

## Introducción

LUIS AVERSA<sup>1</sup>, JORGE NEIRA<sup>2</sup>, MIGUEL TEZANOS PINTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SAH; <sup>2</sup>SATI

El rFVIIa es un producto farmacéutico recombinante obtenido a partir de células de riñón de hámster con una gran similitud desde el punto de vista bioquímico al FVII de la coagulación a nivel plasmático. Luego de un proceso de purificación y activación el FVII conforma la molécula rFVIIa que es la que constituye el principio activo del producto disponible comercialmente.

El rVIIa fue desarrollado y aprobado para su uso hace más de diez años en Europa, para el tratamiento de los episodios hemorrágicos y la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia, que en el transcurso de su enfermedad desarrollan inhibidores que neutralizan la acción de la terapia sustitutiva con FVIII o IX, en la hemofilia A o B respectivamente. A partir de la amplia experiencia adquirida en los últimos años en este grupo de pacientes, su uso ha sido aprobado para otras patologías hematológicas como la hemofilia adquirida, el déficit congénito de FVII y la tromboastenia de Glanzmann refractaria a la trans fusión de plaquetas.

En el año 2000, Kenet y col. reportaron el uso exitoso del rFVIIa en un soldado Israelí para el manejo y control del sangrado asociado a la coagulopatía secundaria a un traumatismo penetrante producido por una herida de bala. Esta publicación marcó un nuevo horizonte en el uso del rFVIIa, expandiéndose en la actualidad su uso "off label" con fines compasivos a diversas situaciones clínicas asociadas con sangrados críticos con riesgo de muerte que no responden a las terapéuticas convencionales.

Generalmente, la hemorragia masiva se asocia a un componente quirúrgico y/o vascular y a un componente coagulopático, siendo este último de difícil manejo, en determinadas ocasiones. Para comprender el papel que desempeña el rFVIIa consideramos necesario incorporar a esta guía conceptos relacionados con el modelo celular de la hemostasia y el mecanismo de acción del rFVIIa.

### Fisiología de la hemostasia

Desde hace muchos años, el modelo de la coagulación reconocía una vía intrínseca y una vía extrínseca para la formación de trombina y posteriormente el coágulo de fibrina. Este modelo se centraba fundamental-

mente en la activación de diversas enzimas (factores de la coagulación) que circulan en forma inactiva a nivel plasmático y establecía un marco fundamentalmente teórico a los distintos pasos fisiológicos relacionados con la hemostasia. Recientemente Hoffmann y col. replantearon el modelo citado, aportando una explicación más biológica de los mecanismos fisiológicos involucrados en la hemostasia. Este modelo reconoce tres fases fundamentales: una fase de iniciación, una fase de amplificación y una fase de propagación y fibrinólisis.

#### Fase de iniciación

La iniciación de la hemostasia está gatillada por la exposición del factor tisular (FT) presente en los fibroblastos, en el subendotelio y, en algunas circunstancias, en las células mononucleares, al flujo sanguíneo. Esta proteína transmembrana actúa como receptor y cofactor del FVII, que luego de la unión con el FT se activa por un mecanismo no conocido completamente. Esta unión (FVIIa/FT) cataliza dos reacciones: la activación del FX y la activación del FIX. El FXa interactúa con su cofactor, el FVa para formar el complejo protrombinasa y producir pequeñas cantidades de trombina.

#### Fase de amplificación

Las pequeñas cantidades de trombina generadas en la fase de iniciación, activan a las plaquetas adheridas al sitio de la lesión vascular que sumado a la activación del FV y la activación del FVIII unidos en la superficie de la plaqueta, facilitan la generación masiva de trombina.

#### Fase de propagación

Con el fin de facilitar la generación de altas concentraciones de trombina y la formación del coágulo de fibrina, la plaqueta cumple un rol muy importante en la generación de la explosión de trombina ("thrombin burst"), siendo este paso fundamental para lograr una hemostasia efectiva durante la fase de propagación. El FIX se une a su receptor específico presente en la superficie de la plaqueta activada promoviendo la formación del complejo tenasa (FIXa/FVIIIa). Una vez formado este complejo, el FX circulante en el plasma se activa en la superficie de la plaqueta. El FXa en asociación al FVa, favorecen la liberación de altas concen-

traciones de trombina necesarias para formar el coágulo de fibrina y estabilizar el tapón plaquetario inicial, formando el complejo protrombinasa. A su vez la trombina activa al FXIII y al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) que favorecen la estabilización e impiden la lisis temprana del coágulo.

**Fibrinólisis**

Una vez que se ha establecido la hemostasia y se forma un coágulo estable, el mismo puede ser degradado por la plasmina. La plasmina es generada cuando el plasminógeno es activado por el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Este sistema es regulado por el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI) y el TAFI. Ambas proteínas protegen al coágulo de la fibrinólisis por inhibición del t-PA.

**Mecanismos que limitan la propagación del coágulo**  
 Para evitar la propagación del coágulo a lo largo de toda la vasculatura, las células endoteliales juegan un rol fundamental en confinar la hemostasia en el sitio de la lesión, fundamentalmente por medio de las proteínas C/S y la trombomodulina, activada en respuesta a la generación de trombina. El complejo trombina/trombomodulina, activa a la proteína C, que se une a su cofactor proteína S e inactiva al FVa o FVIIIa en la membrana de la célula endotelial adyacente, previniendo la formación adicional de trombina en la vasculatura.

**Mecanismo de acción del rFVIIa**

Desde el punto de vista farmacodinámico, el rFVIIa se une al factor tisular expuesto en el sitio de la lesión. Este complejo activa al FIX y al FX induciendo la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina induce la activación de las plaquetas y de los factores V y VIII en el sitio de la lesión. De esta manera, conduce a la formación del tapón hemostático convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. Además, el rFVIIa en dosis farmacológicas activa al FX directamente sobre la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el sitio de la lesión. Estudios in vitro demostraron que el rFVIIa se une directamente a la plaqueta activada, generando trombina por activación del FX, requiriendo esta acción la presencia de calcio. Esto conduce a la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina ("thrombin burst"), independientemente del factor tisular. De acuerdo a lo expuesto, el efecto farmacodinámico del rFVIIa, produce un aumento en la formación local de factor Xa y la activación plaquetaria independiente del factor tisular con la consecuente formación de trombina y fibrina.

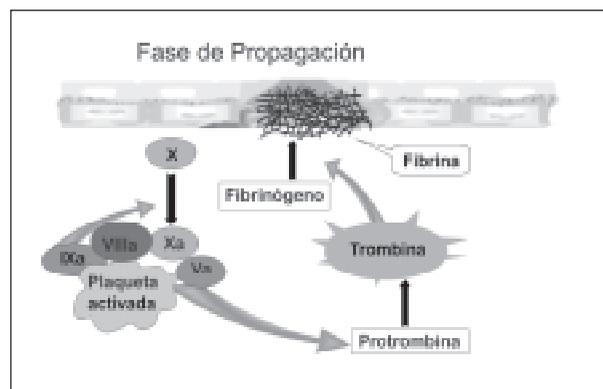
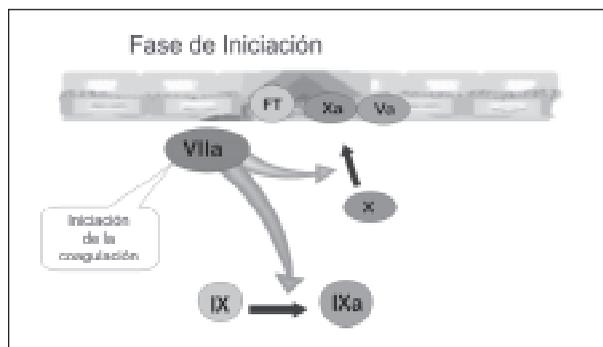
Butenas y col. demostraron en pacientes con hemofilia adquirida, que los niveles de trombina alcanzan niveles cercanos a los normales, con una concentración de 10 nmol/l de rFVIIa en presencia de fosfolípidos de membrana.

Se genera, a su vez, mediante una acción indirecta secundaria a la liberación de grandes cantidades de trombina por la plaqueta activada, una estabilización del coágulo, fundamentalmente por la activación del FXIII y del TAFI previniendo la lisis temprana del coágulo y favoreciendo una hemostasia adecuada.

**Características farmacocinéticas**

La mayoría de los estudios y datos farmacocinéticos del rFVIIa corresponden a la población de pacientes con hemofilia e inhibidores. En general, su vida media luego de una inyección en bolo es corta, siendo aproximadamente de 2.4 a 3.2 horas en pacientes adultos. En pacientes pediátricos con hemofilia, la vida media del rFVIIa es más corta, siendo en promedio de 1.3 horas debido a un incremento de la depuración del rFVIIa. Un estudio comparativo, publicado recientemente, con el objeto de evaluar las características farmacocinéticas del rFVIIa en voluntarios sanos caucásicos y japoneses, no encontró diferencias significativas entre ambas poblaciones.

Por otro lado, recientemente Klitgaard y col. reportaron una gran variabilidad intra e interindividual en el volumen de distribución y en la depuración del rFVIIa en pacientes traumatizados.



Considerando la vida media del rFVIIa, el intervalo interdosis, al inicio del evento hemorrágico, no debe ser mayor de 2 horas.

### Dosis recomendadas en indicaciones aprobadas

De acuerdo a la experiencia en los pacientes con hemofilia, la dosis estándar promedio es de 90 µg/kg, con un rango entre 90-120 µg/kg. Existen reportes en pacientes con hemofilia con esquemas terapéuticos que utilizan dosis más elevadas con un rango de 250 hasta 300 µg/kg. En algunas patologías, como el déficit congénito de FVII, la dosis es menor, variando el rango entre 15 y 30 µg/kg. En pacientes con tromboastenia de Glanzmann, la dosis recomendada es similar a la utilizada en hemofilia con inhibidores.

### Seguridad en indicaciones aprobadas

Desde 1996 hasta la fecha, se han utilizado más de 700.000 dosis fundamentalmente en el manejo de los eventos hemorrágicos y en la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia. La incidencia de eventos adversos severos fue de 1 a 2%.

En la práctica clínica, los eventos trombóticos son infrecuentes, aunque constituye el efecto adverso más relevante asociado con la administración del rFVIIa e incluye a los eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular), eventos trombóticos venosos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) y otras formas de oclusiones trombóticas. Generalmente este tipo de eventos, se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con condiciones patológicas preexistentes y predisponentes a esta patología.

### Indicaciones aprobadas por el ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (ANMAT), de acuerdo a las aprobaciones previas de la EMEA (European Medicines Agency) y FDA (Food and Drug Administration), aprobó el uso de rFVIIa para las siguientes indicaciones:

- Hemofilia congénita con inhibidores contra los FVIII o FIX (> 5 Unidades Bethesda) †\*\*
- Hemofilia adquirida †\*\*
- Déficit congénito de FVII †\*\*
- Tromboastenia de Glanzmann (en pacientes refractarios a la transfusión de plaquetas) \*\*

(\*\* Aprobación EMEA)

(† Aprobación FDA)

### Recomendaciones generales para el uso de rFVIIa

1. Antes de pensar en la administración de rFVIIa deben agotarse todas las instancias diagnósticas y terapéuticas convencionales para el manejo y el control del sangrado crítico (reposición de hemocomponentes y/o cirugía o radiología intervencionista).
2. El Comité de Expertos sugiere la consulta con el médico hematólogo para decidir la indicación del rFVIIa.
3. El rFVIIa requiere la presencia de plaquetas y factores de la coagulación adecuados para lograr la hemostasia por lo que este fármaco no reemplaza a los hemocomponentes (Glóbulos Rojos, plaquetas, Plasma Fresco y Congelado y crioprecipitados).
4. Antes de administrar rFVIIa debe corregirse la acidosis (el pH < 7.10 reduce la actividad del rFVIIa en un 90%). La reversión de la hipotermia (≥ 33 °C) mejora la hemostasia pero no es mandatoria para la actividad del rFVIIa.
5. Antes de administrar rFVIIa es aconsejable lograr, en lo posible, un Hematocrito (Hto) > 24%, una concentración de fibrinógeno de 0.5-1.0 g/L y un recuento de plaquetas > 50 x 10<sup>9</sup>/L.
6. Se recomienda utilizar un algoritmo institucional y contar con un profesional referente local para el manejo del sangrado crítico.
7. El paciente o sus familiares deben ser informados que la medicación va a ser utilizada fuera de las indicaciones que están aprobadas para su uso en la actualidad.
8. Siempre que sea posible, debe obtenerse el Consentimiento Informado.

Es importante destacar, como se ha consignado en el punto número 1, que es imprescindible que el paciente al que se propone como candidato para la administración del rFVIIa reciba la atención inicial adecuada correspondiente a la patología que le genera el sangrado crítico según normas reconocidas a nivel nacional e internacional. Asimismo, cada Institución deberá contar con un protocolo de diagnóstico y manejo del sangrado crítico, tanto en el área de Emergencia y el Quirófano como en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Recientemente, se ha reportado la posibilidad de un nuevo paradigma en la atención inicial del paciente traumatizado que se denomina "control del daño resucitativo". Con posterioridad, y dada la similitud entre las características del sangrado en trauma y la hemorragia que se produce postparto, también se ha sugerido su beneficio en el sangrado crítico obstétrico.

## El control del daño resucitativo

El shock hemorrágico es el más frecuente en el paciente traumatizado grave, siendo su evaluación y tratamiento, prioritarios en la resucitación inicial. En este sentido, es importante tener en cuenta que en los EEUU, 1/10 americanos necesitan tratamiento médico por algún tipo de trauma, 1/100 se hospitalizan y 1/1000 necesitan hemoderivados como parte de su tratamiento.

En un estudio efectuado en el Shock Trauma Center, en Baltimore, en el año 2000, 8% de los pacientes internados por trauma, y admitidos directamente desde la escena, recibieron glóbulos rojos desplasmatisados (GRD), 5% recibieron plasma fresco congelado, 3% recibieron plaquetas y 0.1% crioprecipitados.

Dutton y col. describieron, en un grupo de pacientes traumatizados ingresados que fueron transfundidos, que 11% de los GRD fueron administrados en la 1ª hora y el 62% en las primeras 24 horas, con una mortalidad de 39% en los que recibieron > 10 U de GRD vs. 0.6% en los que recibieron 0-4 U de GRD.

Numerosos estudios recientes han reportado que la coagulopatía intrínseca puede aparecer, aún, en la etapa prehospitalaria, producida por liberación de mediadores tisulares locales. Un tercio de los pacientes con trauma múltiple, se presenta en el Departamento de Emergencia (DE) con coagulopatía ya establecida.

Acidosis, hipotermia y coagulopatía fueron identificadas hace años como la "tríada letal" en pacientes con hemorragia exanguinante. El tratamiento clásico de estos pacientes con traumatismos graves y hemorragia exanguinante, incluye, en forma muy precoz, a la cirugía de control del daño (estrategia quirúrgica en tres etapas; 1.- control de la hemorragia y contaminación con cierre temporario; 2.- corrección de alteraciones metabólicas, temperatura y coagulación en UCI; 3.- procedimiento quirúrgico definitivo) y simultáneamente la instauración de un protocolo de transfusión masiva (TM) con reposición de hemocomponentes en base a las alteraciones de la coagulación que el paciente presenta y a partir de determinados valores (APTT y TP x 1.5 veces el basal y plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L) y la provisión de cuidados críticos con lo que se han optimizado los estándares de cuidados resucitativos. Se consideró, hasta ahora que la coagulopatía era secundaria a la hemodilución y a la hipotermia.

A pesar de éstos avances en la terapéutica, la hemorragia sigue siendo una causa muy importante de mortalidad precoz (cerca al 50%) tanto en la vida civil como en la militar. Asimismo, recientes publicaciones han reevaluado el tratamiento clásico y repor-

tado mayor mortalidad para las lesiones cuando los pacientes presentan coagulopatía en la admisión al departamento de emergencias, en particular, cuando la coagulopatía se corrige tardíamente.

MacLeod y col. reportaron una incidencia de 28% de coagulopatía precoz en pacientes con traumatismo severo y Cosgriff y col. encontraron una incidencia de 47% e identificaron cuatro factores independientes de riesgo de la misma: pH < 7.10; T° < 34 °C; ISS (Injury Severity Score) > 25 y Tensión Arterial Sistólica (TAS) < 70 mmHg. Es importante tener en cuenta la referencia de Hess, en el ámbito militar, en cuanto a que la mortalidad se asoció a la coagulopatía y al requerimiento transfusional: cuando los pacientes recibieron de 0-4 UGRD, y el RIN (Razón Internacional Normalizada) era normal, la mortalidad observada fue de 0.6% en tanto que cuando la unidades transfundidas eran > 10 U de GRD y el RIN era > 1.5 o las plaquetas estaban disminuidas la mortalidad se elevaba a 30%. En cambio, los pacientes que habían recibido > 10 U de GRD pero conservaban el RIN < 1.5 se asociaron a una mortalidad de 5%.

Se ha reportado que los pacientes traumatizados que presentan coagulopatía al ingreso presentan una mortalidad 3 veces mayor que los que no la presentan, a igual severidad lesional (ISS) por lo que la presencia de alteraciones del coagulograma (TP o APTT) o de plaquetopenia al ingreso es un signo ominoso. Como reportaron Gonzalez y col. el protocolo clásico de transfusión masiva no es el adecuado para prevenir o corregir la coagulopatía.

Holcomb, con una gran experiencia reciente en el ámbito militar, describió recientemente el "control del daño resucitativo" (Damage Control Resuscitation), que implica el tratamiento completo de la "tríada letal" inmediatamente después de la admisión hospitalaria, teniendo en cuenta que la coagulopatía severa está presente al ingreso. Las intervenciones del control del daño resucitativo deben realizarse desde el Departamento de Emergencia y continuarse en el quirófano y la UCI.

Consiste en dos etapas: 1.- resucitación limitada para mantener una TAS de 90 mmhg, previniendo el sangrado de vasos lesionados y 2.- restaurar el volumen intravascular utilizando plasma como fluido primario de resucitación en relación 1:1 o 1:2 con las unidades de GRD. En pacientes que requieran resucitación masiva se debe activar el actual protocolo de transfusión masiva: 6 UPFC + 6 UGRD + 6 U de plaquetas + 10 U de crioprecipitados.

Los cristaloides deben utilizarse solamente para mantener las líneas vasculares permeables y administrar la medicación, disminuyendo de ésta forma la coagulopatía dilucional al ingreso a quirófano para permitir la resolución quirúrgica simultánea de los

focos de sangrado y el traslado posterior a la UCI de un paciente normovolémico, sin acidosis, con RIN normal y mínimo edema y, en consecuencia sin la presencia de la "tríada letal" y menor incidencia futura de SDRA (Síndrome de Dificultad respiratoria del Adulto), falla orgánica múltiple y mortalidad. También se ha reportado la utilidad de la administración precoz de rFVIIa en la intención de disminuir la tasa de sangrado y actualmente se encuentra en marcha un protocolo multicéntrico en pacientes con trauma cerrado.

Obviamente, este nuevo paradigma propuesto está destinado a pacientes portadores de trauma severo, hemorragia exsanguinante y coagulopatía primaria (al ingreso). Se trata, por este medio, de evitar incrementar la dilución que se genera al reponer volumen con soluciones cristaloides en una relación que no siempre es la clásica de 3:1 (3 litros de cristaloides por cada litro de sangre perdida) sino que, como ha sido reportado, puede elevarse hasta 7:1 o 10:1, con los consiguientes efectos adversos relacionados a la sobre-resuscitación con cristaloides.

La mayor dificultad que tiene el control del daño resucitativo es la disponibilidad inmediata de plasma fresco congelado y de otros hemocomponentes (GRD, plaquetas y crioprecipitados) para ser administrados inmediatamente al ingreso del paciente al Departamento de Emergencia en lugar de esperar los tiempos habituales que pueden ser tan largos como una hora (compatibilidad completa).

Barbieri, en una reciente editorial refiere que, si bien la hemorragia obstétrica (necesidad de transfundir  $\geq 8$  U de GRD) es poco frecuente, continua siendo una causa importante de muerte materna, aún en el mundo desarrollado y, en particular, en los países en vías de desarrollo donde los recursos de la medicina transfusional están limitados. Propone que la metodología de control del daño resucitativo también podría ser utilizada en el tratamiento de la hemorragia obstétrica exsanguinante ya que comparte con el trauma la hipoperfusión tisular severa inductora de coagulopatía primaria.

Refiere además que este año, la Joint Commission on the Accreditation of Hospitals (JCAHO), recomendó a los Servicios de Obstetricia de los hospitales que efectúen simulacros sobre situaciones de emergencia obstétrica, en particular, la hemorragia y que chequeen la preparación del servicio de Medicina Transfusional para la administración de grandes cantidades de hemocomponentes en estas pacientes. Considera que la celeridad de la respuesta a la hemorragia obstétrica, siguiendo los lineamientos aportados por la experiencia en Irak puede salvar la vida de numerosas madres.

Como todas las acciones destinadas a la atención inicial del pacientes traumatizados y portadores de

hemorragia obstétrica, es imprescindible que cada Institución que decida implementar la metodología de control del daño resucitativo, que a juicio de los autores parece absolutamente lógica y promisoría, establezca los protocolos correspondientes con la participación interdisciplinaria de todos los sectores involucrados (emergentólogos, cirujanos, anestesiólogos, intensivistas, profesionales de medicina transfusional, personal de enfermería, etc).

## Diagnóstico de las alteraciones de la coagulación

1. La clínica sugiere el diagnóstico: ausencia de coágulos, sangrado difuso, microvascular, por heridas quirúrgicas, sitios de punturas o sangrado mucoso.
2. Laboratorio de Hemostasia:
  - APTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado) x 1,5 el valor basal.
  - Concentración de Protrombina < 50% (RIN  $\geq 1.8$ ).
  - Plaquetas <  $50 \times 10^9/L$  según circunstancias.
  - Fibrinógeno < 1 g/L (se recomienda dosar).

Es importante tener en cuenta que las pruebas de laboratorio no miden las condiciones clínicas del paciente en relación con la acidosis metabólica y la hipotermia).

## Alternativas terapéuticas para el manejo de las alteraciones de la coagulación asociados al sangrado crítico

- Plasma fresco congelado (PFC)
- Concentrados de plaquetas
- Crioprecipitados
- Inhibidores de la fibrinólisis
- Concentrado de factores protrombina
- rFVIIa

## Corrección de los trastornos de la coagulación

Plasma fresco congelado:

10-25 ml/kg.

Corregir con Concentración de Protrombina < 50% o APTT > 1.5 veces el basal normal o nivel de factores de la coagulación < 25%

Efectos adversos: riesgo de infecciones y aumento de la volemia.

Transfusión de plaquetas:

1 concentrado plaquetario o 1-2 U c/10kg de peso.

Corregir con <  $50 \times 10^9/L$  (6-10 unidades: eleva el recuento entre  $17-35 \times 10^9/L$ )

**Crioprecipitados:**

- 1 U c/7-10kg de peso.
- Corregir con fibrinógeno < 1 g/L

**Inhibidores de la fibrinolisis (ácido epsilon amino-caproico EACA, ácido tranexámico):**

EACA: 5 gr. en bolo y luego 1 g/h durante 8 a 24 hs en infusión continua.

Ácido Tranexámico: 1 gr/100 ml durante 10 minutos y mantenimiento 120 mg/h durante 8 horas.

**Concentrado de factores protrombina:**

TP deseado - TP paciente x kg del paciente / 2 = UCFP o 50 UI/kg

Efectos adversos: transmisión de agentes virales o priones, CID o trombosis por factores activados.

**Efectos adversos de rFVIIa****Riesgo de fenómenos tromboembólicos:**

- Mayer y col. en un estudio realizado en hemorragia intracerebral primaria reportaron que los eventos adversos de esta categoría se observaron en un 7% en el grupo tratado respecto al 2% del grupo placebo.
- En una revisión del Medwatch de la FDA publicada por O'Connell y col. se reportaron un total de 185 eventos tromboembólicos, la mayoría correspondientes a indicaciones fuera del prospecto ("off label"). Las características se detallan a continuación:
  - 55% de los eventos fueron arteriales (ACV o IAM).
  - 40% Trombosis Venosa Profunda o Embolia de Pulmón.
  - 5% oclusión de dispositivos endovasculares.
  - 52% de los eventos ocurrieron en las 24 horas siguientes a la infusión (40% de los eventos dentro de las 2 horas). 38% de los pacientes recibieron en forma concomitante otros agentes hemostáticos.

**Uso inapropiado del rFVIIa****1. Absolutas:**

- Futilidad terapéutica.

**Clínicas:**

- Resucitación cardiopulmonar (RCP) previa con mal pronóstico neurológico.
- Inestabilidad hemodinámica a pesar de drogas presoras.
- Bajo score de trauma a la admisión hospitalaria (aplica a la indicación trauma).

- Probabilidad de que el paciente no sobreviva a la lesión cerebral.
- Baja probabilidad de resolución quirúrgica (lesiones múltiples, dificultad al acceso anatómico).
- Hipotermia central severa (temperatura central < 33 °C).

**De laboratorio:**

- pH < 7.10 al momento de la administración de rFVIIa.
- Hipersensibilidad conocida a proteínas de ratón, de hámster o de bovinos.

**2. Relativas:**

Ante la emergencia producida por un sangrado crítico con riesgo de muerte inminente, en un paciente joven y sano, el riesgo trombótico potencial y no inmediato parece una contraindicación trivial.

**Bibliografía**

1. Barbieri, R. Control of massive hemorrhage: Lessons from Iraq reach the US labor and delivery suite. *OBG MANAGEMENT* ©2007 Dowden Health Media. Editorial. July 2007, Vol. 19, No. 07.
2. British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *The British Society for Hematology. Brit J Haematol* 2004; 126: 11-28.
3. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127-1130.
4. Butenas S, Brummel KE, Paradis SG et al. Influence of factor VIIa and phospholipids on coagulation in acquired hemophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 123-9.
5. Carrico C, Holcomb J, Chaudry I. PULSE Trauma Work Group. Post resuscitative and initial utility of life saving efforts. Scientific priorities and strategic planning for resuscitation research and life saving therapy following traumatic injury: report PULSE Trauma Work Group. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 621-626.
6. Como J, Dutton R, Scalea T, Edelman B, Hess J. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44: 809-813.
7. Cosgriff, N; Moore, E; Azuaya, A et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patients. *J Trauma* 1997; 42: 857-861.
8. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, et al. The cellular metabolic and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006; 26: 115-121.
9. Dutton RP and Stein DM. The use of factor VIIa in haemorrhagic shock and intracerebral bleeding. *Injury* 2006; 37: 1172-1177.
10. Erber WN, Perry DJ. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 97-112.
11. Fridberg MJ, Hedner U, Roberts HR et al. A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 259-66.
12. Gonzalez E, Moore F, Holcomb J, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62: 112-119.

13. Hess, J; Holcomb, J; Hoyt, D. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion* 2006; 46: 685-686.
14. Hoffman M, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 391-6.
15. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62: 307-310.
16. Jansen AJG, van Rhenen DJ, Steegers EAP, Duvekot J. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 663-671.
17. JCAHO. Preventing infant death and injury during delivery. *Sentinel Event Alert* 2004; 21; (30): 1-3.
18. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007; 47: 593-598.
19. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor rFVIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879.
20. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006; 60: S51-S58.
21. Kitgaard T; Tabanera y Palacios R; Boffard KD et al. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII in trauma patients with severe bleeding. *Critical Care* 2006; 10: 1-10.
22. Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma* 2003; 54: S68-S74.
23. Levi M, Peters M Buller HR. Efficacy and safety of recombinant Factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883-890.
24. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006; 60: S91-S96.
25. Martinowitz U and Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 640-6.
26. Maslovitz S, Barkai G, Lessing JB, Ziv A, Many A. Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1295-1300.
27. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2005; 352: 777-85.
28. McLeod J, Lynn M, McKenney M, Cohn S, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55: 39-44.
29. Monroe DM, Hoffman DM, Oliver JA et al. Platelet activity of high dose Factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-47.
30. Neira J; Previgliano, I. Manejo del shock y objetivos de la resucitación en el paciente con trauma múltiple y TEC 2007. Simposio Internacional de Medicina Crítica (Neurotrauma y Neurointensivismo. DISTRIBUNA Editorial Médica. Bogotá. 2007. En prensa. [www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)
31. Neira, J; De Filippo, C. El control del daño resucitativo. ¿Un nuevo paradigma? Syllabus. 18° Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Agosto de 2007.
32. Obstetrical hemorrhage. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001: 654-655.
33. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293-8.
34. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hours postinjury. *J Trauma* 1998; 45: 291.
35. Skupski DW, Lowenwirt IP, Weinbaum FI, Brodsky D, Danek M, Eglinton GS. Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 977-983.
36. Villar A, Aronis S, Morfini M et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation Factor VII (NovoSeven) in children versus adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 352-9.