

Factor VII Recombinante Activado para el Tratamiento de la Hemorragia de Difícil Control en UCI, Una Serie de Casos

Pablo Pérez d'Empaire, M.D., Stevens Salva Sutherland, M.D.,
Juan Pal Otero, M.D., Fernando Pérez Barreto, M.D.,
Gabriel d'Empaire Yáñez, M.D.

RESUMEN—Antecedentes. El Factor VII recombinante activado (Factor VIIa) ha sido utilizado para el tratamiento de pacientes hemofílicos con hemorragia, desde hace poco tiempo se ha extendido su uso para el control de hemorragia con coagulopatía establecida, en pacientes no hemofílicos en los cuales han fallado los tratamientos convencionales con hemoderivados. A continuación presentamos nuestra experiencia para el control de la hemorragia con Factor VIIa, en una serie de casos. **Objetivo.** Nuestro objetivo primario fue evaluar la detención del sangrado en pacientes no hemofílicos con hemorragia y coagulopatía, en los treinta minutos posteriores a la administración del Factor VIIa. Los objetivos secundarios fueron determinar la necesidad de administrar dosis adicionales de Factor VIIa y la evolución de los pacientes durante la primera semana. **Método.** Se estudiaron en forma retrospectiva los pacientes no hemofílicos que recibieron Factor VIIa para el control de la hemorragia, durante el período comprendido entre Enero del 2006 y Enero del 2008 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Caracas. **Resultados.** Diez y ocho pacientes recibieron Factor VIIa para el control de la hemorragia. De estos diez y ocho, quince fueron hemorragias de causas postoperatorias, y tres fueron hemorragias digestivas. Los diez y ocho pacientes tenían serias alteraciones de las pruebas de coagulación y recibieron cantidades apropiadas de hemoderivados previo a la administración del Factor VIIa. Se determinó detención de la hemorragia en 14 (77,77%) de los casos en los primeros treinta minutos posteriores a la administración. Así mismo, se observó que para la detención de la hemorragia fue necesaria una segunda dosis en 6 (33,33%) de los casos en los primeros 30 minutos. Durante la primera semana fallecieron cuatro pacientes a los que no se les detuvo la hemorragia, y de los catorce a quienes se les detuvo tres fallecieron durante la primera semana debido a causas diferentes a la hemorragia. **Conclusión.** La administración del Factor VIIa para el control de la hemorragia masiva en pacientes no hemofílicos con trastornos de coagulación, refractarios al tratamiento con hemoderivados, resultó ser efectiva para corregir la hemorragia masiva. Hasta el momento, esta es la mayor serie reportada en nuestro país. Sin embargo, son necesarios estudios más grandes, controlados y aleatorizados para establecer el efecto de este tratamiento sobre la mortalidad.

PALABRAS CLAVE—Factor VII recombinante activado, hemorragia masiva, hemostasia, coagulopatía.

MEDICRIT 2009; 6(1):1-8

Medicrit © 2009. Derechos Reservados.

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Caracas. *Correspondencia:* Dr. Pablo Pérez d'Empaire, Hospital de Clínicas Caracas, Unidad de Cuidados Intensivos. Av. Panteón con Alameda, San Bernardino, Caracas, 1011. Venezuela. Telf: 212-5086047 Fax: 212-5086549. Correo electrónico: drblonski@gmail.com

MEDICRIT 2009; 6(1):1-8 NLMID: 101253595 Incluida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA. Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIOMED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a: ediciones@medicrit.com

ORIGINAL ARTICLE

Activated Recombinant Factor VII for the Treatment of the Hemorrhage of Difficult Control in ICU, a Series of Cases

Pablo Pérez d'Empaire, M.D., Stevens Salva Sutherland, M.D.,
Juan Pal Otero, M.D., Fernando Pérez Barreto, M.D.,
Gabriel d'Empaire Yáñez, M.D.

ABSTRACT—Background. The Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa) has been used for the treatment of hemorrhage in patients with hemophilia. Recently, the use of rFVIIa has been extended for the hemorrhage control when the coagulopathy is established in patients who are not hemophilic, when the conventional treatment has failed. As it follows we present our experience about hemorrhage control with rFVIIa in a case serie. **Objective.** Our primary objective was to evaluate the control of bleeding in non hemophilic patients with hemorrhage and coagulopathy within thirty minutes after the rFVIIa administration. Our second objectives were to determine the need to give additional doses and the patient outcome during the first week. **Method.** We did a retrospective study about all the non hemophilic patients who received rFVIIa for hemorrhage control, in Hospital de Clínicas Caracas Intensive Care Unit from 2006 January to 2008 January. **Results.** Eighteen patients received rFVIIa for hemorrhage control, fifteenth had postoperative hemorrhage, and three had gastrointestinal bleeding, all the eighteen patients had severe alterations in their coagulation function tests and they all received blood products before the rFVIIa administration. It was determinated that the bleeding was stopped in 14 (77.77%) patients within the first 30 minutes after the rFVIIa administration. Also it was determinated that a second dose was needed for the hemorrhage control in 6 (33.33%) patients within the first 30 minutes. During the first week, four patients in whom their hemorrhage did not stop died, and from the fourteenth patients whom their bleeding was stopped, three died from non hemorrhagic causes. **Conclusion.** The rFVIIa administration was effective for the hemorrhage control in non hemophilic patients with coagulation alterations in whom the hemorrhage did not stop with the blood products administration. This is the largest case series reported in our country so far. However larger and randomized studies are needed to establish an effect of this treatment in mortality.

KEY WORDS—Activated recombinant Factor VII, massive hemorrhage, hemostasia, coagulopathy.

MEDICRIT 2009; 6(1):1-8

Medicrit © 2009. Derechos Reservados.

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Caracas. *Correspondencia:* Dr. Pablo Pérez d'Empaire. Hospital de Clínicas Caracas, Unidad de Cuidados Intensivos. Av. Panteón con Alameda, San Bernardino, Caracas, 1011. Venezuela. Telf: 212-5086047 Fax: 212-5086549. Correo electrónico: drblonski@gmail.com

MEDICRIT 2009; 6(1):1-8 NLMID: 101253595 Incluida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA. Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIOMED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a: ediciones@medicrit.com

LA HEMORRAGIA NO CONTROLADA CON el tratamiento habitual constituye un grave problema y representa una causa de alta mortalidad y morbilidad, en los pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva y salas de emergencias, así como la causa más común de muerte en los pacientes politraumatizados durante las primeras horas.¹ Por otro lado, se ha establecido que en pacientes con enfermedad hepática y en pacientes con hemorragia digestiva la mortalidad debido a la hemorragia masiva es o es cercana al 30% de los casos.² En los pacientes que van a cirugía cardiaca, la hemorragia representa una complicación severa que amerita la transfusión de grandes cantidades de hemoderivados así como la necesidad de reexploraciones en quirófano en un 6% de los pacientes.³

La hemorragia es usualmente ocasionada tanto por factores vasculares, como por la severa coagulopatía; esta última, precisamente, es la de más difícil control. La coagulopatía se puede originar por diversos mecanismos: 1. El consumo excesivo de factores y plaquetas debido a los intentos repetidos de la formación del coágulo; 2. La denominada coagulopatía por dilución, la cual resulta de la resucitación con grandes cantidades de soluciones cristaloides, coloides y hemoderivados carentes de factores de coagulación⁴; 3. Los pacientes con trauma severo y hemorragia masiva presentan hipotermia y acidosis debido a los trastornos de perfusión, dicha hipotermia y acidosis deterioran aún más la función hemostática con la consiguiente producción de la denominada tríada letal.⁵

El tratamiento convencional de la hemorragia masiva consiste en la reposición de volumen con sangre y con soluciones cristaloides y coloides, para mantener el volumen circulante efectivo, y de esta manera mejorar la inestabilidad hemodinámica por otro lado la transfusión de hemoderivados (concentrados globulares, sangre total, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas y crioprecipitado) para corregir las alteraciones de la hemostasia. La administración tanto de las soluciones, como de hemoderivados pueden empeorar la coagulopatía por el mecanismo de dilución, causar edema pulmonar por sobrecarga de volumen e injuria pulmonar aguda asociada a transfusiones,⁶ por otro lado se ha reportado un mayor índice de infecciones y falla multiorgánica por inmunomodulación en

pacientes críticos con las transfusiones de hemoderivados principalmente de concentrados globulares.⁷ Estos efectos poco deseados de las hemoderivados ha llevado a la búsqueda de terapias coadyuvantes que disminuyan la necesidad de las transfusiones.

El Factor VII recombinante Eptacog Alfa, conocido como activado (Factor VIIa), es un análogo sintético de la proteasa natural. Fue aprobado por la FDA en el año 1999 para el tratamiento de hemorragia en pacientes con hemofilia con inhibición de los factores de coagulación VII o IX, mostrando ser efectivo y seguro en estos casos.⁸ En el mismo año 1999 fue reportado por Kenet y col. el uso del Factor VIIa, como tratamiento compasivo, en un soldado israelí quien tuvo una hemorragia masiva refractaria al tratamiento con hemoderivados, producto de una herida por proyectil de alta velocidad en la vena cava inferior, con un resultado exitoso.⁹ A partir de ese momento han sido publicados varias series y reporte de casos,¹⁰⁻¹⁶ así como algunos estudios aleatorizados acerca de la administración del Factor VIIa en pacientes no hemofílicos con hemorragia masiva secundaria a trauma y cirugía.^{17,18} De igual manera, ha sido también reportado el uso del Factor VIIa en pacientes no hemofílicos con hemorragia masiva posterior a cirugía cardiaca,¹⁸ en hemorragia digestiva e insuficiencia hepática,¹⁹ hemorragia masiva en pacientes críticos,²⁰ y en hemorragia intracerebral²¹ llegando incluso a formularse guías clínicas de recomendación para la administración del Factor VIIa.^{8,22}

El mecanismo de acción del Factor VIIa permanece controversial, aun cuando existen algunos puntos en los cuales parece haber acuerdo.²³ En general se acepta que el efecto del Factor VIIa actúa sobre la hemostasia local, en el sitio de la injuria, evitando así el efecto de hipercoagulabilidad sistémico; además existen dos mecanismos para su acción: el primero, consiste en lograr un desvío del efecto de bloqueo inhibitorio de la vía del factor tisular (FT) con lo cual se genera trombina, este mecanismo se ha denominado como dependiente del factor tisular. El segundo mecanismo, plantea que la adición de cantidades en aumento de Factor VIIa a plaquetas activadas en presencia del Factor X produce un incremento lineal en la generación de Factor Xa y lleva a la generación de cantidades signifi-

cativas de trombina. Este mecanismo se conoce como independiente del factor tisular.²³⁻²⁵

El siguiente trabajo presenta una experiencia del uso del Factor VIIa en nuestra institución para el control de hemorragia en pacientes no hemofílicos críticamente enfermos.

MÉTODO

Este estudio fue realizado de manera retrospectiva, tomando todos los pacientes no hemofílicos que recibieron Factor VIIa (NovoSeven®, Novo Nordisk®), durante el periodo comprendido entre Enero del 2006 hasta Enero del 2008, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Caracas. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de hospitalización. La revisión fue previamente aprobada por el comité de bioética del hospital. Como datos demográficos se tomaron la edad, el género, el diagnóstico de ingreso, además se registraron la cantidad y tipo de hemoderivados administrados antes del Factor VIIa, así como los valores de laboratorio correspondientes a hemoglobina, hematocrito y la evaluación de la función hemostática a través del conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina y fibrinógeno antes de la administración del Factor VIIa.

El tratamiento convencional con hemoderivados incluyó la administración de plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas, crioprecipitados, y reposición con concentrado globulares y sangre total.

El factor VII recombinante activado (NovoSeven®, Novo Nordisk®) fue administrado en una dosis de 90 µg/kg, vía endovenosa en un bolo, la dosis se repitió, en caso de que la hemorragia no se hubiera detenido, en los primeros treinta minutos.

El objetivo final del estudio fue evaluar la detención de la hemorragia en los primeros treinta minutos posteriores a la administración del Factor VIIa; los objetivos secundarios fueron determinar la necesidad de administrar dosis adicionales, y la evolución de cada uno de los pacientes durante la primera semana luego de recibir el Factor VIIa.

RESULTADOS

Veinte pacientes no hemofílicos recibieron Fac-

tor VIIa para el tratamiento de la hemorragia en el periodo evaluado, de estos veinte pacientes dos pacientes fueron excluidos; uno por haberse administrado el Factor VIIa como tratamiento de una hemorragia intracerebral fuera del tiempo terapéutico establecido en la literatura; y el otro por no haber recibido tratamiento con hemoderivados previamente a la administración del Factor VIIa. De los diez y ocho pacientes restantes, diez y siete recibieron el medicamento durante su estadía en UCI y un paciente lo recibió en el servicio de hospitalización.

Los datos demográficos correspondientes a la edad, genero y diagnóstico están descritos en la Tabla 1. Las causas de la hemorragia fueron diversas predominando las de origen quirúrgico, hubo ocho pacientes con cirugía de emergencia por hemorragia debido a politraumatismo severo, siete pacientes fueron intervenidos de cirugía cardiaca, cuatro presentaron hemorragia digestiva superior y uno hemorragia masiva después de una cirugía abdominal de emergencia por perforación intestinal.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes.

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico
1	80	M	Hemorragia digestiva
2	69	M	PO CCV*
3	68	F	Hemorragia intrabdominal
4	71	F	PO CCV*
5	52	M	Hemorragia digestiva
6	36	M	Politraumatismo
7	79	F	Trauma abdominal
8	86	M	Trauma toracico
9	26	M	Trauma toracoabdominal
10	60	M	Trauma hepático
11	17	F	PO CCV*
12	76	M	PO CCV*
13	40	F	Lesión HAF vena cava inferior**
14	57	M	Lesión HAF vena cava inferior**
15	28	F	Ruptura esofágica
16	18	M	Hemorragia digestiva
17	67	F	Hemorragia intrabdominal
18	18	M	Hemorragia digestiva

* PO CCV: postoperatorio cirugía cardiovascular,

** HAF: herida por arma de fuego

Los datos de laboratorio para evaluar la función hemostática antes de la administración del Factor VIIa se describen en la Tabla 2 donde se evidencian importantes alteraciones de la función hemostática en la mayoría de ellos.

El tratamiento con hemoderivados se hizo con plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas, crioprecipitado, además de la reposición con concentrados globular y sangre total, la cantidad y tipo de están descritas en la Tabla 3.

Los resultados obtenidos muestran que el control de la hemorragia en los primeros treinta minutos se logró en 14 de los 18 pacientes registrados, es decir en el 77.33% de los pacientes,

de los otros cuatro pacientes, cuatro persistieron con la hemorragia y fallecieron. Para la detención de la hemorragia fue suficiente la administración de una sola dosis del Factor VIIa en doce de los diez y ocho pacientes, esto representa el 66.66%, en los otros seis pacientes restantes fue necesario administrar una dosis adicional en los primeros treinta minutos, con lo cual se detuvo la hemorragia.

Durante la primera semana, de los 14 pacientes a quienes se les detuvo la hemorragia, 3 fallecieron debido a causas diferentes a la hemorragia.

Tabla 2. Valores de laboratorio previos a la administración del Factor VIIa.

Paciente	Hcto (%)	Hb (g/dl)	Plaq (10 ³ /μl)	PT (Seg)	INR	PTT (Seg)	Fibrinógeno (mg/dl)
1	21	6	64	14	1.41	33	146
2	30.5	9.34	72	16	1.62	43	58
3	25.5	8.25	63	18	1.81	45	146
4	18	7.4	42	22	2.2	34	168
5	25.2	7.82	25	10	1.19	85	55
6	28	6.34	34	18	1.81	45	203
7	18.1	5.43	47	11.7	1.17	30	498
8	28.5	8.65	64	10	1.07	26	328
9	19.2	7.91	107	17	1.7	50	109
10	17	5.23	64	19	1.9	51	111
11	22	5.72	29	27	2.7	138	110
12	14.6	4.5	90	66	6.6	123	147
13	18	5.3	60	23	2.3	60	127
14	25	7.9	57	20	2	65	<80
15	22	6.1	52	42	4.2	>120	130
16	17	4.74	184	12	1.2	27	372
17	15	4.92	100	23	2.3	85	154
18	16	5.78	84	34	3.4	47	201

Hcto= hematocrito; Hb= hemoglobina; Plaq= Plaquetas; PT= tiempo de protrombina; INR= international normalized ratio; PTT= tiempo parcial de tromboplastina

Tabla 3. Numero de unidades transfundidas antes del Factor VIIa.

Paciente	CG	ST	PFC	Plaq	Crio
1	3	0	6	0	0
2	2	0	6	6	2
3	5	0	7	4	2
4	6	0	15	4	0
5	7	0	5	0	0
6	6	0	9	7	0
7	6	6	12	0	0
8	6	2	8	8	0
9	6	0	7	8	0
10	9	0	18	12	8
11	9	1	16	5	4
12	6	0	6	6	0
13	8	0	8	7	6
14	8	0	15	10	8
15	3	2	6	6	0
16	6	0	6	6	0
17	2	2	2	8	0
18	3	0	4	4	0

CG= concentrado globular; ST= sangre total; PFC= plasma fresco congelado; Plaq= concentrado de plaquetas; Crio= crioprecipitado

Tabla 4. Detención de la hemorragia y evolución final.

Paciente	Detención de hemorragia	Evolución
1	No	Falleció
2	Si	Vivo
3	Si	Falleció*
4	No	Falleció
5	Si	Vivo
6	Si	Vivo
7	Si	Falleció*
8	Si	Falleció*
9	Si	Vivo
10	Si	Vivo
11	Si	Vivo
12	Si	Vivo
13	Si	Vivo
14	No	Falleció
15	No	Falleció
16	Si	Vivo
17	Si	Vivo
18	Si	Vivo

* Muertes ocurridas por causas distintas a la hemorragia

DISCUSIÓN

El uso del Factor VIIa como agente hemostático, en los pacientes con hemofilia, ha mostrado ser efectivo y seguro, incluso de manera profiláctica para evitar hemorragias en cirugías electivas. Basado en esta experiencia ha sido considerado como un agente potencialmente eficaz en el tratamiento de pacientes no hemofílicos con hemorragia, que desarrollan coagulopatía y no responden al tratamiento con hemoderivados. En los últimos años se han realizado varios estudios al respecto, la mayoría se trata de reportes de casos y series de casos.⁹⁻²¹ En un reciente estudio retrospectivo realizado por Clark y col estos determinaron una reducción de la hemorragia en un 60% de los casos.²⁶

La administración del Factor VIIa en nuestros pacientes fue determinada por tratarse de pacientes con hemorragia que desarrollaron

coagulopatía y que a pesar de haber recibido tratamiento con hemoderivados, la hemorragia no se detuvo. Está descrito que una situación de este tipo tiene una mortalidad del 60%,¹⁷ en vista de este alto riesgo de mortalidad y haber agotado otras medidas terapéuticas se tomó la decisión de la administración del Factor VIIa.

En esta serie no se transfundieron las cantidades de hemoderivados descritas en la literatura, debido fundamentalmente a que en algunas oportunidades existen limitaciones en nuestra institución para la disponibilidad de grandes cantidades de hemoderivados así como para transfundir estas cantidades en cortos períodos de tiempo.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede observar que el Factor VIIa logró detener satisfactoriamente la hemorragia en un 77,77% de los pacientes en los primeros treinta minutos; series reportadas muestran resultados que van desde un 60% al 93%.^{3,6,17,18}

Hay que señalar que el costo de la dosis promedio en esta serie esta alrededor de \$5.580 dólares para cada paciente, costo que pudiera lucir alto. Sin embargo en los pacientes que van a cirugía cardiovascular las complicaciones hemorrágicas implican un aumento significativo de la mortalidad, duración de la estadía,³ además esto implica un incremento en los costos cerca de los 3.800\$ y en caso de ameritar una reintervención esto puede llegar a los 10.000\$,²⁷ por otro lado en pacientes con hemorragia masiva secundaria a cirugía o trauma se ha evidenciados una reducción de la cantidad de hemoderivados^{17,28} lo cual se traduce en reducción de costos y lo más importante que es la disminución de las complicaciones asociadas a la administración de hemoderivados,⁷ en los pacientes con hemorragia intracerebral se ha reportado que el Factor VIIa representa una buena relación costo beneficio.²⁹

Por otro lado, es de importancia destacar que si bien el costo del Factor VIIa es alto se trata de un medicamento que se administra en situaciones realmente críticas donde resulta difícil establecer una clara relación costo beneficio.

Uno de los asuntos que esta pendiente en determinar, acerca de la administración del Factor VIIa, es el tiempo de hacerlo. Si bien actualmente se recomienda administrarlo luego del tratamiento con cantidades determinadas de hemoderivados, surge la pregunta de si realmente es

necesario esperar ese tiempo, o más bien deberíamos hacerlo antes y de esta manera lograr un mayor beneficio y evitar las complicaciones de la transfusión de grandes cantidades de hemoderivados, por otro lado debemos tener en cuenta que muchos centros incluyendo este a veces existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de grandes cantidades de hemoderivados en corto tiempo, para resolver esta pregunta se llevan actualmente varios estudios comparando la administración temprana vs. tardía.

Este estudio a diferencia de la mayoría de las series reportadas muestra una población con diversas causas y sitios de hemorragia y se enfoca en su utilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos lo cual le da a este estudio una particularidad importante de establecer.

Previo a la administración del Factor VIIa debe revisarse su indicación y haberse establecido un beneficio individualizando cada caso ya que si bien existen guías clínicas todavía queda mucho por dilucidar con respecto a la dosis ideal, momento en el cual administrarlo, número de dosis y en cuanto a la monitorización de los efectos del Factor VIIa ya que hasta ahora no se han establecido métodos claros y prácticos para la monitorización que se correlacionen adecuadamente con los efectos clínicos.³⁰

Es de vital importancia señalar también que si bien el Factor VIIa constituye una droga prometedor para el tratamiento de la hemorragia éste no sustituye en ningún momento a los hemoderivados, por el contrario constituye una

arista de todo el conjunto para el tratamiento y control hemostático de la hemorragia.

Dentro de las limitaciones de este estudio esta del hecho de que se trata de una serie pequeña de pacientes, que no se estableció un grupo control para comparar y que se trata de un estudio retrospectivo, carece de poder estadístico para poder establecer conclusiones inequívocas y serían necesarios estudios futuros randomizados para poder establecer una clara eficacia del Factor VIIa.

Aunque el Factor VIIa ha sido utilizado desde hace varios años para el control de hemorragia en hemofilia y más recientemente en el control de la hemorragia masiva permanece como un producto parcialmente desconocido en nuestro país, debido a esto pensamos que es de vital importancia la divulgación de literatura acerca del Factor VIIa y la necesidad de seguir realizando estudios para poder establecer beneficios mas claros en nuestro país así como establecer claramente la indicaciones de su uso.

CONCLUSIÓN

Como conclusión determinamos que el Factor VIIa constituye una herramienta sumamente útil en el tratamiento y control de la hemorragia masiva que se debe tener en cuenta a la hora de estar frente a casos de difícil control, sin embargo esta clara la necesidad de seguir realizando estudios más grandes.

REFERENCIAS

1. Sauaia A, Moore F, Moore E. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-93.
2. D'Amico G, de Francis R. Upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
3. Di Domenico R, Massad M, Kpodonu J, et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;127:1828-35.
4. Spahn D, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br Anaesth* 2005;95:130-9.
5. Lynn M, Jerokhimov I, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002;28(Suppl 2):S241-7.
6. Vincent J, Rossaint R, Riou B et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – an European perspective. *Crit Care* 2006;10:120.
7. Raghavan M, Marik P. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127:293-307.
8. Shander A, Goodnough L, Ratko T et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *P & T* 2005;30:644-58.
9. Kenet G, Walden R, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant Factor VIIa. *Lancet* 1999;354:1879.
10. Islam J, Azhar S, Alperin J, et al. Recombinant factor VIIa for uncontrolled bleeding in 2 different cases of coagulopathy. *JABFP* 2003;16:549.
11. Khan Z, Parry M, Crowley W, et al. Recombinant factor VIIa for the treatment of severe postoperative and traumatic hemorrhage. *Am J Surg* 2005;189:331.
12. Naik V, Mazer D, Latter D, et al. Successful treatment using recombinant factor VIIa for severe bleeding post cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2003;50:599.
13. Aggarwal A, Malkovska V, Catlett J, et al. Recombinant activated factor VIIa as salvage treatment for intractable bleeding. *Thrombosis J* 2004;2:9.
14. Piñeiro A, Garutti I, Olmedilla L, et al. Factor VII activado recombinante en un paciente con hemorragia incoercible por lesión traumática hepatorenal. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2004;51:284.
15. Lucia J, Aguilar C, Orna E, et al. Successful outcome of a cirrhotic patient with postoperative haematuria treated with a single high dose of recombinant factor

- VIIa. Haemophilia 2001;7:600.
16. Halkos M, Levy J, Chen E, et al. Early experience with activated recombinant factor VII for intractable hemorrhage after cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1303.
 17. Grounds M, Seebach C, Knothe C, et al. Use of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in trauma and surgery: Analysis of outcomes reported to an international registry. *Intensive Care Med* 2006;21:27-39.
 18. Von Herman C, Redlich U, Jain U, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery-A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005;33:2241-6.
 19. Ghorashian S, Hunt B. Off-license use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004;18:245-59.
 20. Mohr A, Holcomb J, Dutton R, et al. Recombinant activated factor VIIa and hemostasis in critical care: a focus on trauma. *Crit Care* 2005;9(Suppl 5):S37-42.
 21. Mayer S, Brun N, Beg K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:30-8.
 22. Martinowitz U, Michaelson M et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the israeli multidisciplinary rFVII Task Force. *J Thromb Haem* 2005;3:640-8.
 23. Roberts H, Monroe D, White G. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004;104:3858-64.
 24. Aitken M. Recombinant factor VIIa. *Emergency Medicine Australasia* 2004; 16:446-55.
 25. Pusateri A, Park M. Mechanistic implications for the use and monitoring of recombinant activated factor VII in trauma. *Crit Care* 2005;9(Suppl 5):S15-24.
 26. Clark AD, Gordon W, Walter I, et al. "Last-ditch" use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is effective. *Vox Sang* 2004;86:120-4.
 27. Herwalt L, Swartzendruber S, Zimmerman M, et al. Hemorrhage after coronary artery bypass graft procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:44-55.
 28. Diprose P, Herbertson M, O'Shaughnessy D, et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogenic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005;95:596-603.
 29. Earnshaw S, Joshi A, Wilson M, et al. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2571-8.
 30. Gabriel D, Carr M, Roberts H. Monitoring Coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41:20-4.

Medicrit © 2009. Derechos Reservados.