



## Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica

Raúl Carrillo Esper,\* Yisel Yudy Antigua Bretón,\*\* Jorge Raúl Carrillo Córdova\*\*\*

### Resumen

El modelo de hemostasia que tradicionalmente ha sido aceptado consiste en dos vías e incorpora una serie de pasos humorales secuenciales que inducen la producción de trombina. El modelo celular de la hemostasia rompe el paradigma anterior y establece que el complejo factor tisular-factor VII activado (FT-FVIIa) en estrecha interacción con plaquetas activadas modula la secuencia del proceso de coagulación que induce la generación de trombina. Se caracteriza por los pasos secuenciales de iniciación, amplificación y propagación. Con base en el modelo celular de la hemostasia se introdujo en la práctica clínica el empleo del factor VII recombinante activado (FVIIra). El FVIIra es potente agente prohemostático que se ha usado ampliamente en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores y en otros problemas complejos de coagulación con resultados positivos en el 90% de los casos. La aplicación del FVIIra en otras indicaciones caracterizadas por presentar hemorragia grave y no controlada es promisoria. El FVIIra es efectivo y tiene un amplio margen de seguridad, reportándose una incidencia de 1 a 2% de complicaciones trombóticas.

**Palabras clave:** Modelo celular de la hemostasia, factor VII recombinante activado, factor tisular, plaquetas.

### Summary

The traditional model of haemostasia includes two pathways with sequential humoral activation that results in the generation of thrombin. The cellular model of hemostasis establishes that complex tissue factor-activated factor VII (TF-FVIIa), in close relation with the surface of the platelet activates the rest of the coagulation factors to generate thrombin. The sequence initiation, amplification and propagation are characteristics of this model. The use of the recombinant activated factor VII (rFVIIa) is sustained in the cellular model activation of coagulation. rFVIIa is a potent prohemostatic agent in approximately 90% of patients with hemophilia and inhibiting antibodies and other types of complex coagulation disorders. The application of rFVIIa in other patients who experience severe bleeding is promising. rFVIIa is effective and appears to be relatively safe with a 1-2% of thrombotic complications.

**Key words:** Cellular model of hemostasis, recombinant activated factor VII, tissue factor, platelets.

### INTRODUCCIÓN

En los años 60 se propuso por Davie y Ratnoff un modelo de coagulación que incorporaba una serie de pasos en donde la activación secuencial de factores resultaba en la generación de trombina. En este modelo las vías de la coagulación se dividieron en dos sistemas, el extrínseco y el intrínseco. De manera común ambas vías activaban al factor X, el cual en unión con el cofactor Va convertían la protrombina a trombina. Este modelo, denominado también cascada de la coagulación, es razonablemente bueno para explicar la activación *in vitro* de la coagulación a través del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplasti-

\* Jefe UTI Hospital Ángeles Lomas.

\*\* Residente de tercer año de Medicina Crítica Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago de Los Caballeros, República Dominicana.

\*\*\* Facultad de Medicina. Grupo NUCE. UNAM.

#### Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper  
Hospital Ángeles Lomas. Vialidad de la Barranca S/N. Colonia Valle de las Palmas. Huixquilucan, Estado de México 52763.  
Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Aceptado: 12-01-2007.

na parcial activado (TTPa) que corresponden a las vías extrínseca e intrínseca respectivamente. Sin embargo, en base a los conocimientos generados en los últimos años este modelo es inadecuado para explicar las vías fisiológicas de la hemostasia *in vivo*, no considera la interacción del sistema con las células que participan en la coagulación y es inconsistente con el comportamiento clínico de la disfunción de la hemostasia, como puede determinarse por el hecho de que no hay una relación entre la vía intrínseca y extrínseca, ya que la activación del factor X por la vía extrínseca no compensa la deficiencia de factor VIII o IX. De hecho, la activación de la hemostasia por la vía intrínseca *in vivo* es cuestionable, en base a que la deficiencia de factor XII, cininógeno de alto peso molecular o prekalicreína no causan tendencia a la hemorragia; sin embargo, es claro que algunos componentes de la vía intrínseca como son los factores VIII y IX son esenciales para la hemostasia y su deficiencia resulta en hemofilia.<sup>1-6</sup>

Por otro lado, varios grupos han reportado procesos fundamentales que rompen el paradigma del modelo clásico de la coagulación: 1) La interacción factor VIIa/factor tisular (FVIIa/FT) activa no solamente al factor X sino también al factor IX. 2) El evento disparador de la hemostasia *in vivo* es la formación del complejo FVIIa/FT. 3) La trombina activa directamente al factor XI en una superficie cargada. Las plaquetas activadas son el templete para la activación del factor XI por trombina en condiciones fisiológicas. De estas observaciones se ha concluido que es poco probable que el modelo tradicional de la coagulación funcione en condiciones fisiológicas, por lo que Hoffman y otros investigadores han propuesto una alternativa denominada modelo celular de la hemostasia.<sup>7-10</sup>

## MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA

De acuerdo a este modelo, el proceso de la hemostasia se realiza sobre una superficie celular y el disparador es el complejo FVIIa/FT.<sup>11-13</sup>

Sus elementos fundamentales son:

1. Factor tisular
2. Plaquetas activadas
3. Células endoteliales
4. Mecanismos de control

El factor tisular es una proteína de membrana que se expresa en células extravasculares que rodean los vasos sanguíneos (fibroblastos, células musculares lisas), endotelio y leucocitos. Es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre y su síntesis se encuentra bajo control transcripcional, activándose en respuesta a trauma, inflamación y estímulos hormonales. Una vez

que se expresa se une al factor VII para formar el complejo FVIIa/FT, el cual una vez anclado a la superficie celular activa a los factores IX y X. Las plaquetas activadas constituyen el templete en donde se unen los cofactores VIIIa y Xa y sus enzimas (Factor IXa y Xa), lo que resulta en la formación del complejo de protrombocinasa. La lesión endotelial por su parte, expone a la circulación grandes cantidades de factor tisular que junto con la activación plaquetaria induce activación de trombina. El exceso de trombina es inhibido por la antitrombina, proceso que se desarrolla adyacente al endotelio al ser activada la trombomodulina. El complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C, la cual en presencia de proteína S inactiva a los factores Va y VIIIa, de esta manera la formación de trombina y el coágulo hemostático queda localizado a la zona de daño endotelial. Los mecanismos de control del proceso de coagulación son el inhibidor de la vía de factor tisular, la proteína C, la antitrombina y los glucosaminoglicanos de la pared vascular.<sup>14-18</sup>

El nuevo modelo celular de la hemostasia complementa y enriquece el modelo tradicional en donde el papel de las células era exclusivamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfatidilcerina que servía para armar a los complejos procoagulantes. De acuerdo al modelo celular la hemostasia se desarrolla en tres fases simultáneas sobre diferentes superficies celulares. La primera o de iniciación se lleva a cabo en células portadoras de factor tisular (endotelio-subendotelio), en la segunda o de amplificación, el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase o de propagación ocurre en la superficie plaquetaria (Figura 1).<sup>19-26</sup>

## 1. INICIACIÓN

El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales para la hemostasia. El factor VII circula en la sangre, predominantemente como molécula inactiva y sus funciones, a concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con la sangre y se encuentra fuera del sistema vascular hasta que se pierde su integridad. Al expresarse el factor tisular e interactuar con el factor VII se incrementa la actividad de éste en  $10^7$ . El complejo VIIa/FT activa a los factores IX y X. El factor Xa genera a nivel local pequeñas cantidades de trombina. Existe evidencia que esta fase inicial se desarrolla a pequeña escala en la microcirculación y fuera de ésta en condiciones fisiológicas. El factor VII, X y la protrombina, son capaces de permear al espacio intersticial y pueden ser detectados en la linfa y tejidos perivasculares. En base a estas observaciones, se formuló la teoría de la mínima función, en la cual el sistema del factor tisular tiene actividad constante, generando pequeñas cantidades de trombina.<sup>27-30</sup>

## 2. AMPLIFICACIÓN

La fase de amplificación depende de las plaquetas activadas y de la interacción de éstas con los factores de la coagulación, en especial con cantidades limitadas de trombina que se genera en la vecindad de la célula portadora de factor tisular. Las plaquetas se activan y desgranulan al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el endotelio dañado. En esta fase las plaquetas expresan en su superficie fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilcerina, los cuales sirven como templete para la activación del factor X y mayor síntesis de trombina. La trombina recluta plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al activar a los factores V, VIII y XI. El complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X, evento que genera más trombina.<sup>31-34</sup>

### 3. PROPAGACIÓN

En la fase de propagación se presenta un cambio de localización en los procesos que llevan a la generación de trombina, esto es de la célula portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La expresión de fosfolípidos plaquetarios amplifica en esta fase la generación de trombina en 1

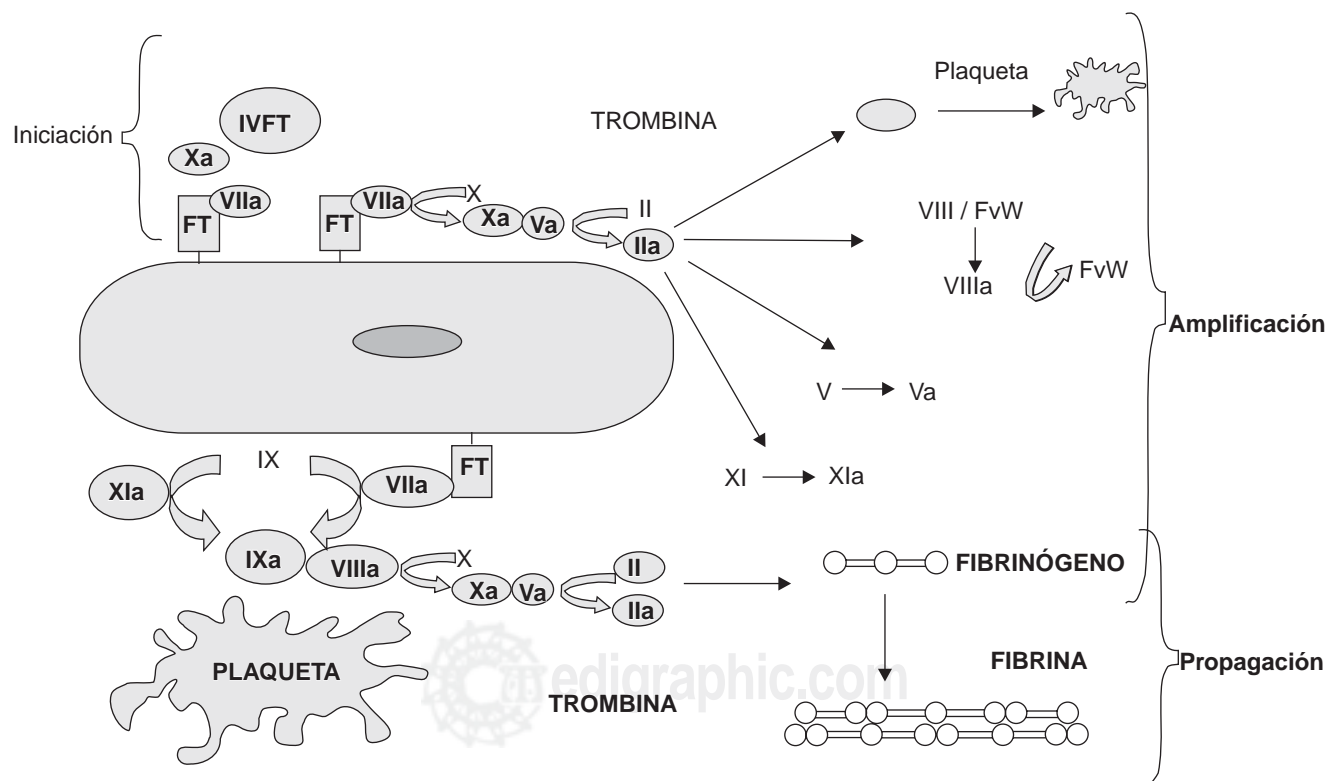
a 10<sup>8</sup>. La trombina generada condiciona la escisión proteolítica del fibrinógeno y la formación de monómero de fibrina que se polimeriza para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un coágulo firme y organizado de fibrina. La trombina a su vez activa al factor XIII, lo que da mayor estabilidad al coágulo, la fase de propagación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de la activación de la antitrombina III, sistema de proteína C y S y del inhibidor del factor tisular.<sup>35,36</sup>

## FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO

Con el modelo celular de la hemostasia se explica el comportamiento *in vivo* de la coagulación, lo que ha revolucionado no solamente el modelo conceptual del proceso hemostático, sino que también ha servido para desarrollar un nuevo abordaje terapéutico para la hemorragia crítica aguda tanto en pacientes hemofílicos como no hemofílicos.

### a) FVIIra EN HEMOFILIA

En base a que la hemostasia es iniciada por el complejo FT/FVIIa, el uso de factor VII recombinante activado (FVII-ra) se introdujo a la práctica clínica para el manejo de pa-



**Figura 1.** Modelo celular de la hemostasia. FT- Factor tisular, IVFT- Inhibidor del factor tisular, FvW- Factor de von Willebrand.

cientes hemofílicos con inhibidores en los años 90 con buenos resultados. Para tener efecto terapéutico en este grupo de pacientes la dosis recomendada debe ser capaz de incrementar en por lo menos 100 veces los niveles fisiológicos del factor VII. A dosis de 100 µg/kg se obtienen niveles séricos de 250 veces el fisiológico, lo que induce en pacientes hemofílicos hemostasia por mecanismos dependientes e independientes del factor tisular. A esta dosis domina el mecanismo independiente por el cual el FVIIra se une directamente a la superficie plaquetaria reemplazando al complejo de tenasa, lo que induce generación de grandes cantidades de trombina.<sup>37-39</sup>

Se han publicado 156 artículos relacionados al empleo de FVIIra en hemofilia A o B con anticuerpos contra los factores VIII y IX respectivamente. Los primeros reportes valoraron la eficacia de este medicamento en enfermos que requerían cirugía por artropatía hemofílica. Una vez demostrada su eficacia y seguridad se reportaron casos aislados y series de casos que incluyeron a 408 pacientes. En todos se demostró de manera concordante que el FVIIra prevenía y/o controlaba la hemorragia. En una revisión sistemática de la base de datos de 2 estudios internacionales se demostró que dosis de FVIIra 90 µg/kg era suficiente para controlar el sangrado en un lapso de 2-3 horas en 80-87% de los enfermos con episodios de hemorragia grave espontánea y 91-94% de la hemorragia quirúrgica. En el programa de tratamiento emergente de hemorragia en hemofilia que incluyó a 127 pacientes con 253 episodios de hemorragia se demostró que el FVIIra a dosis de 90 mg/kg de peso fue efectivo en controlar el sangrado en 93% de los pacientes con hemofilia congénita y en el 71% de los pacientes con hemofilia adquirida. En los estudios en los que se valoró la efectividad del FVIIra en pacientes con hemofilia y títulos elevados de inhibidores se demostró que era efectivo en controlar la hemorragia en 80-90% de los casos a dosis de 90 µg/kg con lo que se logran niveles séricos de 20-30 UI/mL. Es importante mencionar que algunos enfermos requieren una segunda o tercera dosis con intervalos de 2-3 horas y algunos estudios han reportado el uso de infusión continua a 50 µg/kg/hora. Hasta el momento no hay estudios aleatorizados en los que se comparen la infusión continua vs bolos horarios.<sup>40-45</sup>

#### b) FVIIra EN HEMORRAGIA NO HEMOFÍLICA

Una vez validada la eficacia y seguridad del FVIIra en hemofilia y posterior a un reporte que apareció en 1999 en el que se describió el uso FVIIra para el control de hemorragia no controlable en un soldado con herida por proyectil de arma de fuego, se inició su aplicación terapéutica para el manejo de la hemorragia crítica aguda de

diferente etiología. Hasta el momento se ha descrito su empleo en:<sup>46</sup>

1. Reversión de anticoagulantes
2. Cirugía y trauma
3. Hepatopatía y trasplante hepático
4. Hemorragia cerebral no traumática
5. Trombocitopenia y disfunción plaquetaria
6. Otras indicaciones

#### 1. Reversión de anticoagulación

Erhardtson fue el primero en describir que el FVIIra revertía rápidamente el efecto de los anticoagulantes orales de una manera dosis-dependiente, lo que posteriormente fue corroborado en 28 publicaciones. La dosis recomendada es entre 15 a 90 µg/kg, la cual deberá adecuarse a la prolongación del INR. En enfermos intoxicados con anticoagulantes orales que cursan con hemorragia aguda grave e INR mayor de 10 se han empleado dosis de hasta 320 µg/kg.

La hemorragia del sistema nervioso central secundaria a anticoagulantes orales tiene una elevada mortalidad que llega a ser del 60%. En una serie de siete pacientes sobreanticoagulados con warfarina y con hemorragia cerebral el FVIIra redujo el INR de 7 a 1.5 o menos en los primeros 10 minutos de su aplicación. Tres de estos siete pacientes habían recibido previamente plasma fresco congelado sin haberse presentado respuesta satisfactoria. Estos mismos resultados se han observado en pacientes con hematoma en el canal espinal o subdural que requería descompresión quirúrgica urgente en los cuales la reversión del efecto anticoagulante se logró con FVIIra a dosis de 40 a 80 µg/kg. En ninguna de las series reportadas se presentaron complicaciones trombóticas.<sup>47-51</sup>

El pentasacárido sintético fondaparinux inhibe selectivamente al FXa y se emplea la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla. En un estudio aleatorizado y controlado por placebo en voluntarios sanos se encontró que el FVIIra a dosis de 90 µg/kg revertía el efecto de 10 mg de fondaparinux restaurando la generación de trombina. En un estudio similar el FVIIra corrigió el efecto anticoagulante del idraparinux, el cual es un pentasacárido con una vida media de 5.5 días.<sup>52,53</sup>

Aún no se ha definido si el FVIIra puede ser usado como antídoto de los inhibidores directo de trombina como el ximelagatran. En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos los efectos anticoagulantes del inhibidor de trombina no se vieron afectados por la administración de FVIIra a dosis de 90 µg/kg. Sin embargo, en este estudio se demostró que el FVIIra incrementó a los precursores de trombina de manera dosis-dependiente.<sup>54</sup>



## 2. Cirugía y trauma

La hemorragia crítica aguda no controlada es una de las principales causas de morbilidad en trauma y en periodo perioperatorio. La hemorragia microvascular difusa que se presenta posterior a cirugía de control de daños habitualmente está asociada a la tríada letal de hipotermia, acidosis y coagulopatía. La respuesta de esta complicación hemorrágica a la transfusión de concentrados eritrocitarios, plasma fresco, concentrados plaquetarios y soluciones coloides y cristaloides es habitualmente infructuoso y exacerban la dilución de factores, la coagulopatía y la hipotermia, lo que induce una mayor hipoperfusión tisular. Por lo anterior, desde hace algunos años se postuló que el empleo de FVIIra podría ser una buena alternativa terapéutica para este grupo de enfermos. Hasta el 2005 se habían reportado en relación a este tópico 21 reportes de casos, 26 series de casos y un estudio aleatorizado. En todos ellos se demostró que el FVIIra a dosis de 90 a 120 µg/kg en 1 ó 2 dosis era efectivo y seguro para el control de la hemorragia. En un estudio aleatorizado que incluyó a 301 pacientes con traumas cerrados o penetrantes el FVIIra a dosis de 400 µg/kg en 3 dosis redujo de manera significativa la hemorragia, los requerimientos de transfusión y la incidencia de disfunción orgánica múltiple y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El efecto benéfico fue más significativo en el trauma cerrado. En un estudio que incluyó a 36 pacientes programados para prostatectomía abdominal el FVIIra a dosis de 20 a 40 µg/kg en el preoperatorio redujo un 50% la hemorragia.<sup>55-58</sup>

El FVIIra se ha empleado en los siguientes escenarios quirúrgicos:

- Trasplante hepático
- Hepatectomías
- Complicaciones hemorrágicas obstétricas
- Cirugía cardíaca
- Reparación de aneurisma aórtico

El FVIIra se ha utilizado con éxito para el manejo de la hemorragia asociada a cirugía cardiorrástica y vascular en los escenarios de colocación de dispositivos de asistencia ventricular, oxigenación extracorpórea de membrana y bypass cardiopulmonar. Diferentes series de casos realizadas en adultos y niños sometidos a cirugía cardíaca han demostrado que el FVIIra a dosis de 90 a 180 µg/kg en una o dos dosis disminuyen de manera significativa la hemorragia no controlada y reduce los requerimientos de concentrados eritrocitarios, crioprecipitados, plasma fresco y aféresis plaquetaria.<sup>59</sup>

El trauma militar sigue siendo una prioridad a nivel mundial por el gran número de conflictos bélicos. El pri-

mer reporte del empleo del FVII en hemorragia por lesiones de guerra fue hecho por el grupo israelí, al cual siguieron otros reportes. En un estudio aleatorizado el empleo de FVII redujo de manera significativa la hemorragia y los requerimientos transfusionales. En el estudio de Boffard en los enfermos en los que se empleó FVII se redujo en 63% la incidencia de transfusión masiva. En la guerra de Irak se han utilizado 600 dosis de FVIIra en 300 soldados siguiendo el protocolo de una dosis inicial de 90 µg/kg al llegar al servicio de emergencias u otra dosis de 90 µg/kg al controlar la hipotermia. En esta experiencia militar se llegó a la conclusión que el FVIIra tiene una función importante en disminuir la hemorragia y los requerimientos de transfusión en heridas de guerra.<sup>60-62</sup>

## 3. Hepatopatía y trasplante hepático

La insuficiencia hepática habitualmente se complica con coagulopatía y hemorragia a diferentes niveles, principalmente variceal, secundaria a hipertensión portal. La coagulopatía de la insuficiencia hepática es compleja y multifactorial. Dentro de la fisiopatología destaca la disminución en la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), proteínas C y S, trombocitopenia, hiperfibrinólisis y disfibrinogenemia. Los niveles de factor VII son uno de los indicadores pronósticos más significativos en insuficiencia hepática y cirrosis. En la literatura existen múltiples reportes de la seguridad y eficacia del FVIIra para el control y profilaxis de la hemorragia asociada a insuficiencia hepática tanto en adultos como en la población pediátrica. La dosis de FVIIra recomendada para el control de la hemorragia secundaria a insuficiencia hepática es 80 µg/kg. En un estudio aleatorizado que incluyó a 245 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal que ingresaron al hospital por hemorragia digestiva alta la administración de FVIIra a dosis de 100 µg/kg asociado a tratamiento endoscópico redujo de manera significativa la hemorragia variceal comparado al placebo (7.9 vs 15.4%). Este efecto se presentó en pacientes con Child B-C. En otro estudio que incluyó a 71 pacientes con cirrosis sometidos a biopsia hepática laparoscópica, la hemorragia secundaria a ésta se controló en el 74% de los pacientes a los 10 minutos de haber aplicado una dosis de 120 µg/kg de FVIIra, 20% de los pacientes requirieron de una dosis de rescate de 80 µg/kg.<sup>63-66</sup>

En un estudio aleatorizado que incluyó a 204 pacientes no cirróticos sometidos a hepatectomía el FVIIra a dosis de 80 µg/kg de peso redujo la hemorragia y los requerimientos de transfusión de manera significativa comparada a una dosis de 20 µg/kg y al placebo. Hendrix y cols. reportaron que en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico el FVIIra a dosis de 80 µg/kg en una o dos

dosis disminuía de manera significativa la hemorragia comparada a controles históricos. En una serie de casos que incluyó a niños sometidos a trasplantes hepáticos, dosis de 37 a 148 µg/kg de FVIIra redujeron de manera significativa la hemorragia sin que se presentaran eventos tromboembólicos.<sup>67-69</sup>

#### 4. Hemorragia cerebral no traumática

La hemorragia cerebral no traumática es un proceso dinámico. Varios estudios han demostrado que la hemorragia cerebral se expande en las primeras 3-6 horas después de que se inicia con un incremento hasta del 38% del volumen inicial. Este evento es fundamental, debido a que uno de los principales factores de mal pronóstico es el volumen de la hemorragia. Por este motivo se ha desarrollado una nueva alternativa de manejo denominada "Terapia hemostática ultratemprana" para el manejo de la hemorragia cerebral y que consiste en la aplicación en las primeras 3-4 horas de iniciada la hemorragia de FVIIra. En un estudio aleatorizado recientemente publicado se demostró que el FVIIra a dosis de 160 µg/kg en una sola dosis redujo de manera significativa el volumen de la hemorragia cerebral, lo que se reflejó en una mayor supervivencia con mejor calidad de vida.<sup>70-72</sup>

#### 5. Trombocitopenia y disfunción plaquetaria

Existen varios reportes en la literatura que valida el uso del FVIIra en pacientes con hemorragia secundaria a trombocitopenia de Glanzmann, trombocitopenia grave, secundaria a mielodisplasia, leucemia aguda mieloide y trasplante de médula ósea, síndrome de Bernard-Soulier y enfermedad de Von Willebrand.<sup>73-79</sup>

#### 6. Otras indicaciones

El FVIIra se ha utilizado con éxito para el manejo de hemorragia pulmonar, secundaria a enfermedades autoinmunes, alveolitis y trasplante de médula ósea.<sup>80,81</sup>

A pesar de su eficacia y amplio margen de seguridad el uso de FVIIra deberá de valorarse cuidadosamente en relación a su costo-efectividad y costo-beneficio, debido a que este medicamento es costoso y tiene efectos secundarios. Los efectos adversos del FVIIra están relacionados a su potente efecto prohemostático y son procesos tromboticos arteriales y/o venosos, sobre todo en situaciones asociadas a un exceso de factor tisular como sería el caso de la coagulación intravascular diseminada y ruptura de placas de ateroma. En pacientes con hemofilia la incidencia de efectos adversos asociados al uso del FVIIra es de aproximadamente 1%. En un estudio en el que se incluye-

ron 664 pacientes con hemofilia A o B tratados con FVIIra se presentaron 7 eventos tromboembólicos. La incidencia de efectos adversos de todas las series reportadas de uso de FVIIra en pacientes no hemofílicos es del 1.4%. Las complicaciones más frecuentemente reportadas son: Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, aunque también se han descrito infarto agudo del miocardio, eventos vasculares cerebrales tromboticos y trombosis arteriales de extremidades.<sup>82-84</sup>

### CONCLUSIONES

El modelo celular de la hemostasia abre un nuevo horizonte para el entendimiento de la coagulación y explica los eventos que se suceden en la hemorragia crítica aguda no controlada de diferente etiología, lo que dio por resultado la introducción en la práctica clínica del FVIIra para el manejo de la hemostasia en situaciones caracterizadas por una deficiente generación de trombina.

### REFERENCIAS

1. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 13120-1312.
2. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1277-1310.
3. Oliver J, Monroe D, Roberts H. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 170-177.
4. Repke D, Gemmel CH, Guha A. Hemophilia as defect of the tissue factor and factor VII and IX on factor X activation in a continuous -flow reactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87: 7623-7627.
5. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA. Factors IX and Xa play distinct roles in tissue Factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995; 86: 1794-1801.
6. Bagli FA, Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry* 1998; 37: 2271-2281.
7. Carrillo ER, Villaseñor OP. Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología. *Rev Mex Anest* 2004; 27: 219-230.
8. Allen GA, Moroe DM, Roberts HR. The effect of factor X level on thrombin generation and the procoagulant effect of activated factor VII in a cell-based model of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: S3-S7.
9. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated VII factor activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thought on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: S61-S65.
10. Rapaport IS, Rao LV. Initiation and regulation of tissue factor - dependent blood coagulation. *Atheroscler Thromb* 1992; 12: 1111-1121.
11. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang YJ, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998; 4: 331-334.
12. Hoffman M, Monroe DM. The action of high- dose factor VIIa in a cell- based model hemostasis. *Dis Month* 2003; 49: 178-182.

13. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman DM. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol* 1994; 88: 364-371.
14. Nemerson Y, Esnouf MP. Activation of proteolytic system by a membrana lipoprotein: Mechanism of action of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 310-314.
15. Kirchhofer D, Nermerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. *Curr Opin in Biotech* 1996; 7: 386-391.
16. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-730.
17. Giesen PL, Nermerson Y. Circulating Tissue factor on loose. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 379-384.
18. Rauch U, Nemerson Y. Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 273-277.
19. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Domínguez DV. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 17-23.
20. Rao L, Williams T, Rapaport S. Studies of the activation of factor VII bound to tissue factor. *Blood* 1996; 87 37: 738-748.
21. Dahlback B. Blood Coagulation. *Lancet* 2000; 335: 1627-1632.
22. Rao L, Rapaport S, Bajaj S. Activation of human factor VII in the initiation of tissue factor-dependent coagulation. *Blood* 1986; 68: 685-691.
23. Hofman 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.
24. Lau H. The interaction between platelets and factor VII/VIIa. *Transf Apheresis Sci* 2003; 28: 279-283.
25. Doschi S, Marmur J. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30: S241-250.
26. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003; 17: 51-55.
27. Brummel KE, Paradisi SG, Butenas S. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002; 100: 148-152.
28. Hockin ME, Jones KC, Everse SJ. A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 2002; 277: 1832-1833.
29. Ten Cate H, Bauer K, Levi M. The action of factor X and prothrombin by recombinant factor VII *in vivo* is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993; 92: 1207-1212.
30. Mann K. Potential analyzes for the diagnosis of thrombosis: An overview. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 365-370.
31. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA. Platelet activity of high-dose factor VIIa is dependent of tissue. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-547.
32. Kjalke M, Ezban M, Monroe D. High-dose factor VIIa increases initial thrombin and mediates master platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell based model system. *Br J Haematol* 2001; 14: 114-120.
33. Osterud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. *Semin Hematol* 2001; 38: 2-8.
34. Bom VJ, Bertina RM. The contributions of Ca, phospholipids and tissue factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J* 1990; 265: 327-336.
35. Mann KG. Thrombin: Physiology and Pathophysiology. *Chest* 2003; 124: 1-7.
36. Golino P. The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway. *Thromb Res* 2002; 106: 257-265.
37. Friederich PW, Levi M, Bauer KA. Ability of recombinant factor VII to generate thrombin during inhibition of tissue factor in human subjects. *Circulation* 2001; 103: 2555-2559.
38. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *J Haematol* 1997; 99: 542-547.
39. He S, Blomback M, Ekman GJ. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in absence of FVIII/FIX. *J Thromb Haem* 2003; 1: 1215-1219.
40. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK. Prospective, randomized trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773-778.
41. Hay CR, Negrier C, Ludlan CA. Treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa. A multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1463-1467.
42. Ingerslev J, Thykjaer H, Kudsd JO. Home treatment with recombinant activated factor VII: Results from one centre. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 107-110.
43. Laurean Y, Goudemand J, Negrier C. Use of recombinant activated factor VII as first line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 155-156.
44. Smith MP, Ludlam CA, Collins PW. Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII: Plasma factor VII activity of 10 IU/mL is associated with an increased incidence of bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 86: 949-953.
45. Ludlam CA, Smith MP, Morfin M. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: A pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 2003; 120: 808-813.
46. Kenet G, Walden R, Eldad A. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879-1881.
47. Erhardtson E, Nony P, Dechavanne M. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalized ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 741-748.
48. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anti-coagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 884-888.
49. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL. 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: 469-477.
50. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M. The use of recombinant factor VII to reverse warfarin induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary finding. *J Neurosurg* 2003; 98: 737-740.
51. Park P, Fewel M, Garton HJ. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery* 2003; 53: 34-38.
52. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550-2554.
53. Bijsterveld NR, Vink R, Van Aken BE, Fennenma H, Peters RJ. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol* 2004; 24: 653-658.
54. Wolzt M, Sarich TC. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1090-1096.
55. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients un-

- dergoing retropubic prostatectomy: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2002; 361: 201-205.
56. Kenet G, Wliden R, Eldad A. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879-1884.
  57. Martinowitz U, Kenet G, Segal E. Recombinant Activated Factor VII adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-438.
  58. Boffard KD, Warren B, Lau P. Decreased transfusion utilization and improved outcome associated with the use of recombinant factor VII as an adjunct in trauma. *J Trauma* 2004; 57: 451-459.
  59. Enomoto MT, Thorboorg P. Emerging off-label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the evidence. *Crit Care Clin* 2005; 21: 611-632.
  60. Sebesta J. Special Lessons Learned from Iraq. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 711-726.
  61. Harrison T, Daniel DO, Laskosky J. Low dose Recombinant activated factor VII (rFVIIa) results in less packed red blood cell (PRBC) use in traumatic hemorrhage. *J of Trauma Injury Infection and Crit Care* 2004; 57: 1383-1389.
  62. Boffard KD, Riou B, Warren B. For the Novoseven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double blind clinical trials. *J of Trauma Injury Infection and Crit Care* 2005; 59: 18.
  63. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930-1937.
  64. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from aesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1081-1085.
  65. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F. Recombinant factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-1130.
  66. Jeffers L, Chlasani N, Balart L. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterology* 2002; 123: 118-126.
  67. Hendriks Hg, Meijer K, de Wolf JT. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-405.
  68. Lodge P, Jonas S, Jaeck D. Recombinant factor VIIa in partial hepatectomy: A randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *J Hepatol* 2003; 36: 117-122.
  69. Markiewicz M, Kalicinski P, Kaminski A. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children correction with recombinant activated factor VII. *Transplant Pro* 2003; 35: 2318-2319.
  70. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer AS, Begtrup, Steinner T. Hematoma Growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-1181.
  71. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-785.
  72. Mayer SA, Rincón E. Ultra-early hemostatic therapy for Acute Intracerebral hemorrhage. *Semin Hematol* 2006; 43: 70-76.
  73. Peters M, Heijboer H. Treatment of a patient with Bernant-Soulier Syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1998; 80: 352-354.
  74. Poon MC, Demers C, Jobin F. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann Thrombasthenia. *Blood* 1999; 94: 3951-3953.
  75. Poon Mc, dOrion R, Von Depka M. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: Results of an International Survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1096-1103.
  76. Tramholm M, Rojkaer R, Pyke C. Recombinant factor VIIa reduces bleeding in severely thrombocytopenic rabbits. *Thromb Res* 2003; 109: 217-223.
  77. Kristensen J, Killander A, Hippe E. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26: 159-164.
  78. Erhardtsen E. Ongoing NovoSeven trials. *Intensive Care Med* 2002; 20: 248-255.
  79. Vidarsson B, Onundarson PT. Recombinant factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2000; 83: 634-635.
  80. Pastores MS, Papadopoulos E, Voigt L, Halpern N. Diffuse Alveolar Haemorrhage after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Treatment with recombinant factor VIIa. *Chest* 2003; 124: 256-260.
  81. Hicks K, Peng D, Gajewski JL. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic bone marrow transplant with recombinant factor VIIa. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 975-978.
  82. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 115-118.
  83. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in patients with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1175-1176.
  84. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass actively. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1700-1708.

