

El factor VII activado recombinante. Usos en pediatría

JOAN M. TUSELL

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Modelo celular de la coagulación. La vía del factor tisular. Papel del factor VII activado

Los estudios recientes sobre los mecanismos de la hemostasia han demostrado el papel preponderante que tiene el factor tisular (FT), que se localiza en el punto de lesión vascular, y el factor VII circulante, los cuales, con la activación del factor VII a VII activado (VIIa) y su unión al FT forman un complejo (FT/VIIa) responsable del inicio de ésta¹. Además, se ha sabido que gran parte de las reacciones que conducen a una hemostasia eficaz se llevan a cabo gracias a la colaboración celular. Las plaquetas proveen la superficie más eficiente para la formación de trombina, además, con su traslado al lugar de la lesión ofrecen *in situ* una gran cantidad de superficie procoagulante y aportan una gran cantidad de factores necesarios para la reacción. Las plaquetas, sin embargo, no son ricas en factor tisular, propiedad que sí poseen otras células que también se desplazan al lugar de la lesión, como ocurre con los monocitos, capaces de ensamblar en su superficie los complejos FIXa/FVIIIa (complejo Xasa) y FXa/FVa (complejo protrombinasa).

El inicio de la hemostasia se produce cuando el factor IX y el X son activados por el complejo FVIIa/FT lo que conduce, por las dos vías de la coagulación (la intrínseca y la extrínseca), a la formación de pequeñas cantidades de trombina y a la activación de las plaquetas. El factor X activado es más sensible a la inactivación por parte del inhibidor de factor tisular y por la antitrombina III (ATIII) que el factor IX activado, por lo que esta vía intrínseca es más efectiva en la formación de trombina y en la activación plaquetaria.

Una vez se han formado las pequeñas cantidades de trombina y se han activado las plaquetas, se une a su superficie el complejo Xasa, formado por el complejo FIXa/FVIIIa, lo que proporciona un suministro abundante y continuo de Xa. Es en esta segunda fase, verdaderamente progresiva en la producción de trombina (a la que se le unen las plaquetas) en la que se forma el tapón hemostático definitivo (fig. 1).

En los pacientes que carecen de factor VIII o factor IX no puede contarse con la participación decisiva de la formación del complejo FIXa/FVIIIa, por lo que únicamente se puede conseguir la formación de trombina, y por lo tanto de la hemostasia, por medio de valores muy altos o suprafisiológicos de FVIIa, que consiguen la activación directa del FX de las plaquetas a través de una vía extraordinaria y de forma independiente del FT.

Puntos clave

Mecanismo de acción del factor VIIa. El factor VIIa tiene un papel decisivo en el inicio de la hemostasia, al formar un complejo activo con el factor tisular presente en los puntos de lesión del endotelio vascular.

Factor VII activado recombinante (rVIIa). Tiene idénticas propiedades que el plasmático. Se obtiene a través de tecnología recombinante en cultivos celulares de riñón de hámster joven tras diversos procesos de purificación.

El rVIIa en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidor ha permitido mejorar su calidad de vida y la integración de éstos a la vida escolar, laboral y social.

Uso compasivo del rVIIa en otras indicaciones. En las experiencias llevadas a cabo hasta la actualidad, el rVIIa se muestra activo en la obtención de la hemostasia en un gran número de pacientes con distintas coagulopatías e, incluso, en pacientes con problemas hemorrágicos, sin coagulopatía previa, que no responden a los tratamientos habituales.

Existen diversos ensayos clínicos con rVIIa, en pacientes con manifestaciones hemorrágicas de diversa índole, que han de evidenciar la efectividad de este concentrado en diversas situaciones de hemorragias incoercibles y, también, en la prevención de éstas en situaciones de riesgo.

El tratamiento con FVIIa plasmático y con FVIIa recombinante (rVIIa)

En la intensa búsqueda de un tratamiento efectivo para los episodios hemorrágicos de los pacientes hemofílicos con inhibidor (anticuerpos que inhiben la actividad del factor VIII exógeno), se utilizó, y se siguen utilizando todavía en algunos centros, los concentrados de factores del complejo protrombina, aprovechando que estos concentrados tienen una potencial actividad de anastomosis al contener factores activados (Xa, IXa, VIIa), lo que les otorga un cierto riesgo trombógeno.

En relación con esta observación, se sugirió la posibilidad de utilizar aisladamente alguno de estos factores activados como tratamiento de las hemorragias agudas de estos pacientes con inhibidor. Por su mecanismo de acción y su bajo potencial trombógeno, se pensó en el VIIa.

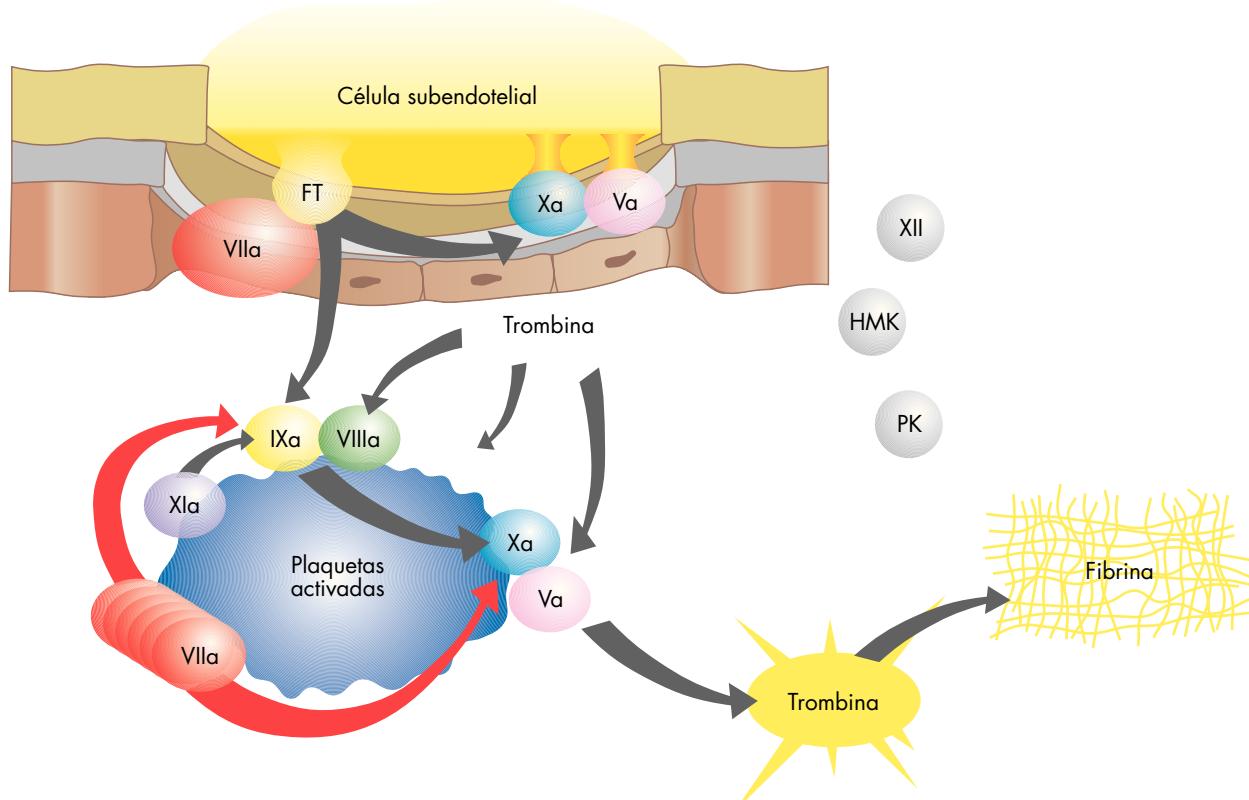


Figura 1. Inicio de la hemostasia por la acción del complejo FT/VIIa en el punto de la lesión vascular. FT: factor tisular; PK: piruvatocinasa; HMK: kininógenos de alto peso molecular.

En el año 1983² se publicó, por primera vez, el éxito con el uso de concentrado plasmático de factor VII activado en 2 pacientes con un alto valor de inhibidor. Unos años más tarde, en el 1988, se consiguió la obtención del rVIIa por tecnología recombinante. El gen humano del factor VII se halla localizado en el cromosoma 13, y está formado por 8 exones. Este gen humano se aisló de una biblioteca de genes hepáticos y se transfeció a una línea celular de riñón, de cría de hámster, que secreta factor VII en forma de cadena simple. El producto obtenido tiene las mismas características biológicas que el plasmático. En los estudios de aclaramiento en niños, éstos muestran unos valores considerablemente más elevados frente a los valores de los adultos, con una media, en los niños, de 63,4 ml/h/kg. Igualmente, la vida media oscila entre las 1,3 horas en niños y 2,8 horas en adultos³. En los pacientes de edades inferiores a los 15 años es preciso tener en cuenta este dato para el cálculo de las dosis.

Eficacia terapéutica en pacientes hemofílicos con inhibidor y en otras alteraciones de la hemostasia

Después de la publicación inicial del primer caso de un paciente sometido a sinovectomía bajo tratamiento con factor VII activado recombinante⁴, se llevaron a cabo los correspondientes estudios y ensayos clínicos⁵⁻⁶ y, en el año 1996, se obtuvo el registro del producto, como tratamiento de la hemofilia con presencia de inhibidores, para Europa. Se pudo objetivar

que, en hemofilia, cuanto más temprano fuera el tratamiento, menor número de dosis precisaría el paciente⁷.

El tratamiento con rVIIa se ha mostrado también muy eficaz en el control de las manifestaciones hemorrágicas de pacientes con hemofilia adquirida (anticuerpos dirigidos contra el propio factor VIII), que suelen ser aparatosas y difíciles de controlar con otro tipo de terapias⁸.

La eficacia del tratamiento con rVIIa se ha demostrado en otros pacientes hemofílicos sin inhibidor que presentan hemorragias articulares, musculares y cutaneomucosas⁹. En los pacientes con déficit congénito de factor VII, ha demostrado ser un tratamiento muy valioso, pues consigue la hemostasia con dosis mucho menores (20-30 µg/kg) y con intervalos más prolongados (6 h) que las que se utilizan en pacientes hemofílicos con inhibidor. En estos casos, actúa como un tratamiento sustitutivo y aporta la ventaja de que el concentrado no tiene una procedencia plasmática¹⁰.

Cada vez hay más datos sobre el uso de rVIIa en la deficiencia adquirida en factor VII, secundaria al tratamiento con antivitaminas K y secundarias a hepatopatía, sobre todo en hemorragias digestivas y por varices esofágicas y en los trasplantes hepáticos^{11,12}.

También se van acumulando los datos sobre su eficacia en las hemorragias en enfermedades hematológicas del tipo de las trombocitopatías de la enfermedad de Glanzmann o Bernard Soulier, o en trombocitopenias, algunas de ellas en pacientes que han sido sometidos a trasplantes de médula ósea¹³⁻¹⁵.

Por último, el factor rVIIa se ha demostrado eficaz en la detención de hemorragias graves e incontrolables por traumatismos, heridas por armas o posquirúrgicas, que ponían en

peligro la vida del paciente cuando otras alternativas habían fracasado¹⁶.

En la actualidad, más de 6.500 pacientes han sido tratados y se han administrado más de 200.000 dosis del factor. El número de efectos adversos es insignificante.

El rVIIa no se considera un concentrado con potencial trombógeno, por su actuación en el lugar de liberación del factor tisular. Aunque se han referido cuadros de coagulación intravascular diseminada (CID) en 5 pacientes con enfermedades muy graves que participaban en estudios, después de la comercialización del producto no se ha referido ningún caso. Se han comunicado algunos casos de trombosis arterial y 7 casos de infarto de miocardio, todos ellos en pacientes propensos a padecer procesos trombóticos por sus enfermedades concomitantes, sus antecedentes y edades avanzadas.

No se considera que este producto tenga un alto potencial inmunógeno. Sólo se han detectado anticuerpos antifactor VII en 2 pacientes afectados con un déficit congénito de éste¹⁷.

Experiencia en pediatría

El niño hemofílico con inhibidor es el principal destinatario del tratamiento con factor VII activado recombinante. Por tratarse de un concentrado de origen recombinante con alta seguridad viral, tener la propiedad de no representar un estímulo inmunógeno del inhibidor y su alta eficacia, su principal indicación son los pacientes pediátricos con inhibidor que están en espera o en el curso de una inmunotolerancia para la erradicación del inhibidor. En este campo, existe una muy amplia experiencia tanto en lo referente al tratamiento de los episodios hemorrágicos¹⁸ como en la prevención de las hemorragias en cirugía¹⁹ en tratamiento temprano a domicilio (dada su excelente tolerancia)⁷. Se ha utilizado, incluso profilácticamente, en casos de muy elevada frecuencia de hemorragias²⁰.

Aparte de la hemofilia, son varios los factores etiológicos responsables de las alteraciones de la coagulación en los niños. Esto incluye: las deficiencias congénitas de otros factores de coagulación (aparte de la hemofilia), los déficit adquiridos (como en la insuficiencia hepática), la coagulación intravascular diseminada consecuencia de una sepsis, un shock, un traumatismo craneal grave y las consecuencias de una coagulopatía dilucional por cirugía cardíaca o por transfusión masiva, así como las secundarias a alguna medicación (anticoagulantes y otros).

El tratamiento de estos casos incluye el intento de reversión de la condición desencadenante cuando sea posible, pero, básicamente, se utiliza la administración de hemoderivados para corregir el defecto (plasma, plaquetas, etc.). A pesar de su eficacia, es evidente que existen unos problemas que se derivan del uso de estos derivados plasmáticos: potencial transmisión de infecciones, sobrecarga circulatoria, reacciones anafilácticas y alteraciones en los valores de algunos iones, como es el caso del calcio ionizado. Otro aspecto es el tiempo necesario para la descongelación de algunos productos y la requerida lentitud de administración, para evitar alteraciones en la función cardiovascular que puedan representar un problema en casos de necesidad urgente de tratamiento, especialmente en pacientes en situación crítica. Adicionalmente, a pesar de la ad-

ministración de grandes volúmenes relativos, no siempre se consigue corregir la alteración de la coagulación.

En este aspecto, es destacable la aportación del factor VII activado recombinante en la resolución de estos casos. La experiencia en el caso de la hemofilia con inhibidores ha sido muy positiva y ha permitido hacerla extensiva a otros casos de riesgo de la hemostasia, difícilmente solucionable con las medidas habituales. Existe una creciente experiencia en este campo en la etapa pediátrica y en sus distintas áreas²¹.

Concretamente, en el campo de la hematología pediátrica se ha utilizado en distintas situaciones de riesgo de la hemostasia, tales como el déficit congénito del factor VII, que se ha utilizado en 7 casos, de ellos 5 déficit graves que, a su vez, habían presentado 3 episodios graves (uno retroperitoneal y 2 del sistema nervioso central [SNC])¹¹. También en un caso neonatal con hemorragia intracranial y con buena respuesta clínica²².

Dentro de este campo hematológico, se ha utilizado en la reversión de anticoagulante oral en un cardiópata con cirugía urgente, caso presentado en la reunión del año 2002 de la Sociedad Americana de Hematología (Wu JK. Orlando: ASH, 2002).

También en cuadros hemorrágicos agudos, refractarios a la transfusión de plaquetas por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, como es el caso de la púrpura trombocitopénica, idiopática, autoinmune²³.

En lo referente a las trombocitopatías, existe experiencia en el caso de la trombastenia de Glanzmann, con la publicación del tratamiento de 24 episodios hemorrágicos variados, preventión de la hemorragia durante una herniorrafia en 4 niños, tratamiento de una epistaxis rebelde en un caso de síndrome de Bernard-Soulier¹⁵ y en la prevención de las hemorragias en la extracción dental^{24,25}. También se conoce su uso en alguna trombocitopatía adquirida, como es el caso de la trombopatía urémica²⁶.

Fuera del campo hematológico pediátrico, se ha utilizado en hepatología pediátrica, en el tratamiento de episodios hemorrágicos gastrointestinales que requieren un tratamiento corrector urgente de la coagulopatía²⁷, en casos de hematuria rebelde²⁸ y como tratamiento preventivo de la hemorragia en cirugía²⁹.

También en situaciones de fallo hepático agudo que precisan tratamiento por la existencia de un episodio hemorrágico, para prevenir la hemorragia de una cirugía urgente^{30,31} o en el fallo hepático con CID, en el caso de un neonato que precisa intervención urgente³².

Se ha utilizado en la cirugía en general³³, en cirugía espinal³⁴, en cirugía cardíaca³⁵⁻³⁶ y en trasplante hepático³⁷. También existe alguna experiencia en el caso de la lesión cerebral por traumatismo craneal³⁸.

En neonatología, la hemorragia cerebral y la hemorragia pulmonar son relativamente frecuentes en niños pretérmino durante los primeros días de vida. Los valores de los factores de coagulación son bajos, como expresión de una inmadurez hepática. Los incrementos en el consumo, como puede ser el caso de la insuficiencia aguda cardiorrespiratoria frecuente en el pretérmino, pueden contribuir a la coagulopatía. La administración de vitamina K no representa una solución definitiva. La administración de plasma tiene muchas veces poca eficacia, un efecto corto y está asociada a la potencial trans-

misión de enfermedades infecciosas y a complicaciones derivadas de la sobrecarga de fluidos, por los relativamente elevados volúmenes que hay que administrar. En estas condiciones, la administración de rVIIa puede representar una interesante alternativa. En un estudio observacional se ha podido comprobar su efectividad en el acortamiento del tiempo de protrombina, aun cuando el efecto clínico no ha sido tan efectivo como en el laboratorio. No se ha observado ningún efecto adverso³⁹.

Conclusión

De acuerdo con las diversas experiencias clínicas, existen varias situaciones en pediatría en las que la administración de VIIa se puede considerar indicada para el control de una hemorragia activa o como profilaxis para la corrección de la coagulación antes de un procedimiento invasivo (colocación de un monitor de presión intracranal, colocación de una vía central o un catéter pericárdico, retirada de un dispositivo *balloon* intraaórtico o de un catéter transtorácico de la arteria pulmonar). También puede ser considerada cuando un trastorno de la coagulación no responda a la administración de plasma o cuando no se disponga de tiempo para su tipificación de un hemo-derivado, para una descongelación o cuando se requiera un efecto de tratamiento ultrarrápido. También hay que tener en cuenta los riesgos que la transfusión lleva asociados entre los que destacan: los efectos adversos hemodinámicos, la potencial sobrecarga de volumen y los riesgos infecciosos. El factor rVIIa presenta un bajo riesgo de transmisión de infecciones por su origen recombinante, se recomponen en un volumen de 1-2 ml y se administra intravenosamente en 2-3 minutos. Su efecto es inmediato. Al tratarse de indicaciones no aprobadas, su administración, en estas indicaciones, debe hacerse con la fórmula de uso compasivo.

A pesar de la amplia difusión de su uso, sólo se han descrito algunos casos puntuales de reacciones adversas en pediatría. Su mecanismo de acción, con una actuación limitada en el punto de lesión vascular, donde se libera el factor tisular, hace que el riesgo de tromboembolia sea mínimo. Aunque es cierto que en casos de cirugía cardíaca con anastomosis vasculares no hay datos sobre su uso.

Las dosis se deben extrapolar de las experiencias con adultos, aunque se sabe que la recuperación y la vida media son menores en niños que en adultos. Puesto que se trata de una reacción dependiente de la dosis, tanto en lo que refiere a la consecución de la formación de trombina como de la duración del efecto, parece prudente iniciar los tratamientos con las dosis estándares indicadas en adultos (90-120 µg/kg cada 2-3 h) e incrementarlas si no se consigue la hemostasia.

Se necesitan más estudios y ensayos clínicos para poder establecer la evidencia médica de su eficacia y las dosis e intervalos óptimos de su administración en pediatría.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Epidemiología

1. Rapaport SI, Rao LV. The tissue factor pathway : how it has become a "prima ballerina". Thromb Haemost 1995;74:7-17.
2. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VII in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. J Clin Invest 1983;71:1836-41.
3. Hedner U, Kristensen H, Berntorp E, Ljung R, Petrini P, Tengborn L. Pharmacokinetics of rVIIa in children. Haemophilia 1998;4:244.
4. Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blomback M, Schulman S, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia during synovectomy. The Lancet 1988;ii:1193.
5. Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U. Clinical experience with recombinant factor VIIa. Blood Coag Fibrinolysis 1998;9:119-28.
6. ● Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitor to factor VIII or IX or factor VII deficiency. Haemophilia 1999;5:253-9.
7. ● Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitor. Thromb Haemost 1998;80:912-8.
8. ● Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. Thromb Haemost 1997;78:1463-7.
9. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. RVIIa Study group. Haemophilia 1998;4:790-8.
10. Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, Molskov BR, Bech R, Hedner U. Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. Vox Sang 1999;77:131-6.
11. Girard P, Nony P, Ehardtsen E, Delair S, Ffrench P, Dechavanne M, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIIa in volunteers anticoagulated with acenocumarol. Thromb Haemost 1998;80:109-13.
12. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. Gastroenterology 1997;113:1930-7.
13. Kristensen J, Killander A, Hippie E, Helleberg C, Ellegaard J, Holm M, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. Haemostasis 1996;26:159-64.
14. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JWY. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. Blood 1999;94:3951-3.
15. Peters M, Heijboer H. Treatment of patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. Thromb Haemost 1998;80:352.
16. ●● Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive haemorrhage control in trauma. J Trauma Inf Crit Care 2001;51:431-9.
17. Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. Blood Coag Fibrinolysis 1998; 9(Suppl 1):147S-52S.
18. ●● O'Connell N, Mc Mahon C, Smith J, Khair K, Hann I, Liesner R, et al. Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high responding inhibitors. Br J Haematol 2002;116:632-5.
19. ●● Shapiro AD. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in hemophilic children with inhibitors. Semin Thromb Hemost 2000;26:413-9.
20. Saxon BR, Shanks D, Jory CB, Williams V. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-Novoseven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. Thromb Haemost 2001;86:1126-7.
21. Tobias JD, Groepel K, Berkenbosch JW. Preliminary experience with the use of recombinant factor VIIa to treat coagulation disturbances in paediatric patients. Southern Med J 2003;96:12-6.
22. Wong WY, Huang WC, Miller R, Mc Ginty K, Whisnant JK. Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FIIa (NovoSeven) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. Haemophilia 2000;6:50-4.
23. Culic S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2003;120:907-15.
24. Chuansumrit A, Sangkaree C, Hathirat P. Successful epistaxis control in a patient with Glanzmann thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. Thromb Haemost 1999;82:1778.
25. Mathew P, Beetstra SM, Tatlock CD, Ventre KM, Jones JE, Schwartz M, et al. Successful use of rFVIIa (NovoSeven) and fibrin sealant (Tisseal) during dental work and tooth extraction in a pediatric patient with Glanzmann's thrombasthenia. Blood 2000;96:67b.

26. Revesz T, Arets B, Bierings M, Van den Best C, Duval E. Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding. *Thromb Haemost* 1998; 80:353.
27. JD Tobías. Synthetic factor VIIa concentrates to treat coagulopathy and gastrointestinal bleeding in an infant end-stage liver disease. *Clinical Pediatrics* 2002;41:613-6.
28. Lucía JF, Orna E, Allepuz C, Aguilar C, Giralt M, Carrasco V, et al. Successful outcome of a cirrhotic patient with postoperative hematuria treated with a high single dose of recombinant activated factor VII (rF-VIIa). *Blood* 2001;98:82b.
29. Chuansumrit A, Treepongkaruna S, Phuapradit P. Combined fresh frozen plasma with recombinant factor VIIa in restoring hemostasis for invasive procedures in children with liver diseases. *Thromb Haemost* 2001;85:748-9.
30. Young G, Lloyd S, Nugent DJ. Recombinant factor VIIa in patients with liver failure undergoing surgery. *Blood* 2000;96:267a.
31. Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, Teeraratkul S, Hongeng S, Hathirat P. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:101S-5S.
32. Young G, Nugent DJ. Prevention of bleeding complications in neonates with liver failure undergoing surgery using recombinant factor VIIa. *Hematology* 2001;6:341-6.
33. Markiewicz M, Kalicinski P, Kaminski A, Ismail H, Drewniak T. Quick correction of hemostasis by recombinant activated factor VII as rescue therapy in pediatric surgery-our own experience. *Surg Childh Intern* 2002;10:14-7.
34. Tobias JD. Synthetic factor VIIa to treat dilutional coagulopathy during posterior spinal fusion in two children. *Anesthesiology* 2003;96:1522.
35. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, Al Bokhari E, Black L, Akinwale N, et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven [TM]) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:121S-7S.
36. JD Tobias. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49-51.
37. Dzik WH, Grabowski EF, Feng S, Ko D, Cosimi B, Israel EJ, et al. Preliminary experience with rFVIIa in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Blood* 2001;98:104b.
38. Morenski JD, Tobias JD, Jimenez DF. Recombinant activated factor VII for cerebral injury-induced coagulopathy in pediatric patients. Report of three cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2003; 98:611-6.
39. Greisen G, Andreasen RB. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:117-20.

Bibliografía recomendada

Lisman T, De Groot G. Mechanism of action of recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemostas* 2003;1:1138-9.

El modelo clásico de la cascada de la coagulación debe ser sustituido por el nuevo modelo celular basado en la interacción de las proteínas de la coagulación con las superficies celulares de las plaquetas y el endotelio.

Veldman A, Hoffmann M, Ehrenforth S. New insights in to the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Current Med Chem* 2003;10:797-811.

El rVIIa puede ser activo, además de en los pacientes hemofílicos con inhibidor, en otras situaciones de riesgo hemostático, tales como las trombopatías y trombopenias, en déficit congénitos de factor VII, así como en pacientes con hemorragia, sin coagulopatía previa.

Shapiro AD. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in hemophilic children with inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:413-9.

El rVIIa es eficaz y seguro en el tratamiento de las hemorragias espontáneas y, en cirugía, en la prevención de las hemorragias de los pacientes hemofílicos pediátricos con inhibidor.

Tobias JD, Goepfer K, Berkenbosch JW. Preliminary experience of recombinant factor VIIa to treat coagulation disturbances in pediatric patients. *South Med J* 2003;96:12-6.

El rVIIa puede ser usado eficazmente para la reversión de las alteraciones de la coagulación en pediatría, incluso en aquellas en las que la transfusión de plasma ha fracasado.