

PUNTO DE VISTA

Aplicación del factor VII recombinante en Hepatología

R. Romero Castro, N. Barroso Relinque, A. Caunedo Álvarez, J. M. García Montes y J. M. Herrerías Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

El conocimiento del papel clave del factor VII (FVII) en la cascada de la coagulación ha llevado a considerar su administración como tratamiento efectivo en determinadas situaciones en las que la hemostasia está alterada. Los avances en ingeniería genética han posibilitado la obtención de este factor por métodos recombinantes (rFVII), dotándolo de seguridad y disponibilidad como tratamiento hemostático. Hasta ahora, el uso más habitual ha sido en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores contra el FVIII/IX, pero su empleo está extendiéndose actualmente a otras áreas. La existencia de niveles disminuidos de FVII en los pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas ha despertado el interés reciente en el estudio de esta molécula como nueva posibilidad terapéutica en el campo de la Hepatología. Se comentan a continuación las características, indicaciones y estudios existentes hasta la fecha del uso del rFVII, en especial en pacientes cirróticos.

Palabras clave: Hemostasia. Factor VIIa recombinante. rFVIIa. Cirrosis. Hemorragia varicosa.

Romero Castro R, Barroso Relinque N, Caunedo Álvarez A, García Montes JM, Herrerías Gutiérrez JM. Use of recombinant factor VII in Hepatology. *Rev Enferm Dig* 2001; 93: 659-663.

FACTOR VII RECOMBINANTE: GENERALIDADES

El factor FVII de la coagulación es una glicoproteína dependiente de vitamina K, del tipo proenzima serín proteasa, que precisa ser activada para ejercer su función (1,2). El conocimiento del gen del FVII y su clonación han propiciado la obtención del rFVIIa. Este gen se transfiere a una línea celular (BHK) de hamster y el producto (rFVII)

Recibido: 02-10-01.

Aceptado: 02-10-01.

Correspondencia: Rafael Romero Castro. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

se purifica del medio de cultivo (3). Durante estos procesos el rFVII experimenta la autoactivación para dar lugar a rFVIIa (NovoSeven®), denominado también eptacog-alfa, que constituye el nombre genérico del producto. El rFVIIa así producido es idéntico al FVIIa derivado del plasma, siendo también iguales sus propiedades enzimáticas, aunque sólo es activo tras la unión al factor tisular (FT). El FT es una proteína localizada en las capas más internas del endotelio vascular, que se expone a las proteínas circulantes del torrente sanguíneo cuando se produce un daño tisular (1). El FT también se expresa en las placas de ateroma, en determinadas líneas celulares tumorales y en la superficie de monocitos expuestos a endotoxinas bacterianas. La hemostasia se inicia cuando el FVII inactivo circulante contacta con el FT que ha sido expuesto a la sangre por un traumatismo. Entonces, el FVII se activa y el complejo FVIIa-FT activa al FX que convierte la protrombina en trombina. Las pequeñas cantidades de trombina formadas activarían al FVIII, al FV y a las plaquetas. Se formaría un coágulo estable y este proceso estaría localizado siempre en el área donde se expresa el FT (1). La vida media del fármaco es similar a la del FVII plasmático, por lo que precisa inicialmente la administración intravenosa cada 2-3 horas. No obstante, es preciso conocer la farmacocinética del producto en cada individuo ya que factores como la edad influyen decisivamente, mostrando los pacientes pediátricos un aclaramiento más acelerado del fármaco (4).

Desde el inicio de su uso en 1988 (2), los posibles efectos derivados de una hipotética activación sistémica de la cascada de la coagulación, y los subsiguientes riesgos trombóticos o hemorrágicos, han sido las principales reticencias a la hora de la aplicación clínica generalizada del rFVIIa. Se empezó a utilizar como uso compasivo en hemorragias severas en hemofílicos con altos títulos de inhibidores, comprobándose su eficacia y seguridad en estos años, estando actualmente aceptado como tratamiento domiciliario administrado por los propios pacientes lo más precozmente posible ante la aparición de un accidente hemorrágico. Sin

embargo, en los estudios realizados sólo se ha comunicado una coagulopatía de consumo (CID) tras el tratamiento con rFVIIa en un hemofílico con altos títulos de inhibidor y una extensa manipulación quirúrgica de un hematoma de cadera abscesificado (5), probablemente relacionado con una sobreexposición de factor tisular como consecuencia del daño vascular extenso y la sepsis posterior. Este efecto también podría darse en presencia de arterioesclerosis severa donde se expresaría también el FT. Por otra parte, no se ha observado el desarrollo de anticuerpos neutralizantes específicos significativos de modo general, habiéndose comunicado un caso en uso compasivo asociado a una gran dosis de rFVIIa administrada por error (4,6). En cuanto a la posibilidad de transmisión viral a través del compuesto, en su sistema de producción no emplea material de origen humano, por lo que no existe dicho riesgo a priori (7). Finalmente, al igual que sucede con numerosos fármacos, su uso durante el embarazo se recomienda sólo si el beneficio potencial supera los riesgos posibles para el feto, ya que hasta la fecha no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres gestantes, aunque los estudios preclínicos de mutagenicidad y teratogénesis avalan la seguridad del rFVIIa en la presentación comercial disponible. Por todo ello, la experiencia disponible hasta la fecha nos indica que se trata de un fármaco con un buen perfil de seguridad.

En lo que se refiere a su eficacia, actualmente la indicación aprobada por las autoridades sanitarias para el uso de este producto recombinante es la del tratamiento de los episodios hemorrágicos o intervenciones quirúrgicas en pacientes con Hemofilia A y B con inhibidores de los factores de coagulación (sea congénita o adquirida) (1,2,8,9). Esto se basa en el reconocimiento de que el rFVIIa a dosis elevadas (100 microg/kg) puede inducir la hemostasia en ausencia de FVIII y FIX. Más aún, estudios in vitro han mostrado que el rFVIIa puede unirse a la superficie de las plaquetas activadas e, independientemente del FT, inducir la lisis de la trombina y la formación de fibrina necesarias para la hemostasia (10). Esta capacidad del rFVIIa para compensar la deficiencia de los factores VIII/IX se ha probado eficaz en pacientes hemofílicos con hemorragias con riesgo vital. Mediante uso compasivo se ha utilizado también en las hemorragias en pacientes con deficiencia de FVII (11,12) y algunas trombopenias y trombocitopatías, como la tromboastenia de Glanzmann, el síndrome de Bernard-Soulier y la enfermedad de von Willebrand tipo III (13).

El rFVIIa también se ha mostrado eficaz en normalizar el tiempo de protrombina (TP) en pacientes tratados con antagonistas orales de la vitamina K (acenocumarol), sin necesidad de administrar plasma o derivados (14,15). A la vista de la eficacia y seguridad del producto, algunos autores han evaluado el uso de rFVIIa en un reducido número de pacientes en situaciones clínicas comprometidas y con riesgo hemorrágico (prostatectomía transabdominal, valvulopatías) (16,17), precisándose más estudios para establecer el papel de este nuevo fármaco en estas situaciones. En esta misma línea, y aprovechando la ca-

pacidad de unión a las plaquetas del rFVIIa, se ha propuesto igualmente su uso para potenciar la hemostasia normal en pacientes sin alteraciones de la coagulación que presentan hemorragias en órganos o lugares de difícil acceso para la hemostasia mecánica (18,19).

BASES RACIONALES PARA EL EMPLEO DEL rFVIIa EN HEPATOLOGÍA

En el seno de la cirrosis hepática se desarrollan episodios de sangrado relacionados con los trastornos de la coagulación, y que pueden requerir tratamiento específico con hemoderivados. Las hemorragias generalmente no son espontáneas y cuando se producen suelen ser de intensidad leve o moderada (20). Las hemorragias graves son inusuales pero pueden presentarse por traumatismos, procedimientos invasivos diagnóstico-terapéuticos o si existen factores locales asociados (varices esofagogástricas o de otra localización, úlcus péptico, etc.). El problema hemorrágico más importante en estos pacientes deriva de la existencia de hipertensión portal, agravado por el deterioro de la función hepática que conlleva y las alteraciones de la hemostasia presentes (21).

Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una deficiencia adquirida de factores de la coagulación, especialmente los relacionados con la vitamina K, siendo éste el mecanismo más importante implicado en las alteraciones de la hemostasia en estos pacientes (22,23) (Tabla I). Entre los factores de coagulación dependientes de vitamina K, el descenso es más acusado y precoz para el factor VII por ser el de vida media más corta (4-7 horas), lo que lo hace más sensible al deterioro de la función hepática. Asimismo el factor VII juega un papel fundamental en el inicio de la cascada de la coagulación (Fig. 1), reflejándose

Tabla I. Trastornos de la hemostasia en la enfermedad hepática

Tipo de alteración	Mecanismo
Trombocitopenia	Hiperesplenismo, alcohol, déficit ác.fólico, CID
Trombopatía	Mecanismo desconocido
Déficit de factores de coagulación	Síntesis disminuida, déficit de vitamina K (alimentación defectuosa, colestasis y/o malabsorción intestinal)
Hipofibrinogenemia	Síntesis disminuida
Disfibrinogenemia	Síntesis de moléculas anormales con escasa o nula actividad coagulante
Actividad fibrinolítica aumentada	Síntesis disminuida de inhibidores (-2AP y PAI-1) Aclaramiento hepático defectuoso del activador tisular del plasminógeno
Hipercoagulabilidad y coagulación intravascular diseminada (CID)	Aclaramiento hepático defectuoso de factores de la coagulación activados y síntesis disminuida de antitrombina III, plasminógeno, proteína C y S

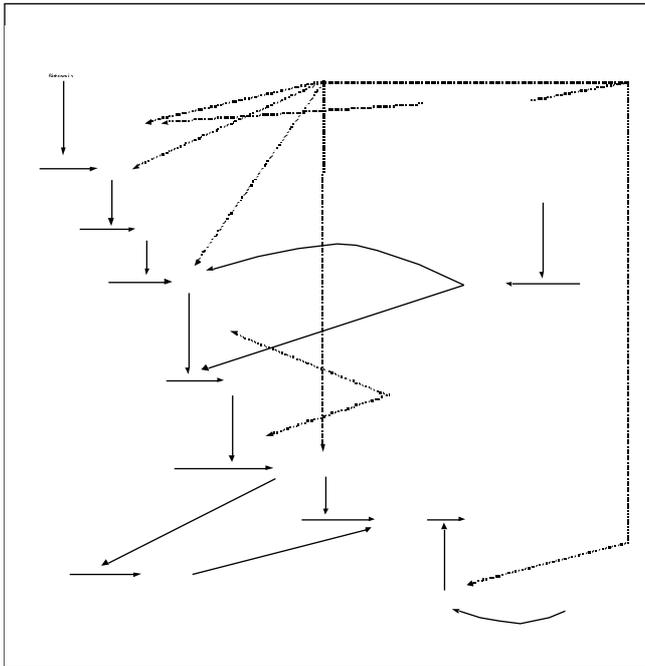


Fig. 1.- Cascada de la coagulación plasmática, fibrinolisis y lugares de acción de los principales anticoagulantes naturales (en negrita).

su deficiencia por un alargamiento del TP. De acuerdo con esto se ha comprobado que los pacientes con cirrosis que muestran alargamiento del TP generalmente tienen descenso de los niveles de FVII plasmáticos (20). En esto se basa la investigación clínica de la administración de FVII exógeno (concentrado plasmático o recombinante) en pacientes cirróticos. Asimismo, se ha comprobado que la normalidad del TP no excluye totalmente el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas y hay pacientes cirróticos que pueden mostrar tendencia al sangrado con un TP normal, lo que se asocia significativamente al déficit de factor VII (24).

El descenso del factor VII en la cirrosis se ha atribuido a la disminución del parénquima hepático útil, siendo un buen reflejo de la funcionalidad hepática por su vida media corta. Los niveles más bajos se observan en los pacientes con estadios B y C de Child-Pugh. Existe además correlación estrecha con otros indicadores pronósticos de la cirrosis hepática: bilirrubina ($r: 0,57$, $p < 0,001$) y albúmina ($r: 0,61$, $p < 0,001$) (24). Hay una disminución de sus niveles séricos, así como de la expresión del gen del factor VII en hepatocitos. La expresión de este gen se correlaciona significativamente y de forma directa con el grado de fibrosis hepática ($r: 0,77$, $p < 0,001$) y con el índice de actividad histológica. Así aquellos pacientes con mayor grado de fibrosis, cirrosis y mayor actividad inflamatoria presentan descensos más marcados de esta expresión del gen del factor VII en hepatocitos (25).

EXPERIENCIA EXISTENTE DEL USO DEL rFVIIa EN HEPATOLOGÍA

El primer estudio controlado del efecto del rFVIIa en pacientes con cirrosis evaluó a un grupo de pacientes con trastornos de la coagulación, pero sin episodio de hemorragia ni sometidos a procedimientos de riesgo (20). Se incluyeron 10 pacientes con cirrosis hepática (3 en grado B de Child y 7 en grado C) y con un TP prolongado a pesar de tratamiento con vitamina K. La medición de los niveles de factor VII mostró una importante disminución. Se administraron 3 dosis sucesivas de rFVIIa (5, 20 y 80 mcg/kg) separadas 7 días. Al igual que en un estudio previo con voluntarios sanos, se comprobó la normalización del TP en todos los pacientes con cualquier dosis. La duración del efecto y los niveles plasmáticos de FVII alcanzados se correlacionaron con la dosis, siendo mayores para los 80 mcg/kg. Asimismo el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) se acortó con todas las dosis, normalizándose sólo con 20 y 80 mcg/kg. Los valores de plaquetas, fibrinógeno y antitrombina III no se modificaron. No se observaron efectos secundarios ni modificación en la farmacocinética del rFVIIa.

Violi y cols. (26) analizan la relación entre supervivencia y factores de coagulación, observando que el factor VII es un buen predictor independiente de supervivencia y puede identificar a pacientes con cirrosis candidatos a trasplante hepático. Así, cuando los niveles de factor VII son inferiores al 39%, la probabilidad de supervivencia al año es inferior al 10%. En pacientes con trombocitopenia y tiempo de hemorragia prolongado, alteraciones presentes en los cirróticos, se ha probado la infusión de rFVIIa, mejorando este último en el 52% de los casos (1,27). Se concluye que la disminución de FVII probablemente repercute en la activación de las plaquetas, pues no se aprecia un aumento en su número con el tratamiento.

Hay varios estudios sobre el uso de factor VII recombinante en pacientes cirróticos con trastornos de coagulación que se someten a procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos (1). Inicialmente se comunicó en un paciente sometido a cirugía de cataratas (28). Jeffers y cols. (29), aplican este tratamiento en sesenta y tres pacientes con cirrosis y trastornos hemostáticos a los que se les iba a practicar una biopsia hepática bajo control laparoscópico. En la mayoría de los pacientes (83%) se consiguió un TP normal en los 30 minutos siguientes a la administración de rFVIIa (5-120 mcg/kg), manteniéndose durante más de 2 horas en el 60% de ellos. En 13 pacientes se repitió una dosis de 80 mcg/kg. No se presentaron complicaciones. Papatheodoridis y cols. (30) han comunicado su uso en un paciente cirrótico testigo de Jehová previo a la alcoholización de un hepatocarcinoma. Basalmente presentaba un TP de 20 s, plaquetas de $80.000/\text{mm}^3$ y descenso de la actividad antitrombina III. Se empleó una dosis de 80mc/kg en bolo I.V. El TP y la razón internacional normalizada (INR) se normalizaron y las pruebas de función plaquetaria mejoraron a los 10 minutos de la infusión, manteniéndose entre 4 y 8 horas

y correlacionándose con el aumento de la concentración plasmática de factor VII y su vida media. El TTPA mejoró durante las 2 horas posteriores. No se observaron complicaciones trombóticas ni aumento del número de plaquetas.

El trasplante hepático constituye una situación clínica que puede aumentar las pérdidas sanguíneas y los requerimientos transfusionales, sobre la base de alteraciones de la hemostasia condicionadas por la enfermedad hepática de base y por la hipotermia y acidosis intraoperatorias (31). La magnitud de esta coagulopatía varía según el tipo de hepatopatía (más severa en la cirrosis postnecrótica que en enfermedades colestásicas) y la severidad de la insuficiencia hepática, debiendo ser corregida individualmente. Hasta ahora se han empleado vitamina K, plasma fresco, crioprecipitados, concentrado de plaquetas y hematíes, así como fármacos antifibrinolíticos (ácido traxenámico, aprotinina, ácido g-amino caproico,...) En muchos casos será posible una corrección de la hemostasia suficiente para realizar con seguridad el trasplante hepático, pero en un significativo número de casos no habrá respuesta al tratamiento sustitutivo intensivo, lo que aumentará el riesgo de pérdidas sanguíneas incontrolables y la morbimortalidad intraoperatoria. No debe olvidarse además el riesgo de transmisión viral inherente al uso de grandes cantidades de hemoderivados en estos casos. En este sentido se ha comunicado el uso profiláctico de rFVIIa en dos pacientes adultos con fallo hepático fulminante que requirieron trasplante hepático (32) y como tratamiento en tres niños con hemorragia aguda en el seno de un fallo hepático acompañado de CID (33). Por otra parte, y de acuerdo con el *King's College Hospital*, en el fallo hepático fulminante la falta de corrección espontánea del TP es uno de los principales indicadores de la necesidad de trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento sustitutivo de las alteraciones de la hemostasia no debe realizarse en estos casos hasta que se alcanza la indicación del trasplante.

Por último, y con respecto al uso de este agente como tratamiento de los episodios hemorrágicos secundarios a la hipertensión portal, condicionantes fundamentales de la morbimortalidad de la cirrosis hepática, no hay estudios controlados hasta la fecha. Se ha sugerido que el sangrado por varices, condicionado por la existencia de una hipertensión portal de base, puede tener como cofactor desencadenante el deterioro de la coagulación. Un estudio reciente ha demostrado la existencia de un ritmo circadiano de la fibrinólisis en la cirrosis, que se asemeja a la cronología del sangrado por varices (34). Por otra parte, estudios previos sugieren que la hiperfibrinólisis y los cambios tromboelastográficos en los pacientes cirróticos se asocian con un riesgo mayor de una primera hemorragia o un sangrado recurrente por varices (35,36). También las alteraciones hemostáticas en el curso de infecciones bacterianas han mostrado un incremento en el riesgo de resangrado en los pacientes con hipertensión portal (37,38).

Basándose en estos hallazgos, podría plantearse la uti-

lidad del rFVIIa en los pacientes cirróticos con hemorragia activa por varices esofágicas. En el único estudio al respecto publicado hasta la fecha, Ejlersen y cols (39) administraron una dosis única de 80 mcg/Kg de peso a 10 pacientes con cirrosis enólica y alargamiento del TP que presentaban una hemorragia activa por varices esofágicas. Tras la infusión del fármaco se objetivó la normalización del TP en todos los casos en los primeros 30 minutos y durante al menos 2 horas. Los pacientes fueron sometidos además al tratamiento farmacológico habitual (en este caso con terlipresina) y en todos ellos se controló el episodio hemorrágico, sin que se observaran efectos indeseables relacionados con el rFVIIa. De confirmarse estos efectos beneficiosos, probablemente los pacientes que más se podrían beneficiar del uso de este nuevo fármaco serían aquellos con un sangrado muy cuantioso durante la terapéutica endoscópica, con la intención de mejorar la visibilidad durante la misma y con ello la tasa de éxito en lo referente a la hemostasia, así como los casos de no respuesta tras el tratamiento médico y endoscópico convencional, en los que podría actuar como puente hasta que fuera posible la realización de un tratamiento definitivo más agresivo (cirugía, TIPS). En este sentido, podemos aportar como experiencia propia, dos casos de pacientes cirróticos en los que administramos rFVIIa durante un sangrado activo por varices esofágicas (datos no publicados). En uno de los casos la infusión rFVIIa durante la endoscopia propició una hemostasia que permitió el tratamiento endoscópico, mientras que en el otro paciente se objetivó el cese del sangrado continuo a través de una profunda úlcera postescleroterapia que, por el alto riesgo de perforación, no fue considerada subsidiaria de nuevo tratamiento endoscópico.

CONCLUSIONES

El papel del FVII en la cascada de la coagulación hace posible la aplicación del rFVIIa como tratamiento efectivo en situaciones en las que la hemostasia está alterada. Hasta ahora, el uso más habitual ha sido en pacientes hemofílicos con anticuerpos inhibidores contra el FVIII/FIX, pero su empleo está actualmente extendiéndose a otras áreas. En este sentido, el rFVIIa podría representar un avance terapéutico en el campo de la Hepatología, ya que ha demostrado su eficacia en normalizar los parámetros de coagulación en pacientes con cirrosis y como tratamiento previo a la realización de procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos. Las dosis que podrían utilizarse, aún a falta de estudios prospectivos, estarían situadas en el rango de 20-80 mcg/kg. Se necesitan ensayos clínicos controlados para valorar la eficacia real de esta nueva medicación en la prevención del sangrado durante procedimientos quirúrgicos habituales, así como en el trasplante hepático. Igualmente es preciso su estudio en el seno de ensayos clínicos controlados como tratamiento en la hemorragia aguda de los pacientes con

cirrosis y trastornos de la coagulación. Estos estudios permitirán establecer la eficacia y las indicaciones precisas de este nuevo producto en los episodios de sangrado de los pacientes cirróticos, especialmente en la hemorragia por varices esofagógicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl 1): S147-52.
- Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blombäck M, Schulman S et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy [letter]. *Lancet* 1988; 2(8621): 1193.
- Thim L, Bjoern S, Chistensen M, Nicolaisen EM, Lund-Hansen T, Pederson AH et al. Amino acid sequence and post-translational modification of human factor VIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. *Biochemistry* 1988; 27: 7785-7793.
- Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, Lusher J, Harrison JF, Baird-Cox K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 638-48.
- Stein SF, Duncan A, Cutler D, Glazer S. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in a hemophilic treated with recombinant factor VIIa [abstract]. *Blood* 1990; 76: 438A.
- Nicolaisen EM Clinical experience with NovoSeven: lack of antigenicity after repeated treatment with NovoSeven. *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 98-101.
- Lusher JM. Recombinant clotting factors-A review of current clinical status. *Biodrugs* 2000; 13 (4): 289-298.
- Hedner U Recombinant coagulation factor VIIa: from the concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(4): 363-6.
- Wildgoose P, Nemerson Y, Hansen LL, Nielsen FE, Glazer S, Hedner U. Measurement of basal levels of factor VIIa in haemophilia A and B patients. *Blood* 1992; 80: 25-28.
- Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9 (Suppl.1): S61-5.
- Bech RM, Anderson PM, Glazer S, Hedner U. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficient patients. *Thromb Haemost* 1995; 73: 983.
- Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, Tange MR, Fredberg U, Sneppen O. Use of recombinant factor VII in surgery in factor VII deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3: 215-18.
- Poon MC, d'Oiron R and the International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. Recombinant activated factor VII (NovoSeven®) treatment of platelet-related bleeding disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (Suppl 1): S55-68
- Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne M, Ffrench P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven™) in healthy volunteers receiving acenocumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 741-748.
- Berntorp E, Stigendal L, Lethagen S, Olofsson L, Hedner U. NovoSeven in warfarin-treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (Suppl 1): S113-5.
- Friederich PW, Geerdink MG, Spataro M, et al. The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1: S129-32.
- 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®) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl 1): S121-127.
- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VII. *Lancet* 1999; 354: 1879.
- Vlot AJ, Ton E, Mackaay AJC, Kramer MHH, Gaillard CAJM. Treatment of a severely bleeding patient without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. *Am J Med* 2000; 108 (5): 421-423.
- 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: 1930-1937.
- Craxí A, Cammá C, Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl 1): S75-79.
- Chopra S, Griffin PH. Laboratory test and diagnostic procedures in evaluation of liver disease. *Am J Med* 1985; 79: 221-230.
- Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996; 23: 1507-1511.
- Manzano ML, Arocena C, Tomás JF, Hedner U, Quiroga JA, Carreño V. Measurement of the procoagulant activity of factor VII in patients with liver cirrosis and normal prothrombin activity: evaluation of the bleeding risk. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (Suppl 1): S95-S99.
- Rodriguez-Iñigo E, Bartolome J, Quiroga JA, Hedner U, Suarez A, Tomas JF, Manzarbeitia F, Arocena C, Manzano ML, Oliva H, Carreño V. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 193-199.
- Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, Saliola M, Vezza E et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. *Hepatology* 1995; 22: 96-100.
- Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26 (suppl 1): 159-164.
- Abdelal MA, Mazuki K, Khan Z, Sobhi EK. Successful cataract surgery under recombinant factor VIIa (Novoseven) cover in a patient with coagulopathy due to chronic liver disease [abstract]. *Thromb Haemost* 1997; 348 (suppl): A86-A87.
- Jeffers LJ, Berstein DE, Erhardtsen E, Acebo W, Reddy KR, Bech RM. The use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in laparoscopic liver biopsy (LB): a pilot trial [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114 (4): A1264-A1265.
- Papathodoridis GV, Chung S, Keshav S, Pasi J, Burroughs AK. Correction of both prothrombin time and primary haemostasis by recombinant factor VII during therapeutic alcohol injection of hepatocellular cancer in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31: 747-50.
- Testa G, Malagó M, Broelsch E. Bleeding problems in patients undergoing segmental liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl 1): S81-85.
- Kalickinski P, Kaminski A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M et al. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 378-79.
- Chuansumrit A, Chantarajanasiri 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(Suppl 1): S101-105.
- Piscaglia F, Siringo S, Hermida RC, Legnani C, Valgimigli M, Donati G, Palareti G, Gramantieri L, Gaiani S, Burroughs AK, Bolondi L. Diurnal changes of fibrinolysis in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *Hepatology*, 2000; 31: 349-357.
- Violi F, Basili S, Ferro D, Quintarelli C, Alessandri C, Cordova C. Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *CALC Group. Thromb Haemost* 1996; 76: 177-183.
- Chau TN, Chan YW, Patch D, Tokunaga S, Greenslade L, Burroughs AK. Thrombelastographic changes and early rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Gut* 1998; 43: 267-271.
- Gouliis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142.
- Papathodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, AK Burroughs. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999; 29: 1085-1090.
- Ejlarsen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1081-5.