

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 27
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en Anestesiología

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Anestesiología, 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*



medigraphic.com

Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en Anestesiología

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Pablo Villaseñor-Ovies**

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Vicepresidente del Colegio Mexicano de Anestesiología.

** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico sur 4091, Col. Fuentes del
Pedregal, Delegación Tlalpan,
México, D.F.
Tel. 5645 1684, Ext. 51155
Dirección de correo electrónico:
seconcapma@medinet.net.mx
pablovo@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 31-05-04
Aceptado para publicación: 05-07-04

RESUMEN

La coagulación consiste en una serie de reacciones que se generan en la superficie celular y cuyo objetivo es la formación de trombina en sitios de lesión vascular. El modelo tradicional de la coagulación, propuesto hace 40 años, separa las fases celular y humoral de la coagulación y considera que el proceso de hemostasia se consigue a través de la activación secuencial de enzimas efectoras en dos vías independientes. Recientemente se desarrolló un nuevo modelo que ha permitido un mejor entendimiento de cómo el sistema de hemostasia funciona *in vivo*. Esta nueva teoría, conocida como modelo celular de la coagulación enfatiza la interacción entre los factores solubles y las superficies celulares y considera a las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático. En el nuevo modelo, la coagulación se sucede en tres fases que ocurren en distintas superficies celulares y de manera simultánea: iniciación, amplificación y propagación y resalta la importancia del complejo factor VII/factor tisular en la fase de activación del sistema. Este nuevo modelo generó las bases para el uso terapéutico de altas dosis de factor VII recombinante activado en pacientes con hemorragia debida a anomalías en la hemostasia en distintas entidades clínicas que incluyen la coagulopatía del paciente quirúrgico. El objetivo de esta revisión es analizar el nuevo modelo celular de la coagulación y su impacto en las opciones terapéuticas del paciente quirúrgico con hemorragia.

Palabras clave: Coagulación, teoría celular de la hemostasia, factor VII.

SUMMARY

*Coagulation involves the generation of thrombin at sites of vascular injury as a result of a series of reactions on the cellular surface. The traditional model of coagulation views the humoral and cellular phases as two distinct processes, and describes hemostasis as the sequential activation of effector enzymes along two independent pathways. A new model, which allows a better understanding of how the system works *in vivo*, was developed recently. A key issue in this new theory, called the cellular-based model of hemostasis, is the interaction between soluble factors and the cellular surface; cells are considered essential elements, with an active role in controlling coagulation. This new model proposes that coagulation takes place on different cell surfaces in three overlapping steps: initiation, amplification, and propagation, and highlights the importance of the complex Factor VII/Tissue Factor during the early phase of the process. The new model sets the basis*

for the therapeutic use of high-dose recombinant factor VIIa in patients with uncontrolled bleeding due to abnormalities in the hemostatic system in various clinical situations, including coagulopathy in surgical patients. This review examines the new cell-based model of coagulation and its influence on the management of uncontrolled bleeding in surgical patients.

Key words: Coagulation, cell-based theory of hemostasis, factor VII.

INTRODUCCIÓN

En situaciones fisiológicas la sangre se mantiene en estado líquido dentro de la vasculatura y al mismo tiempo es capaz de formar coágulos para sellar una herida. La formación, precisa y balanceada de trombina en sitios de lesión vascular es el resultado de una serie ordenada de reacciones que colectivamente se conocen como coagulación sanguínea⁽²⁾. La coagulación de la sangre es un proceso delicadamente equilibrado en el cual existe participación e interacción entre células y proteínas con características bioquímicas especiales.

Las proteínas que interactúan en los procesos de coagulación se agrupan en 3 categorías, como se muestra en el cuadro I⁽⁹⁾. Los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, comparten características bioquímicas y estructurales especiales; la más importante de éstas es la presencia de un dominio de ácido γ -carboxiglutámico en la región amino-terminal de la molécula. Este dominio contiene entre 8 y 12 residuos de glutamato (Gla) y tiene 3 funciones de gran importancia fisiológica: 1) Permitir la activación de la molécula a través de la carboxilación de residuos de ácido

glutámico; 2) favorecer la unión con moléculas de calcio y otros cofactores para catalizar las reacciones de proteólisis y 3) facilitar la interacción con moléculas de fosfolípidos de carga negativa para aumentar la actividad proteolítica. Además de la estructura, estos factores de la coagulación comparten características funcionales especiales; todos son sintetizados en el hígado y sufren cambios postranscripcionales consistentes en: eliminación del propéptido señal y la mencionada carboxilación de los residuos de ácido glutámico a través de la enzima glutamato-carboxilasa. Estos factores circulan en forma de zimógenos o proenzimas que al activarse adquieren capacidad de proteasa de serina, la cual se ve potencializada por la presencia de cofactores específicos. Si bien, todos los zimógenos-Gla observan cierta actividad en ausencia de su cofactor, la interacción con estos incrementan su actividad exponencialmente. De la misma manera, la asociación de estas enzimas con las cabezas con carga negativa de los fosfolípidos de membrana, especialmente la fosfatidilserina, incrementa la actividad de proteasa. Así por ejemplo, si consideramos una tasa relativa de actividad de proteasa de 1 para el factor IXa, el complejo

Cuadro I. Categorías de los factores de la coagulación.

Categoría	Proteína	Concentración µg/ml	Vida media, horas
Proenzimas			
Proteínas-Gla	Protrombina (Factor II) Factor VII Factor IX Factor X Proteína C	100-150 0.5 4-5 8-10 4-5	60-70 3-6 18-24 30-40 6
Proteínas-no Gla	Factor XI Factor XII Prekalicreína Factor XIII Antitrombina III	5 30 50 15 150-400	52 60 35 240 72
Cofactores solubles	Factor V Factor VIII Factor de von Willebrand Proteína S	5-10 0.1-0.2 10 25	12 8-12 12 42
Celulares	Factor tisular Trombomodulina	— —	— —
Proteínas estructurales	Fibrinógeno	2000-4000	72-120

IXa/Ca⁺/plaquetas/VIIIa tiene una tasa relativa de actividad de 9,000,000^(2,9,12,14,16).

A) FACTORES DE LA COAGULACIÓN

1. Factor II. La trombina es la enzima efectora central del sistema de coagulación al tener varias funciones importantes: a) La función principal y más conocida de la trombina es la escisión de los fibrinopéptidos A y B, los cuales se polimerizan para formar la fibrina⁽¹⁰⁾. b) Es un potente activador de plaquetas a través de receptores PAR-1 y PAR-4, así como de la glucoproteína Ib α ⁽⁶⁾. c) Tiene efectos procoagulantes al participar en la retroalimentación positiva mediante la activación de los factores V, VIII, XI y XIII. d) Activa a la enzima parecida a procarboxipeptidasa-B, también conocida como inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (IFAT), la cual inhibe la degradación de fibrina mediada por plasmina. e) Agregado a sus efectos procoagulantes la trombina se une a su cofactor celular, trombomodulina, presente en las células endoteliales de los lechos microvasculares, lo que permite la activación de la proteína C⁽¹²⁾. f) Son también conocidas las actividades de factor de crecimiento y de citocina con un papel creciente en los procesos de aterosclerosis, reparación de heridas e inflamación. La protrombina es escindida por el complejo protrombinasa, que consiste en un complejo unido a fosfolípidos formado por la enzima factor Xa y su cofactor Va. El dominio efector (trombina) se separa del resto de la molécula (fragmento de protrombina 1.2)⁽¹⁰⁾. Al ser producidos en cantidades equimolares el fragmento de protrombina 1.2 es utilizado como marcador de activación de trombina. El principal inhibidor plasmático de la trombina es la antitrombina III^(2,9,12).

2. Factor VII/factor tisular. Conocido como proconvertina, al factor VII actualmente se le considera la piedra angular de la activación de los procesos de hemostasia, junto con su cofactor, el factor tisular⁽¹⁾. La mayor parte del factor VII se encuentra en la sangre en forma de cimógeno y sólo un 1% circula de manera activa, su principal activador es el factor X^(17,19). El factor tisular es una proteína de membrana presente de manera abundante en las células que rodean el lecho vascular, sobre todo fibroblastos y músculo liso; es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre⁽¹⁸⁾, aunque algunos estudios señalan su presencia en la membrana de leucocitos activados, especialmente monocitos⁽²²⁾. La producción de factor tisular se encuentra bajo control transcripcional, y sus niveles se incrementan en respuesta a estímulos inflamatorios y hormonales. El factor VIIa y el factor tisular se ponen en

contacto cuando existe lesión vascular; el complejo activa a los factores IX y X y es inhibido principalmente por la vía del inhibidor del factor tisular (VIFT) y en menor medida por la antitrombina III^(11,17-19,22).

3. Factor IX/factor VIII. El factor IX es una enzima fundamental en los procesos de hemostasia y su ausencia congénita se traduce clínicamente en tendencia al sangrado (hemofilia B, deficiencia de Christmas). Tiene dos fuentes potenciales de activación: El complejo factor VIIa/FT y el factor XIa, existe también una molécula plaquetaria con capacidad de activar este factor. Pequeñas cantidades de factor IX son activadas de forma basal por el complejo VIIa/FT fisiológicamente, pero no es claro el papel potencial del factor IXa en los procesos de activación de la coagulación. El factor VIII es una proteína con actividad de cofactor soluble, que viaja unido al factor de von Willebrand, lo que le confiere una mayor vida media. Es activado por la trombina y por el factor Xa. Una vez activados, el factor IX se une con el factor VIII que junto con Ca⁺ y en presencia de fosfolípidos constituyen el complejo Xasa^(3,23).

4. Factor X/factor V. El factor de Stuart-Prower, como se le conocía anteriormente, es una proteasa de serina que junto con el cofactor Va y fosfolípidos de membrana, forma el complejo protrombinasas que activa a la trombina. Representa el primer factor de la vía final común en el modelo antiguo de la hemostasia y tiene, de la misma manera, dos fuentes potenciales de activación: el complejo VIIa/FT y el complejo IXa/VIIIa, conocidos como complejos Xasa extrínseco e intrínseco, respectivamente. El factor V es homólogo al factor VIII en su estructura génica, secuencia de aminoácidos y dominios moleculares. Circula en forma libre en el plasma, pero un 20% se encuentra en los gránulos α plaquetarios. Su principal activador es la trombina, pero puede también ser activado por el factor X^(2,12).

5. Fibrinógeno y factor XIII. El fibrinógeno es una glucoproteína perteneciente al grupo de las globulinas, presente en el plasma en grandes concentraciones (300-400 mg/dl), y en menor medida en los gránulos alfa de las plaquetas. Su síntesis corre a cargo del hepatocito y está influenciada por estímulos inflamatorios. Al ser escindido por la trombina, libera los fibrinopéptidos A y B, que forman las moléculas de fibrina, las que al polimerizarse de forma espontánea forman una red que cubre y da resistencia al coágulo. El factor XIII, es igualmente, una glucoproteína formada por dos subunidades y cuya función es entrecruzar las cadenas α y γ de la fibrina para estabilizar el coágulo y protegerlo de las acciones de la plasmina⁽²⁾.

B) LA VÍA INTRÍNSECA

Fue descrita como una vía alterna de activación del sistema de la coagulación. Involucra la acción del factor XII, cininógeno de alto peso molecular, prekalicreína, el factor XI y el factor IX⁽¹²⁾. El papel fisiológico de esta vía es motivo de discusión ya que no se activa en los procesos de hemostasia inducidos por lesión endotelial; además, las deficiencias heredadas de algunas proteínas de este sistema no se asocian con problemas de sangrado, como en el caso del factor XII y la prekalicreína. También es claro, que algunos factores de la vía intrínseca, como el factor VIII y el factor IX, son esenciales en la hemostasia, ya que su ausencia se traduce en proclividad a la hemorragia. Entonces, ¿Cuál es la función de la vía intrínseca? En el antiguo modelo de la coagulación, la activación de la vía intrínseca implicaba una serie de reacciones secuenciales que culminaba en la activación del factor IX; la evidencia actual indica que la activación de la hemostasia por la vía intrínseca *in vivo* es cuestionable. En la nueva teoría de la coagulación, el complejo FVIIa/factor tisular, es el responsable del inicio de la coagulación a través de la activación del factor X. Sin embargo, en 1990 se estableció que el complejo VIIa/FT era capaz de mediar la activación del factor IX, estableciendo un puente entre las dos vías de la coagulación⁽²³⁾. Este descubrimiento le dio un papel central al complejo VIIa/FT en el proceso de la hemostasia. Por un lado en la iniciación de la coagulación a través de la activación del factor X y por otro lado, a través de sus efectos sobre el factor IX, en la amplificación de las reacciones procoagulantes. El fenómeno de amplificación es de gran importancia en los procesos procoagulantes por tener resistencia relativa ante los efectos de anticoagulantes naturales, especialmente de la VIFT^(19,22,24).

C) EL MODELO CLÁSICO DE LA COAGULACIÓN

Fue descrito en 1964 por Davie y Ratnoff⁽³⁹⁾ como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí que culminaban en una vía final común con la activación del factor X. De acuerdo con este modelo, la activación de cualquiera de las dos vías resultaba en la producción de grandes cantidades de trombina y la subsecuente formación de fibrina.

El modelo, fue muy útil al describir de forma organizada la interacción entre las proteínas con actividad procoagulante y probablemente siga encontrando utilidad al apoyar la evaluación por laboratorio de los tiempos globales de la coagulación. Sin embargo, este modelo no es válido para explicar los mecanismos que llevan a la hemostasia *in vivo*; no le otorga importancia a cada uno de los complejos con actividad procoagulante; no considera la interacción del sistema con las células que participan en la coagulación; no

considera las interacciones entre las dos vías de la coagulación y falla en explicar con detalle los aspectos fisiopatológicos del sistema hemostático, en otras palabras, el modelo no permite explicar los distintos grados en la tendencia a la hemorragia que resultan de deficiencias de los diferentes componentes de las dos vías. ¿Por qué la deficiencia congénita de factor XII no produce problemas de sangrado? ¿Por qué en la hemofilia el factor VII endógeno no compensa la falta de los factores deficientes para la producción de trombina? Son sólo dos de las muchas cuestiones que el modelo tradicional no puede contestar (Figura 1).

D) EL NUEVO MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN

En un intento por abordar el fenómeno de la hemostasia desde otra perspectiva, se han desarrollado modelos experimentales y conceptuales para probar las hipótesis en un modelo bioquímico *ex vivo*, y permitir un mejor entendimiento de cómo el sistema funciona *in vivo*. El más logrado de éstos es el modelo celular de la coagulación desarrollado por Hoffman y cols⁽¹⁹⁾. El aspecto más importante del modelo es considerar a las células como elementos esenciales en el proceso de formación del coágulo y demostrar que las superficies celulares poseen características especiales capaces de dirigir el proceso hemostático. La nueva teoría rompe así, con el paradigma del modelo tradicional donde el papel de la célula era únicamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfatidilserina donde los complejos procoagulantes podrían ser armados. El nuevo modelo, también hace énfasis en que la coagulación ocurre en tres fases, que ocurren simultáneamente en diferentes superficies celulares. La

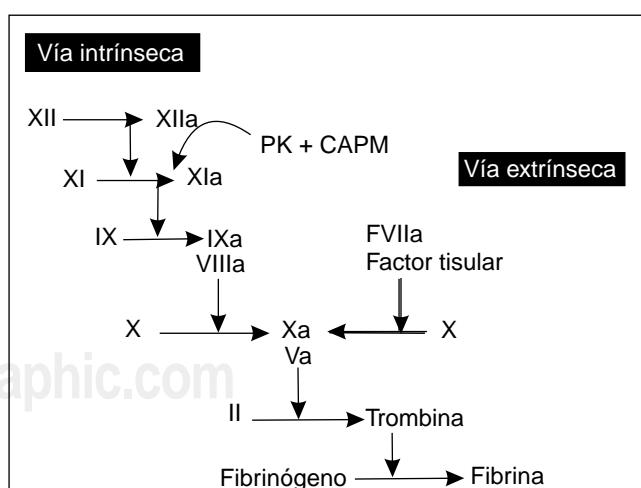


Figura 1. Modelo clásico de la coagulación.

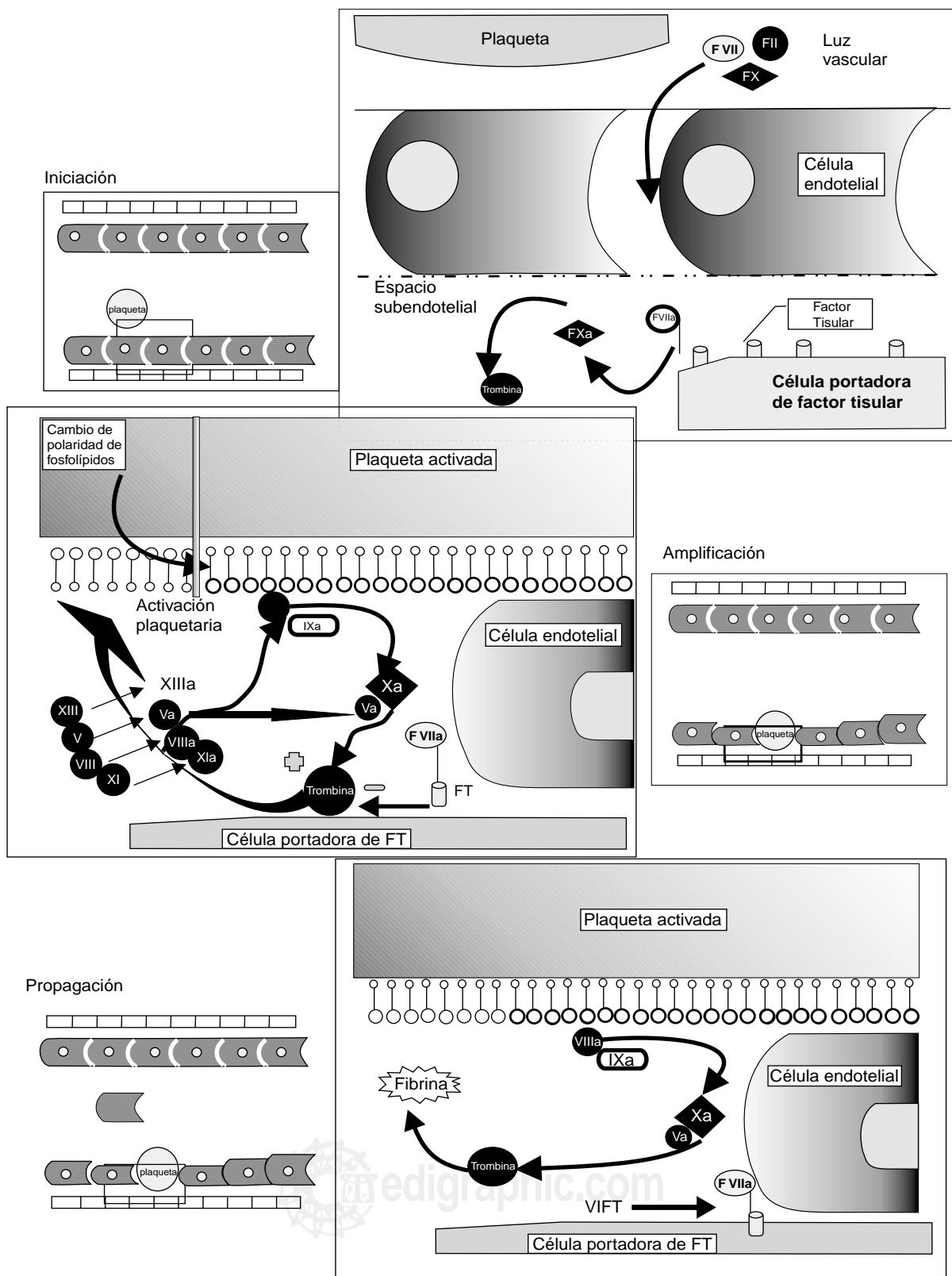


Figura 2. Nuevo modelo de la coagulación.

primera fase, ocurre en las células portadoras de factor tisular (subendotelial); en la fase de amplificación el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase, de propagación, ocurre en la superficie plaquetaria y resulta en la producción de grandes cantidades de trombina (Figura 2).

1) Iniciación

El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales en el inicio de los procesos de hemostasia. El factor VII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva, y sus funciones, a las concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con elementos de la sangre; la célula que alberga este receptor (fibroblasto, miocito, célula mononuclear, macrófago) se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad del mismo. La interacción entre el factor tisular y el factor VIIa es el proceso fundamental en la iniciación de la coagulación; tal interacción incrementa la actividad del factor VII en $1 \times 10^{(7)}$. El complejo VIIa/FT activa a los factores X y IX, y el factor Xa formado, es capaz de generar pequeñas cantidades de trombina de manera local^(11,19).

Existe evidencia que sugiere que estas reacciones responsables de la iniciación de la coagulación ocurren de forma continua fuera de la vasculatura en individuos sanos. El factor VII, X y la protrombina, son capaces de permear a través de espacios titulares fuera del sistema vascular y pueden ser detectados en linfa y tejidos perivasculares. Con base en estas observaciones, se formuló la teoría de "mínima función"⁽²⁰⁾, en la cual el sistema del factor tisular tiene actividad constante, generando constantemente, pequeñas cantidades de trombina fuera del sistema vascular en individuos sanos. A pesar de que el paso inicial de la coagulación se produce de manera continua, esto no conduce a la formación de coágulos ya que las reacciones y sus productos se encuentran afuera de la vasculatura y de otros elementos esenciales del sistema; la interacción de unos con otros requiere una pérdida de integridad de la pared de los vasos⁽¹³⁾.

2) Amplificación

Como resultado de la lesión vascular, los elementos del sistema que son incapaces de abandonar el espacio intravascular por su tamaño son ahora aptos para hacerlo. El más importante de éstos es la plaqueta. La fase de amplificación es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de éstas con los factores de la coagulación, especialmente con las cantidades limitadas de trombina que se generan en la vecindad de la célula portadora de factor tisular (*vide supra*). Las plaquetas se activan

y degranulan, al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el vaso dañado; una característica muy importante en la activación de las plaquetas es el cambio de polaridad de las cabezas negativas de los fosfolípidos para permitir su interacción con los factores de la coagulación⁽⁴⁶⁾.

Aunque es insuficiente para la formación de un coágulo, la pequeña cantidad de trombina producida por la vía VIIa/FT, durante la fase de iniciación, es esencial para amplificar el proceso. La trombina, es un ávido reclutador de plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al poseer la capacidad de activar a los factores V, VIII y XI⁽⁶⁾. La fase de propagación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de los anticoagulantes naturales: VIFT, antitrombina III y proteína C, cuya función es importante en regular los procesos procoagulantes⁽¹⁸⁾. Finalmente el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X; parte de este complejo se ensambla en la célula portadora de factor tisular y puede difundir a la superficie plaquetaria dada su resistencia relativa a los efectos de anticoagulantes naturales⁽¹⁷⁾. El papel de este complejo eventualmente supera la del complejo VIIa/FT en la producción de Xa, ya que es 50 veces más eficiente y dada la inactivación creciente del VIIa/FT por el VIFT^(18,19).

3) Propagación

La fase de propagación presenta un cambio de locación de los procesos que llevan a la generación de la trombina, de la célula portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria activada permite el ensamblaje del complejo IXa/VIIIa y potencia sus acciones en $1 \times 10^{(8)}$. Grandes cantidades de trombina se producen durante esta fase resultando en la escisión proteolítica del fibrinógeno y formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un firme coágulo organizado de fibrina. La trombina a su vez, activa al factor XIII y al IFAT con efectos positivos adicionales en la estabilidad del coágulo y en la resistencia a los efectos de la plasmina^(17,23).

E) COAGULOPATÍA EN EL ENFERMO QUIRÚRGICO

La hemorragia es un problema frecuente en pacientes en el transoperatorio y es secundaria a la disfunción de los mecanismos involucrados para lograr una hemostasia completa en el contexto de lesión tisular. La coagulopatía se define como la pérdida de la capacidad de la sangre para coagular normalmente y es resultado de depleción, dilución o inactivación de los factores de la coagulación y plaquetas. Cosgriff y cols⁽²⁵⁾ definieron a la coagulopatía grave como aquella en la que el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo

parcial de tromboplastina (TTP) se encuentran alargados al doble del control.

Las consecuencias de la coagulopatía deben entenderse como la suma de los efectos sobre los componentes individuales en la disfunción de plaquetas y factores de la coagulación; a éstos se agregan los efectos de la hemodilución, acidosis, hipotermia y daño orgánico que habitualmente están presentes⁽²⁷⁾.

Mikhail⁽²⁸⁾, exploró la tríada de hipotermia, acidosis y coagulopatía en el paciente politraumatizado, así como sus efectos deletéreos y su impacto en la sobrevida. Estos factores, junto con la disfunción hepática, dilución y consumo de factores de la coagulación y un exceso en la actividad fibrinolítica han sido identificados como precursores en el desarrollo de coagulopatía.

I) ETIOLOGÍA

- Hemodilución.

La hemodilución se inicia con la pérdida sanguínea. Las plaquetas y los factores de la coagulación son eliminados con la hemorragia. El agua intersticial migra hacia el espacio intravascular conforme la presión hidrostática disminuye por debajo de la presión coloidosmótica y diluye los elementos protrombóticos. Aun así, en la fase IV del choque hipovolémico, el enfermo conserva el 60% de los factores procoagulantes y el 75% de sus plaquetas. El reemplazo del volumen perdido con líquidos y productos sanguíneos perpetúa la dilución⁽²⁶⁾.

El Comité del Soporte Vital Avanzado en Trauma del Colegio Americano de Cirujanos actualmente recomienda que 3 litros de líquidos sean infundidos por cada litro de sangre perdida. Esta vigorosa reanimación habitualmente involucra el uso de soluciones de coloide y cristaloide y perpetúa aún más la dilución. El uso de paquetes globulares, plasma y concentrados plaquetarios, también condiciona hemodilución^(26,27). Cuando se obtiene una unidad de sangre donada, el proceso de leucorreducción y preservación implica que se agreguen hasta 180 ml de soluciones adicionales, de tal forma que al transfundir un paquete global y una unidad de plasma, el hematocrito medio no supera el 30%, los factores de la coagulación se habrán diluido a 60% de su concentración normal. Las sustancias empleadas en la preservación de los hemoderivados fomentan la coagulopatía a través de otros mecanismos.

- Hipotermia.

La disminución en la temperatura corporal es frecuente en pacientes en el transoperatorio. La disminución en la producción de calor resulta de una disminución en la

actividad motora, perdida por conducción y convección, anestesia, exposición y uso de líquidos fríos durante la resuscitación. La etiología de la coagulopatía por hipotermia es poco entendida, pero algunas teorías postulan disfunción plaquetaria, inhibición de enzimas y fibrinólisis. La relación entre el desarrollo de coagulopatía e hipotermia es lineal. *In vitro*, existe una reducción en la tasa de reacciones enzimáticas de la coagulación en plasma en 10% por cada °C. Por debajo de 34°C sus efectos sobre la coagulación son muy graves, y por tanto los esfuerzos por normalizar la temperatura corporal no deben ser subestimados^(29,32).

- Acidosis.

La disminución en el pH plasmático puede tener efectos devastadores en el transoperatorio que incluyen: alteración de los procesos normales de coagulación y disminución en el flujo sanguíneo hepático contribuyendo subsecuentemente en la disfunción del proceso de hemostasia. La presencia de acidosis en el paciente quirúrgico es multifactorial, pero habitualmente obedece a 4 mecanismos básicos: Disminución en la capacidad renal de eliminación de ácidos, ingestión o infusión de ácidos, pérdida de exceso de bases o formación de cantidades excesivas de ácidos asociada a hipoperfusión tisular⁽²⁷⁾. Cada unidad de sangre total contiene 8.3 mmol/l de citrato con un pH de 5.8; la toxicidad por citrato se asocia con la administración rápida de grandes volúmenes de concentrados eritrocitarios y participa en la dificultad para corregir la acidosis⁽²⁷⁾.

La acidosis reduce la actividad de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, demostrado a través de la medición del TP y TTP; la acidosis también altera la función plaquetaria determinado a través de tromboelastografía. Estos cambios, son evidentes con un pH menor de 6.8⁽²⁸⁾.

- Coagulopatía por consumo.

Este término se reserva para describir un trastorno caracterizado por un consumo anormal de factores de la coagulación. El prototipo de la coagulopatía por consumo es la coagulación intravascular diseminada (CID). Se trata de un síndrome caracterizado por la activación sistémica intravascular de la coagulación, que es resultado de múltiples causas. Genera gran daño a la microvasculatura y disfunción orgánica⁽³⁸⁾. Para Bick y cols⁽⁴⁵⁾ la CID siempre se acompaña de 6 características de laboratorio: A) Activación del sistema procoagulante. B) Activación del sistema fibrinolítico. C) Consumo de inhibidores, D) Liberación de citocinas. E) Activación celular y F) daño a órgano blanco. Debido a que la CID no es un proceso patológico único y fácilmente identificable, puede ser muy difícil de diagnosticar, sin embargo, la presencia de una enfer-

Cuadro II. Entidades clínicas asociadas a coagulación intravascular diseminada.

Sepsis/Infección severa
Trauma (p.e politrauma, neurotrauma, embolia grasa)
Destrucción orgánica (pancreatitis severa)
Cáncer
Tumores sólidos
Trastornos mieloproliferativos/linfoproliferativos
Complicaciones obstétricas
Embolismo de líquido amniótico
Desprendimiento de placenta
Anormalidades vasculares
Síndrome de Kasabach-Merrit
Aneurisma gigante
Falla hepática severa
Reacciones tóxicas severas
Mordedura de serpiente
Uso de drogas
Reacciones transfusionales
Rechazo de injerto

Cuadro III. Exámenes de laboratorio para diagnóstico de coagulopatía.

Tiempo de protrombina
Tiempo parcial de tromboplastina
Fibrinógeno
Plaquetas
Antitrombina
Complejos trombina-antitrombina
Fragmento de protrombina 1.2
Monómeros de fibrina
Productos de degradación de fibrinógeno
Dímero-D
Plasmina
Proteína C
Morfología eritrocitaria

medad desencadenante (Cuadro II) y la comprobación por laboratorio de los elementos propuestos por Bick y cols. es suficiente para establecerlo. La CID produce daño microvascular, estasis del flujo sanguíneo, falla orgánica y la pérdida del balance entre la actividad procoagulante y anticoagulante del plasma.

II) VALORACIÓN DE LA COAGULOPATÍA POR LABORATORIO

La valoración clínica tiene grandes limitaciones para evaluar los trastornos de la coagulación; los signos clínicos

como el sangrado microvascular, epistaxis, hematomas en los sitios de punción y la hematuria indican que existen fallas en el proceso hemostático, sin embargo son datos inespecíficos al tratar de determinar qué punto del sistema está fallando. Por esto, es importante el apoyo del laboratorio para evaluar el proceso de la coagulación. El correcto entendimiento de las acciones de cada uno de los componentes del sistema es esencial para conocer los alcances y limitaciones de las pruebas de laboratorio.

No existe un consenso sobre cuáles son las pruebas de coagulación esenciales en el diagnóstico de la coagulopatía. Ningún estudio por sí solo permite predecir con certeza la probabilidad de sangrado. La repetición periódica de las pruebas es esencial para predecir el curso de la enfermedad. De las pruebas que se muestran en el cuadro III, el tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), dímero-D, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), antitrombina, niveles de fibrinógeno, cuenta plaquetaria, frotis de sangre, parecen ser apropiados para el monitoreo del paciente con riesgo de hemorragia durante los eventos quirúrgicos.

III) TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA COAGULOPATÍA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO

En el paciente inestable con coagulopatía o riesgo de la misma, es importante dirigir esfuerzos para contrarrestar las condiciones que participan como adyuvantes en la perpetuación del trastorno de la coagulación. La normotermia es esencial en pacientes quirúrgicos para prevenir complicaciones secundarias, entre ellas la coagulopatía. Es importante tratar la hipotermia por cualquiera de los métodos de recalentamiento que se tengan disponibles. De la misma forma, es importante tomar medidas para reducir la hemodilución en el paciente así como revertir la causa de la acidosis lo antes posible.

- *Plasma fresco congelado (PFC).* En la práctica diaria, la medida terapéutica más empleada para tratar la hemorragia en el transoperatorio, es el uso de hemoderivados. Los beneficios de la infusión de PFC en pacientes con tiempo de protrombina alargado son inciertos y empíricos. Por consenso, muchas asociaciones y grupos de expertos han recomendado el uso de plasma fresco, entre otras indicaciones, para la transfusión masiva de sangre^(35,47) (recambio de más de un volumen sanguíneo) y en la CID. Sin embargo, no existe información publicada que apoye los efectos benéficos del uso de plasma fresco en pacientes con coagulopatía y aún así, ésta sigue siendo una conducta altamente prevalente y rara vez cuestionada. El PFC se utiliza para sustituir diferentes factores de la coagulación incluyendo a sus inhibidores naturales. Habi-

tualmente, una unidad de plasma tiene 250 ml y de esto 80% es plasma y 20% es citrato y solución glucosada. Contiene 500 mg de fibrinógeno y 200 U de todos los demás factores de la coagulación. Aproximadamente un mililitro de plasma contiene una unidad de actividad de factor específico y 2 mg de fibrinógeno. Un problema importante con el uso del plasma es la baja concentración de factores de coagulación que contiene y por tanto, la necesidad de infundir grandes volúmenes del mismo. Un ml/kg de peso teóricamente eleva el tiempo de protrombina en 1%, de tal forma que para un individuo de 75 kg el elevar el TP de 40 a 60% del normal, requeriría 1,500 ml o 7 unidades de PFC, cantidad que algunos pacientes no podrían tolerar⁽³⁴⁾. Otro problema asociado con el uso de plasma y otros hemoderivados es el riesgo de infección asociada a transfusión⁽³⁷⁾.

- *Crioprecipitados.* Se forman a partir del congelamiento y descongelamiento de unidades individuales de PFC; este proceso concentra fibrinógeno (250 mg por unidad), factor de von Willebrand, factor VIII (80 U por Unidad) y factor XIII. Las deficiencias de cualquiera de estos factores puede ser tratada con éstos. Su característica es la mayor concentración de factores y menor necesidad de infusión de grandes cantidades de volumen, sin embargo, su eficacia no ha sido evaluada en pacientes críticos con coagulopatía. Las recomendaciones para su uso incluyen fibrinógeno < 100 mg/dl y deficiencias conocidas de factor VIII, von Willebrand y factor XIII^(26,35).
- *Plaquetas.* Los concentrados plaquetarios se utilizan para mejorar la función hemostática con el fin de prevenir o detener la pérdida sanguínea en pacientes con anomalías asociadas; p.e uremia o cirrosis. En pacientes críticamente enfermos, también se considera su uso cuando la cuenta plaquetaria es menor a 30,000/mm³. La transfusión de un concentrado de plaquetas incrementa la cuenta plaquetaria en 5,000 a 10,000/mm³ en el adulto promedio. La dosis terapéutica usual es un concentrado plaquetario por cada 10 kg de peso corporal. Una aféresis de plaquetas obtenida de un solo donador es el equivalente aproximado a seis concentrados. La concentración plaquetaria debe determinarse 10 minutos después de la transfusión. La falta de respuesta al tratamiento es frecuente, sobre todo en aquellos pacientes multitransfundidos y probablemente se deba a incompatibilidad ABO o aloinmunización por antígeno leucocitario humano^(26,27,34).
- *Terapia farmacológica*
Antifibrinolíticos.
Los agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, la aprotinina y el ácido ϵ -aminocaproico, son

habitualmente utilizados en cirugía cardíaca. Tanto el ácido tranexámico, como la aprotinina reducen los requerimientos de transfusión en pacientes cardioquirúrgicos. No existe información sobre el uso de estos agentes en el tratamiento de la coagulopatía en el paciente críticamente enfermo⁽³⁰⁾.

Desmopresina.

En 1974 Cash y cols, comprobaron que este análogo sintético de la vasopresina, hasta entonces utilizado para tratar la diabetes insípida nefrogénica, también incrementaba los niveles plasmáticos de FVIII, factor de von Willebrand y del activador de plasminógeno. Desde entonces, la desmopresina se utiliza para acortar rápidamente el tiempo de sangrado y la hemorragia en pacientes con hemofilia A leve a moderada, algunos tipos de enfermedad de von Willebrand y en la disfunción plaquetaria inducida por uremia. En el paciente quirúrgico, su indicación debe limitarse a estas situaciones clínicas^(58,59).

IV) FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO. VIIra

El factor VII recombinante activado (FVIIra) se desarrolló originalmente para tratar los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos. Recientemente reportes de casos han mostrado eficacia en el uso de factor VII para tratar otras causas de hemorragia descontrolada de etiología diferente (Cuadro IV). El uso generalizado de este producto, ha permitido comprender que el proceso de la coagulación puede

Cuadro IV. Indicaciones para el uso del 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
 - Prevención de la hemorragia perioperatoria
Trasplante hepático
 - Hemorragia digestiva
 - Hemorragia en neonatos pretérmino
 - Hemorragia del sistema nervioso central
-

ocurrir incluso cuando algunos factores de la coagulación están ausentes o su actividad se encuentra reducida. Altas dosis de factor VIIa pueden corregir trastornos de la coagulación al generar grandes cantidades de trombina en la superficie plaquetaria; estos estudios han llevado a considerar el potencial del FVIIra como un agente hemostático universal^(46,60).

El mecanismo a través del cual, altas dosis de FVIIra permiten corregir trastornos de coagulación debidos a deficiencias a distintos niveles del sistema, no se conoce del todo. El mecanismo más importante parece ser la producción de trombina en la superficie plaquetaria. Se ha demostrado que altas concentraciones de FVII generan trombina independientemente del FT a través de una interacción directa con las plaquetas. Las consecuencias de la producción acelerada de trombina sea dependiente o independiente de FT, incluyen: a) activación de plaquetas, b) generación de IFAT c) activación del factor XIII, y d) incremento en la producción de fibrina^(1,44,60).

A. USO DE FACTOR VIIRA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO

A pesar del uso de las medidas para controlar la hemorragia expuestas previamente, persiste la necesidad de un agente que pueda incrementar el proceso de producción de trombina en el sitio de lesión. En los pacientes en los que prácticamente se han agotado todas las medidas para corregir la coagulopatía, se ha utilizado el FVIIra como una medida de rescate. Existen muchos reportes de casos que abordan el uso del FVIIa en el paciente con hemorragia asociada a cirugía, sin embargo, al igual que muchas de las indicaciones "no aprobadas", no existen estudios comparativos que señalen la eficacia del producto en esta situación^(34,54).

Un ejemplo de lo anterior es el caso reportado por O'Neill y cols⁽⁵⁷⁾; en éste se describe a un paciente con heridas por arma punzocortante; a pesar de la transfusión de 108 U de paquete globular, 78 U de PFC, 18 U crioprecipitado, 12 aféresis de plaquetas, tres exploraciones quirúrgicas y dos embolizaciones angiográficas, la hemorragia intraabdominal masiva continuó asociada al alargamiento de los tiempos de la coagulación. Una sola dosis de 90 µg/kg de FVIIra se administró como último recurso, la hemorragia se controló y se normalizaron los niveles de TP y de hemoglobina.

La falta de estudios controlados y de evaluación de costo-efectividad determina que aún no existan guías clínicas sobre el uso de FVIIra en pacientes quirúrgicos con coagulopatía. Parecería útil y efectivo el emplear el FVIIra en pacientes que hubieran requerido más de 15 Unidades de sangre en 8 horas o más de 20 Unidades en 24 horas, cuando otras medidas terapéuticas han fallado⁽²¹⁾.

B. CARACTERÍSTICAS DEL FVIIRA Y RECOMENDACIONES PARA SU USO

El FVIIra tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al FVIIa endógeno. Se produce a partir de líneas celulares de riñón de hámster y el producto es purificado con el uso de anticuerpos monoclonales y sometido a autoactivación por cromatografía de intercambio iónico⁽²¹⁾. Al igual que la proteína endógena, su vida media es corta, aproximadamente de 2.7 horas y por ello el intervalo de dosis debe ser de entre 2 y 4 horas. Tanto el TP como el TPT se acortan con el uso de FVIIra, sin embargo, estos parámetros de laboratorio no parecen tener una correlación directa con las acciones del medicamento. Hasta hoy, la evidencia indica que el control por laboratorio del uso de FVIIra debe hacerse con determinación de la actividad del factor VII en plasma; recientemente se ha investigado el uso de la tromboelastografía como prueba de coagulación, sobre todo en trasplante hepático. La dosis estándar de FVIIra es de 90 µg/kg que podrá repetirse después de 2 horas si la hemorragia no se detiene. Igualmente, se ha empleado el medicamento a manera de infusión continua en cirugías donde se anticipa pérdida hemática importante, como el trasplante hepático^(21,56,60).

Como en todos los medicamentos que activan el sistema de la coagulación, la trombosis y tromboembolismo son complicaciones del uso de FVIIa. Entre 1996 y 2000 más de 140,000 dosis de FVIIra se habían administrado, de los cuales 23 desarrollaron enfermedad tromboembólica que incluía: infarto al miocardio, tromboembolia pulmonar, infarto cerebral y coagulación intravascular diseminada⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES

En los últimos años se desarrolló un nuevo modelo de la coagulación, el cual propone que ésta se activa mediante la interacción de superficies celulares, factor tisular y factor VII en tres fases simultáneas: iniciación, amplificación y propagación, a diferencia del modelo tradicional el cual postula que la coagulación está regulada exclusivamente por una cascada de activación de factores solubles en dos vías independientes. En este nuevo modelo, también conocido como teoría celular de la coagulación, se propone que las superficies celulares controlan y dirigen el proceso de la hemostasia. La nueva teoría permite un mejor entendimiento de los problemas clínicos observados en los trastornos de la coagulación.

Numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado que el factor VII recombinante activado administrado a dosis suprafisiológicas es capaz de iniciar *per se* el proceso de la coagulación y controlar la hemorragia en diferentes situaciones clínicas a las que se enfrenta cotidianamente el anestesiólogo.

REFERENCIAS

1. Kjalke M, Ezban M, Monroe D, 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.
2. Griffin J. Control of Coagulation Reactions. In: Beutler E, Lichtman M, Coller B, eds. *Williams hematology*. 6 ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1435-50.
3. Gordon D. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2001;115:507-513.
4. Kitchen S. Problems in laboratory monitoring of heparin dosage. *Br J Haematol* 2000;111:397-406.
5. Delgado V, Jiménez V, Hernández A, et al. Acquired Haemophilia: Review and Meta-Analysis Focused on Therapy and Prognostic Factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.
6. Dörmann D, Clemetson K, Kehrel B. The GPIb thrombin-binding site is essential for thrombin-induced platelet procoagulant activity. *Blood* 2000;96:2496-78.
7. Von dem Borne PA, Meijers J, Bouma B. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995;86:3035-42.
8. Little R, Dixon E, Bang N. Effect of thrombin, the thrombin receptor activation peptide, and other mitogens on vascular smooth muscle cell urokinase receptor mRNA levels. *Blood* 1994;84:3700-08.
9. Novales X, Amato D, Ojeda E. Sistema Linfohemático: Plaquetas Hemostasia y Coagulación. UNAM Iztacala 1993.
10. Wayne Ch, Tomas V. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation *in vivo* during cardiopulmonary bypass. *Blood* 2003;101:4355-62.
11. Rao L, Williams T, Rapaport S. Studies of the activation of factor VII bound to tissue factor. *Blood* 1996;87:3738-48.
12. Dahlbäck B. Blood Coagulation. *Lancet* 2000;355:1627-32.
13. Rao L, Rapaport S, Bajaj S. Activation of human factor VII in the initiation of tissue factor-dependent coagulation. *Blood* 1986;68:685-91.
14. Biousses V. The Coagulation System. *J Neuroftalmol* 2003;23:50-61.
15. Hoffman M, Monroe D, Oliver J, Roberts H. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794-1801.
16. Davidson C, Tuddenham E, Mcvey J. 450 million years of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1487-94.
17. Lau H. The interaction between platelets and factor VII/VIIa. *Transfus Apheresis Sci* 2003;28:279-83.
18. Doshi S, Marmur J. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002;30:S241-50.
19. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17:51-55.
20. Mann K. Potential analyzes for the diagnosis of thrombosis: An overview. *Ann Epidemiol* 1992;2:365-370.
21. Rott H, Trobisch H, Kretzschmar E. Use of recombinant factor VIIa, Novo Seven, in the management of acute hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:159-69.
22. Golino P. The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway. *Thromb Res* 2002;106:257-65.
23. Bauer K, Kass B, Cate H, et al. Factor IX is activated *in vivo* by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990;76:731-736.
24. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem* 2003;10:797-811.
25. Cosgriff N, Moore E, Sauaia A, et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997;42:857-62.
26. Lapointe L, Von Rueden K. Coagulopathies in Trauma Patients. *AACN Clin Iss* 2002;13:192-203.
27. Armand R, Hess J. Treating Coagulopathy in Trauma Patients. *Trans Med Rev* 2003;17:223-231.
28. Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *AACN Clin Iss* 1999;10:85-94.
29. Watts D, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma. Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44:846-854.
30. Despotis G, Goodnough L. Management Approaches to Platelet-Related Microvascular Bleeding in Cardiothoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:S20-32.
31. Mueller M, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res* 2002;107:S9-17.
32. Luna G, Maier R, Pavlin D, Anardi D, Copass M, Oreskovich M. Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients. *J Trauma* 1987;27:1019-1024.
33. Fries D, Inerhofer P, Schofersberger W. Coagulation management in trauma patients. *Curr Op Anaesthesiol* 2002;15:217-223.
34. Hellstem P, Hannelore H. Indications for plasma in massive transfusion. *Thromb Res* 2002;107:S19-22.
35. Levy M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 124:567-76.
36. Youssef W, Salazar F, Dasarathy S, et al. Role of Fresh Frozen Plasma Infusion in Correction of Coagulopathy of Chronic Liver Disease: A Dual Phase Study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391-94.
37. Taylor F, Toh C, Hoots K, et al. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis* 2000;86:1327-30.
38. Davie E, Ratnoff O. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310-12.
39. Teitel J. Algorithm for approach to therapy. *Clin Lab Haemathol* 2000;22:26-29.
40. Demplfe C. Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders. *Curr Op Anaesthesiol* 2004;17:125-29.
41. Cate H, Schownmakers S, Franco R, et al. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:S95-97.
42. Sahud M. Coagulation tests in differential diagnosis. *Clin Lab Haemathol* 22:2-8.
43. Gerotziafas G, Zervas K, Arzoglou P, et al. On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage: focus on prothrombin activation. *Br J Haematol* 2003;117:705-08.
44. Bick R, Arun B, Frenkel E. Disseminated intravascular coagulation: Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations. *Haemost* 1999;29:111-34.
45. Ghorashian S, Hunt B. "Off license" use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004;1-15.
46. Contreras M, Ala F, Greaves M, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Hematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med* 1992;2:57-63.

48. Van't Veer C, Golden N, Man K. Inhibition of thrombin generation by the zymogen factor VII: implications for treatment of hemophilia A by factor VIIa. *Blood* 2000;95:1330-5.
49. Deveras R, Kessler P, Dechavanne P, et al. Reversal of warfarin-induced excessive anti-coagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002;137:884-8.
50. Kristensen J, Killander A, Hippe E, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemost* 1996;26:159-64.
51. Poon M, Demers C, Jobin F, et al. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding in and surgery in patients with Glanzmann Thrombasthenia. *Blood* 1999;94:3951-3.
52. Moisescu E, Ardelean L, Simion I, Muresn A, Ciupan R. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure. *Blood Coagul fibrinolysis* 2004;84:457-64.
53. Jeffers L, Chalasan N, Balart L, et al. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002;123:118-26.
54. Kenet G, Walden R, Eldad AM, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999;354:1879.
55. Griesen G, Andreasen R. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:117-20.
56. Roce L, Savidge G. Novoseven (recombinant factor VIIa) in central nervous system bleeds. *Haemost* 1996;26:131-4.
57. O'Neill P, Bluth M, Blaster E, et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexist in coagulopathy. *J Trauma* 2002;52:400-5.
58. Cash J, Gader A, Costa J. Proceedings: The release of plasminogen activator and factor VIII to lysine vasopressin, arginine vasopressin, I-desamino-8-D-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. *Br J Haematol* 1974;27:363-4.
59. Kaufmann J, Vischer U. Cellular mechanisms of the haemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682-89.
60. Hoffman M, Monroe D. The Action of High-Dose Factor VIIa (FVIIa) in a Cell-Based Model of Hemostasis. *Dis Mon* 2003;49:14-21.

