mínimo los tiempos de coagulación con la administración de FVIIra, no obstante el sangrado ceso, mientras que los tiempos de coagulación regresaron a su valores normales entre 60 y 100 minutos después. **Grafica 4.**

Parámetros indirectos de perfusión tisular.

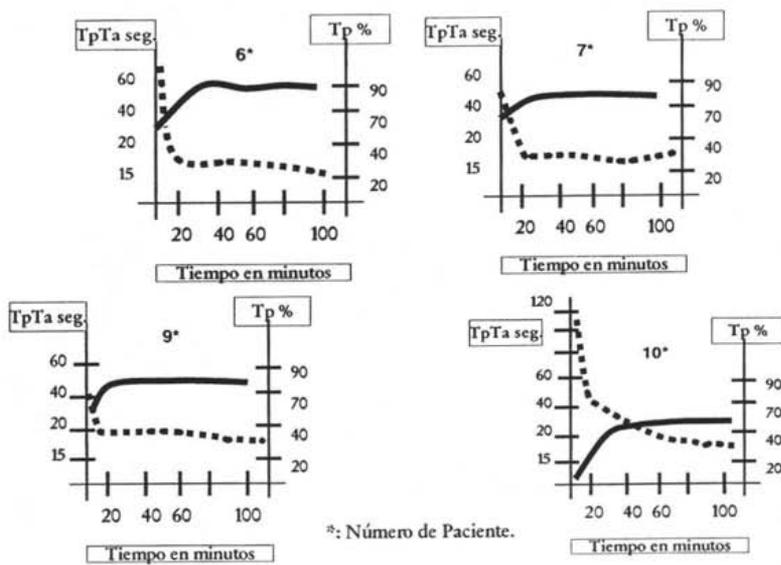
El uso de cristaloides y coloides disminuyo posterior a la aplicación de FVIIra. Los parámetros indirectos de perfusión microvascular (pH) mejoraron tanto en los pacientes respondedores como en los no respondedores. En los primeros el promedio de pH sanguíneo antes de la administración de FVIIra fue de 7.17, con rangos entre 7.00 y 7.40, posterior a la administración de FVIIra fue de 7.35 ($p= 0.6$).

Grafica3.- Comportamiento de los tiempos de coagulación de los Pacientes respondedores antes y después de la aplicación el FVIIra.

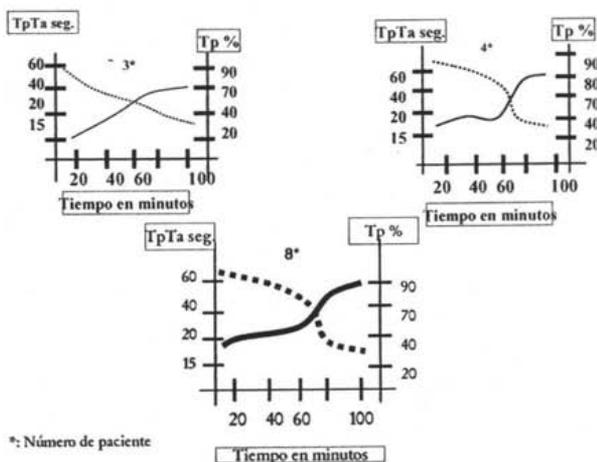


*: Número de Paciente.

Grafica3.- Comportamiento de los tiempos de coagulación de los Pacientes respondedores antes y después de la aplicación el FVIIra

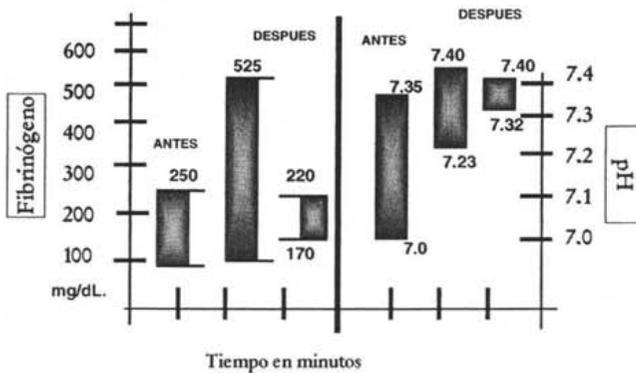


Grafica 4.- Comportamiento de los tiempos de coagulación Antes y después de la aplicación el FVIIra en los pacientes no respondedores



En los dos pacientes no respondedores que recibieron dos dosis de FVIIra, el promedio de pH antes de la primera administración fue de 7.17, posterior a la primera dosis fue de 7.27, y después de la segunda dosis fue de 7.35 ($p= 0.2$). Mientras que el tercer paciente calificado como no respondedor se comportó de manera similar a los pacientes respondedores. **Grafica 5.**

Grafica 5.- Cambios de Fibrinógeno y pH arterial antes y Después del Uso del FVIIra.

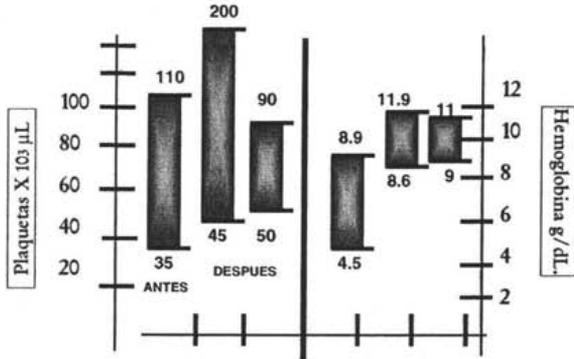


En los pacientes respondedores el promedio de fibrinógeno posterior a la administración de FVIIra fue de 248 mg/dL, comparado al inicial de 161 mg/dL. ($p=0.7$), y en los pacientes no respondedores de 190 mg/dL antes y después de 195 mg/dL ($p= 0.1$). **Grafica 5**

El conteo plaquetario en los pacientes respondedores antes de la aplicación de FVIIra fue en promedio de 85 mil/mcL, con intervalos desde 35 mil/mcL hasta 110 mil/mcL. Posterior a la administración de FVIIra el promedio de conteo fue de 107 mil/mcL, con rangos desde 60 mil/mcL a 200 mil/mcL ($p= 0.7$).

En los pacientes que recibieron dos dosis de FVIIra, el promedio del conteo plaquetario antes de la administración fue de 60 mil/mcL, después de la administración de la primera dosis fue de 67.5 mil/mcL y después de la segunda dosis de 70 mil/mcL ($p= 0.2$). **Grafica 6.**

**Grafica 6.- Cambios del conteo plaquetario y de hemoglobina
Antes y después del uso de FVIIra.**



La mejoría en la cantidad de hemoglobina posterior a la administración de FVIIra fue igual en los pacientes respondedores y lo no respondedores ($p=1$), aunque indica que es altamente significativa, esta es posiblemente solo el indicador el uso de hemoderivados totales, fenómeno que se ha reportado en la mayoría de los análisis descriptivos de grupos tratados con FVIIra.

Grafica 6

Complicaciones.

No se reporto ninguna complicación de origen aterotrombótico en los pacientes tratados.

Días de estancia.

El promedio de días de estancia de los pacientes respondedores fue de 15.8 días, por paciente, con un mínimo de 3 y máximo de 41 días ($p=0.3$). El promedio de estancia de los no respondedores fue de 11.0 días por paciente, con mínimo de 6 días y máximo de 14 días ($p=0.1$). Solo 4 pacientes consiguieron un estancia de menos de 7 días en la Unidad de Cuidados intensivos ($p=0.4$). Los pacientes que recibieron una segunda dosis de FVIIra (pacientes 4 y 8) cumplieron una estancia de más de una semana ($p=0.1$).

DISCUSION.

El uso de FVIIra en pacientes no hemofílicos es cada vez más frecuente. Se han hecho estudios de revisión sistemática en los que se han incluido tantos análisis descriptivos de series de casos, reporte de casos clínicos y algunos ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales se ha podido concluir que el uso de FVIIra es útil en algunas condiciones clínicas. Recientemente se ha graduado y nivelado su uso en estas entidades clínicas. ⁽¹⁰⁾ **Tabla 5.**

Tabla 5.- Niveles y grados de evidencia para el Uso de FVIIra.

ENTIDAD CLINICA	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE EVIDENCIA	DOSIS
Deficiencia de Factores de Coagulación	I	A	20-200 mcg/kg
Deficiencia de FVII	V	E	20 mcg/kg
Coagulopatía en falla hepática aguda	IV	D	40 mcg/kg
Profilaxis en biopsia de pacientes con insuficiencia hepática.	III	C	5, 120 mc/kg
Disminución del uso de hemoderivados en resección hepática mayor.	II	B	20-80 mc/kg
Hemorragia gastrointestinal alta en falla hepática aguda	II, III	B	10 mcg/kg
Normalizar parámetros de coagulación después de transplante de hígado	IV, V	E	68 mcg/kg
Disminución del sangrado en transplante ortotópico.	IV	E	80 mcg/kg

Tabla 5.- Niveles y grados de evidencia para el Uso de FVIIra.

ENTIDAD CLINICA	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE EVIDENCIA	DOSIS
Reversión de la anticoagulación por cumarínicos	V	C	15-90 mcg/kg
Normalización de tiempos de coagulación en pacientes anticoagulados con pentasacáridos	II	C	80 mcg/kg
Hemorragia en sepsis y CID	V	E	100 mcg/kg
Trombocitopenia en transplante de médula ósea	v	E	100 mcg/kg
Tromboastenia de Glazmann's	IV	E	89-116 mcg/kg
Cirugía cardíaca	IV	E	180 mcg/kg
Reducción de sangrado y uso de hemoderivados en prostatectomía	II	B	20-80 mcg/kg
Uso en hemorragia intracerebral no traumática.	II	B	40-160 mcg/kg

Aunque no se han reportado aun estudios clínicos con una cantidad suficiente de pacientes tratados (la mayoría en fase II), se ha demostrado en las diferentes series de casos, que el uso de hemoderivados disminuye significativamente posterior al uso de FVIIra.

En el análisis descriptivo de los 10 pacientes tratados se muestra que el uso de hemoderivados tanto en los pacientes respondedores y no respondedores disminuyo en más del 50%, probablemente esto sea evidenciado posteriormente en estudios de costo beneficio en los que se analice los beneficios en los costos de una sola administración de FVIIra, comparado con el total de los costos de los hemoderivados que se usan en aquellos pacientes a los que no se le administró. Aunque no se analizo la aparición de síndromes secundarios a la transfusión masiva, probablemente estos también se logren disminuir con la administración de FVIIra.

La mejoría en los parámetros de coagulación en los pacientes analizados fue similar a otros análisis descriptivos reportados en la literatura, con comportamientos similares y con picos de acción del FVIIra dentro de los primeros 10 a 20 minutos de administración.

En los pacientes respondedores el comportamiento fue diferente. Dos recibieron una segunda dosis de FVIIra con intervalos de tiempo entre 1 y 6 horas. La mejoría de los tiempos de coagulación no fue tan significativa como en los respondedores. Situación que repercutió en la recidiva de hemorragia e inestabilidad hemodinámica. Similares hallazgos fueron reportados por el grupo de Duton en 81 pacientes, de estos 20 no respondieron a la administración de FVIIra ($p=0.2$), teniendo un mayor consumo de hemoderivados así como mínima mejoría en los parámetros de coagulación. ⁽⁵⁾

En el otro paciente a pesar de haber mejorado clínicamente, con disminución del sangrado y control hemodinámico, los tiempos de coagulación solo mejoraron hasta después de 40-60 minutos de la administración. Sin embargo no fue necesario administrar otra dosis de FVIIra.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES.

1. El desarrollo del modelo celular de la coagulación ha permitido entender al fenómeno de la coagulación como un solo complejo.
2. El modelo celular de la coagulación comprende tres fases: 1) Activación; 2) amplificación y 3) Propagación.
3. El paso fundamental para la activación de la coagulación es la unión del FVIIra al FT.
4. La triada de acidosis, hipotermia y coagulopatía previa son factores de riesgo para desarrollo de hemorragias severas que ponen en peligro la vida.
5. En los años ochenta se desarrolló el FVIIra para el tratamiento de pacientes con hemofilia congénita o adquirida, que sufrían hemorragias agudas que ponían en peligro la vida. En los años noventa fue aprobado por la FDA para aquellos pacientes con hemorragia aguda severa en los que se han utilizado más de 15 UI de paquetes eritrocitarios en 8 horas, o más de 20 en 24 horas, trombocitopenia menor a 10 mil y hemorragia que no mejore con el uso de tratamiento convencional.
6. El FVIIra tiene tres mecanismos de acción: 1) Dependientes de FT; 2) Independientes de FT y 3) Inhibe la fibrinólisis al estimular el TAFI.
7. Existen ensayos clínicos en los cuales se ha demostrado su efectividad en disminuir el uso de hemoderivados, corregir los parámetros de coagulación, disminuir el sangrado y mejorar la mortalidad de los pacientes tratados.
8. En el análisis descriptivo de los 10 pacientes aquí presentados podemos concluir: 1) el uso de hemoderivados disminuyó significativamente; 2) Los parámetros de coagulación como tiempos de coagulación, conteo plaquetario y fibrinógeno mejoraron; 3) Los parámetros indirectos de perfusión como el pH mejoraron en los pacientes respondedores, Sin una mejoría mayor en los pacientes que recibieron una segunda dosis. Efecto sumado del protocolo de reanimación con el que fueron tratados todos los pacientes; 4) El tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva no fue significativamente menor; 5) No se reportaron complicación posterior a la administración de FVIIra.

9. Se requieren de un estudio que incluya casos controles, como cohortes históricas en donde se compare pacientes con hemorragia aguda severa que pone en peligro su vida con los pacientes aquí analizados y los pacientes que serán tratados a futuro.
10. Este es el primer estudio latinoamericano que involucra a diez pacientes no hemofílicos, que son tratados con FVIIra.
11. Proponemos un esquema de seguimiento para tomar decisiones para el tratamiento de FVIIra.



BIBLIOGRAFIA.

1. Carrillo-Esper R, Salmeron NP, Carvajal RR, et al. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. Rev AMMCTI 2004; 18: 17-23.
2. Hoffman M, Monroe III MD. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. Disease A month 2003; 49: 1-7.
3. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New Insights into the Coagulation System and Implication for New Therapeutic Options recombinant Factor VIIa. Current Medicinal Chemistry 2003; 10: 797-811.
4. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, et al. Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. Transfusion 2003; 43: 1711-1716.
5. Dutton PR, McCunn M, Hyden M, et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. J Trauma 2004; 57: 709-719.
6. Martinowitz U; Kenet G; Segal E; et al. Recombinant Activated Factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. J Trauma 2001; 51; 431-439.
7. Stephen A. Mayer; Nikolai C. Brun; Kamilla Begtrup M; et al. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2005; 352: 777-85.
8. Hendriks HG; Meijer K; de Wolf JT; et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. Transplantation. 2001 Feb 15; 71:402-5.
9. Levi Marcel; Peters Lein Marjo; Buller R. Harry. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systemic review. Crit Care Med 2005; 33:883-890.

10. Enomoto MT; Thorborg P. Emerging off- label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the Evidence. *Crit Care Clin* 2005; 21: 611-632.

Lecturas Recomendadas.

1. Kenet G, Walden R, Eldad A, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
2. Friederich PW, Levi M, Bauer KA, et al. Ability of recombinant factor VIIa to generate thrombin during inhibition of tissue factor in human subjects. *Circulation* 2001;103:2555– 9.
3. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *J Haematol* 1997; 99:542–7.
4. He S, Blomback M, Ekman GJ, et al. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. *J Thromb Haem* 2003; 1:1215– 9.
5. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S–4S.
6. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:309–13.
7. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127:1123– 30.
8. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anti-coagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137:884– 8.

9. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, et al. Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:469–77.
10. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, et al. The use of recombinant factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98:737–40.
11. Park P, Fewel M, Garton HJ, et al. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery* 2003;53:34–8
12. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anti-coagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106:2550 – 4.
13. Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol* 2004; 124(5):653–8.
14. Schuster R, Lee SJ, Rink D. Treatment of bleeding in severe hemorrhagic pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Am Surg* 2003; 69:1017–8.
15. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:266–7.
16. Dart 4th BW, Cockerham WT, Torres C, et al. A novel use of recombinant factor VIIa in HELLP syndrome associated with spontaneous hepatic rupture and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 2004; 57:171–4.