



## Coagulopatía temprana en trauma: ¿Llegan los pacientes coagulopáticos a la sala de cirugía?

### Early Coagulopathy in Trauma: Do Coagulopathic Patients Reach the Operating Room?

Juan Carlos Jiménez B.\*, Jairo de La Peña L.\*\*, Rubén Teherán M.\*\*\*, Andrés Orozco\*\*\*\*

Recibido: enero 25 de 2010. Enviado para modificaciones: enero 28 de 2010. Aceptado: julio 26 de 2010.

#### RESUMEN

**Introducción.** De la coagulopatía aguda en el trauma, resultan múltiples complicaciones como la necesidad de administración de hemoderivados, mayor incidencia de disfunción orgánica, aumento de estancia en unidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad. Con el conocimiento actual de la fisiopatología del trauma y la vía celular de la coagulación es ahora posible mejorar el diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía inicial y conseguir mejores resultados en nuestros centros.

**Métodos.** Este artículo examina la fisiología básica de la coagulación, la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la coagulopatía temprana en trauma. La búsqueda se realizó con términos Mesh y no Mesh con conectores AND: Anesthesia-coagulopathy, postinjury and trauma thromboelastography, transfusion and trauma, shock-Mechanism and trauma review.

#### SUMMARY

**Introduction.** Acute coagulopathy in trauma results in multiple complications such as the need for blood products, higher rates of organ dysfunction, longer stay in the ICU and higher mortality. With the current knowledge of the pathophysiology of trauma and of the cellular coagulation pathway it is now possible to improve diagnosis and treatment of the initial coagulopathy and achieve better outcomes in our trauma centers.

**Methods.** This paper looks into the basic physiology of coagulation, and the etiology, diagnosis and treatment of early coagulopathy in trauma. The search was done using Mesh and non-Mesh terms with AND connectors: Anesthesia-coagulopathy, postinjury and trauma thromboelastography, transfusion and trauma, shock-Mechanism and trauma review.

\* MD Especialista en Anestesiología, Universidad de Cartagena. Anestesiólogo Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia. juanjim170@hotmail.com

\*\* Residente de I año Cirugía General, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

\*\*\* MD. Anestesiólogo director UCI Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

\*\*\*\* Médico de Planta, UCI Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

**Resultados.** La coagulopatía aguda o temprana en trauma está directamente asociada al estado de shock y se caracteriza por anticoagulación e hiperfibrinólisis sistémica; hay evidencia de la implicación de la proteína C en este proceso. Se ha establecido que seis mecanismos fisiopatológicos multifactoriales pueden perpetuar la coagulopatía en los pacientes traumatizados; éstos son: inflamación, acidosis, hipotermia, shock, trauma tisular y hemodilución. El diagnóstico se realiza con las diferentes pruebas (TP, TPT, plaquetas) ya conocidas desde hace mucho tiempo, pero con limitaciones que reducen su utilidad clínica. Ahora la tromboelastografía nos puede ayudar a guiar la transfusión, con el concepto actual de transfusión temprana de glóbulos rojos, plasma y plaquetas, utilizando la mejor proporción según la evidencia disponible.

**Conclusiones.** Contamos, con algún conocimiento sobre la fisiopatología de la coagulopatía asociada con trauma pero son necesarias más investigaciones, en este campo. El diagnóstico rápido y una intervención directa inmediata son importantes para mejorar el desenlace de nuestros pacientes.

**Palabras claves:** Coagulopatía, trauma, hemorragia, transfusión, tromboelastografía (Fuente: DeCS, BIREME)

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad en los pacientes con trauma de cualquier etiología; está directamente relacionada con trastornos de la vía de la coagulación. La coagulación forma parte integral de los estados inflamatorios y su activación puede resultar en mayor susceptibilidad para el inicio de la sepsis (1-3). Recientemente se ha establecido que la coagulopatía en trauma se presenta en uno de cada cuatro pacientes admitidos a las salas de trauma, lo cual cuadriplica la mortalidad asociada con este (4,5). El trauma asociado con hemorragia masiva tiene una alta mortalidad, más del 50 % de los pacientes que la presentan, mueren (6). La hemorragia es la primera causa de muerte en los pacientes con trauma y hasta el 40 % de éstos, presentan complicaciones como la coagulopatía que reporta desenlaces fatales. En un estudio llevado a cabo en Miami, Florida (7) en un centro de trauma, encontraron una tasa

**Results.** Acute or early coagulopathy in trauma is directly associated with a state of shock and is characterized by anticoagulation and systemic hyperfibrinolysis; protein C is known to be implicated in this process. It has also been determined that six multi-factorial pathophysiological mechanisms may perpetuate coagulopathy in trauma patients, namely, inflammation, acidosis, hypothermia, shock, tissue trauma and hemodilution. Diagnosis is made using the different tests (PT, PPT, platelets) that have been in use for a long time; however, these tests have drawbacks that limit their clinical usefulness. Thromboelastography can now help guide early transfusion using the best proportion of red blood cells, plasma and platelets on the basis of the best available evidence.

**Conclusions.** We have some knowledge about the pathophysiology coagulopathy associated with trauma but more research in this field is needed. Rapid diagnosis and immediate intervention are important to improve the outcomes with our patients.

**Keywords:** Coagulopathy, trauma, hemorrhage, transfusion, thromboelastography (Source: MeSH, BIREME)

## INTRODUCTION

Mortality in patients with trauma of any etiology is directly related to disorders of the coagulation pathway. Coagulation is an integral part of inflammatory conditions and, when activated, it may result in greater susceptibility to the onset of sepsis (1-3). It has been recently established that coagulopathy occurs in one out of every four trauma patients admitted to trauma centers, and this translates into a four-fold increase in mortality. (4,5) Mortality is high in cases of trauma associated with massive bleeding, and more than 50 % of patients with massive bleeding go on to die. (6) Hemorrhage is the primary cause of death in trauma patients, and 40% develop coagulopathy with a fatal outcome. In a study conducted in a trauma center in Miami, Florida (7) revealed a 28 % rate of coagulation profile abnormalities in admitted trauma patients, and early coagulopathy was asso-

de anomalías en el perfil de la coagulación del 28 %; de los pacientes admitidos con trauma, y la coagulopatía temprana se asoció con pobre supervivencia. Brohi y colaboradores (8), demostraron que las anomalías tempranas en el TP y TPT en los pacientes con trauma es un factor independiente asociado con mortalidad. Tradicionalmente, se ha pensado que la coagulopatía temprana en los pacientes con trauma es producida por el consumo de los factores de la coagulación, dilución de éstos por los líquidos intravenosos administrados, hipotermia y acidosis metabólica asociada. Recientemente se ha podido demostrar que ninguno de estos factores es responsable de la coagulopatía asociada con trauma en los minutos iniciales, si no posteriormente. Actualmente se sabe que la lesión por hipotensión e hipoperfusión tisular; pueden activar la vía de la trombomodulina-proteína C, como resultado, desencadena el proceso de coagulopatía y fibrinólisis (9-11). La evidencia actual sugiere que el adecuado y rápido manejo de la coagulopatía en trauma, conduce a reducción en la mortalidad y en la severidad de complicaciones observadas posteriormente (12). El objetivo de dicha revisión es resaltar la importancia sobre estos nuevos conceptos de coagulopatía temprana y trauma, la cascada de la coagulación, el diagnóstico y el tratamiento inicial y su aplicación en nuestras salas de cirugía y servicios de emergencia.

### **MECANISMO BÁSICO DE LA COAGULACIÓN**

El clásico modelo de la coagulación, presentado en 1964, como “cascada de la coagulación” (figura 1), ha sido reemplazado por un modelo celular en el cual se enfatiza en la interacción de las proteínas de la coagulación con la superficie celular de las plaquetas y el endotelio (12-14).

De acuerdo con esto, la hemostasia inicia con la formación de un complejo entre el factor tisular (FT) (expresado en los fibroblastos del subendotelio como resultado del daño en la pared del vaso sanguíneo) y el factor VII activado, presente normalmente en la sangre circulante en baja concentración. El complejo FT-factor VIIa convierte el factor X a factor X activado, éste activa

ciado con poor survival rates. Brohi et al. (8), showed that early abnormal PT and PPT in trauma patients is an independent factor associated with mortality. Traditionally, the thinking has been that early coagulopathy in trauma patients results from the use of clotting factors, the dilution caused by intravenous fluids, and the presence of hypothermia and metabolic acidosis. However, it has been demonstrated recently that none of these factors is responsible for the early coagulopathy that occurs initially after trauma or at a later time. It is current knowledge that tissue hypotension and hypoperfusion injury may activate the thrombomodulin- protein C pathway, triggering the process of coagulopathy and fibrinolysis (9-11). Current evidence suggests that the prompt adequate management of coagulopathy in trauma results in lower mortality and reduced severity of late complications (12). The purpose of this review is to underscore the importance of these new concepts of early coagulopathy in trauma, the coagulation cascade, diagnosis and initial treatment, and their application in our operating rooms and emergency services.

### **BASIC COAGULATION MECHANISM**

The classical coagulation model, introduced in 1964 as the “coagulation cascade” (Figure 1), has been replaced with a cellular model that emphasizes the interaction of coagulation proteins with the cell surface of subendothelial platelets and the endothelium (12-14).

According to this new model, hemostasis starts with the formation of a complex between the tissue factor (TF) (expressed in subendothelial fibroblasts as a result of the damage to the vascular wall) and the activated factor VII normally present in low concentrations in blood circulation. The TF-factor VIIa complex converts factor X into activated factor X which, in turn, activates prothrombin into thrombin. There are two inhibitors involved in this initial phase:

la protrombina a trombina. Hay dos inhibidores de esta fase inicial:

1. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), que neutraliza el FXa cuando está como complejo unido FT-FVIIa.
2. La antitrombina III que circula en altas concentraciones (150 mcg/ml) en la sangre y neutraliza el FXa y la trombina.

La trombina activa los factores VIII, V, XI y las plaquetas; estas últimas cambian su forma como consecuencia de la exposición a la carga negativa de los fosfolípidos, que sirven de molde para la formación de fibrina desde el fibrinógeno por medio de la trombina. Los factores VIIIa y Va sirven como cofactores al FIXa y el FXa respectivamente. Este proceso se puede dividir en tres pasos: iniciación, propagación y amplificación (figura 2). El endotelio intacto tiene múltiples funciones anticoagulantes, entre éstas, la liberación de óxido nítrico, de prostaciclina y de ADPasa, que atenúan la actividad plaquetaria. El IVFT es liberado por el endotelio rápidamente después de la administración de heparina, lo cual disminuye la acción de FT-FVIIa. La trombomodulina es otra proteína que se une a la célula endotelial con función anticoagulante y antiinflamatoria.

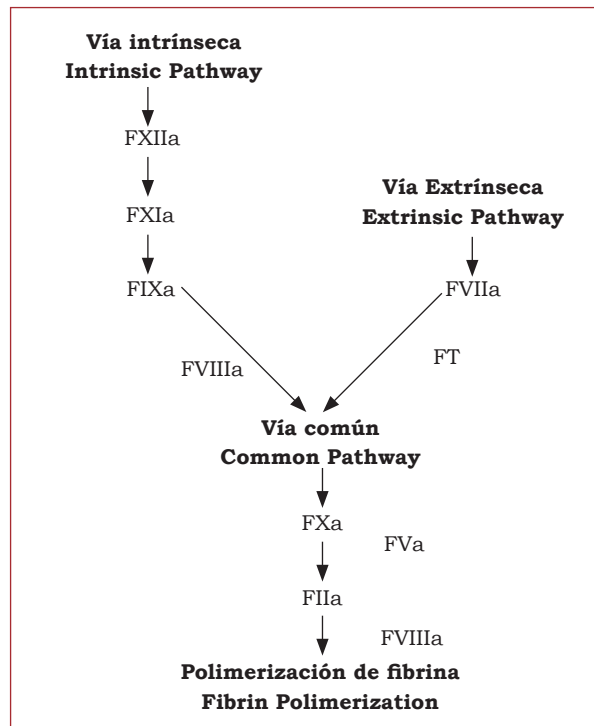
En respuesta a un estímulo procoagulante se libera el activador tisular del plasminógeno (TPA) para promover la fibrinólisis. Los factores de la coagulación se consumen a una tasa basal en ausencia de trauma, al igual que hay una producción basal de trombina (14). La respuesta hemostática está limitada al sitio del trauma por activación local de plaquetas adheridas, los factores activados son rápidamente neutralizados así: El FT-FVIIa-FXa por el IVFT Y FXa y la trombina por la antitrombina. La trombomodulina y trombina se unen a la célula endotelial, lo cual genera la activación del anticoagulante natural, la proteína C (PC); ésta, inhibe los cofactores VIIIa y Va y estimula la liberación de TPA por la célula endotelial, la función de la PC es ayudada por la proteína S; a la PC se le han atribuido además efectos citoprotector y antiinflamatorios. La liberación continua de FXa, fibrina y trombina conduce a la activación del sistema fibrinolítico (figura 2).

1. The tissue factor pathway inhibitor (TFPI) that neutralizes the FXa when it is in the TF-FVIIa complex form.
2. Antithrombin III that circulates in high concentrations (150 µg/ml) and neutralizes FXa and thrombin.

Thrombin activates platelets and factors VIII, V and XI. Platelets change shape as a result of the long exposure to the negative charge of phospholipids that serve as a matrix for fibrin formation from fibrinogen through the action of thrombin. Factors VIIIa and Va act as cofactors for FIXa and Fxa, respectively. This process may be divided into three steps: initiation, propagation and amplification (Figure 2). An intact endothelium has multiple anticoagulation functions, including the release of nitric oxide, prostacycline and ADPase, all of which down-regulate platelet activity. TFPI is released by the endothelium very soon after heparin administration, thus diminishing the action of the TF-FVIIa complex. Thrombomodulin is another anticoagulant and anti-inflammatory protein that binds to the endothelial cell.

**Figura 1. Cascada de la coagulación**

**Figure 1. Coagulation cascade**



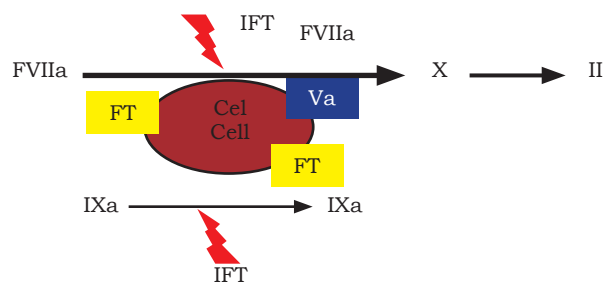
### MECANISMO DE LA COAGULOPATÍA AGUDA EN EL TRAUMA

Clásicamente se ha descrito que la coagulopatía en el trauma es inducida por la dilución, hipotermia y acidemia asociado al consumo o disfunción de los factores de la coagulación. Como vemos las causas son de origen multifactorial, pero existen mecanismos que son predominantes, a otros propios del estado clínico del paciente, como el trauma tisular, el estado de shock, la hemodilución, la hipotermia, la acidemia y la inflamación (15); siendo esta última responsable, junto con la activación de la coagulación, en el incremento, de la susceptibilidad, a presentar sepsis posteriormente.

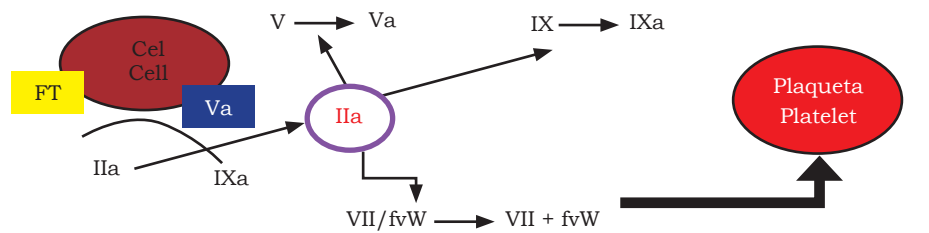
Tissue plasminogen activator (TPA) is released in response to a pro-coagulant stimulus in order to promote fibrinolysis. Coagulation factors are consumed at a basal rate in the absence of trauma, just like there is basal thrombin production (14). The hemostasis response is confined to the injury site as a result of local activation of adhered platelets, and activated factors are quickly neutralized as follows: TF-FVIIa-FXa by TFPI and Fxa, and thrombin by antithrombin. Thrombomodulin and thrombin bind to the endothelial cell, activating protein C (PC), the natural anticoagulant that inhibits cofactors VIIIa and Va and stimulates TPA release by the endothelial cell. Protein S contrib-

**Figura 2. Vía celular de la coagulación**  
**Figure 2. Cellular pathway of coagulation**

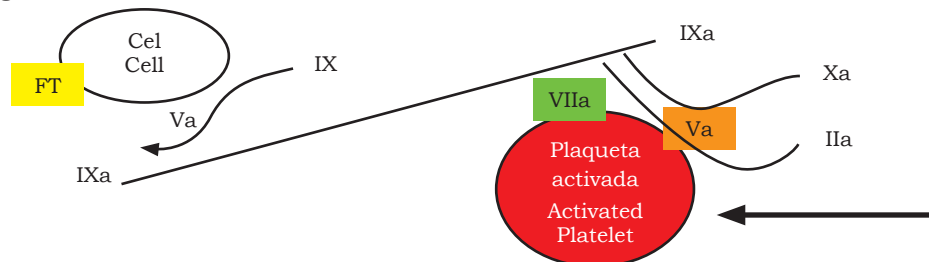
**1. Iniciación-Start**



**2. Ampliación-Amplification**



**3. Propagación-Propagation**



Adaptada de: Torres JC; Torres MU; Benjumea MA. Manejo de hemorragia digestiva profusa secundaria a hemangioma intestinal con factor VIIa recombinante. Act. Col. Cuid Int. 2008; 8(4): 322-329.

Clínicamente la severidad del trauma está asociada con el grado de coagulopatía (16). Basados en las nuevas teorías sobre la fisiología de la coagulación, podemos analizar, que cuando se expone el colágeno tipo III ocurre la agregación plaquetaria y la activación del factor VII como iniciador del proceso de coagulación (17). Actualmente se ha establecido que el shock inicial puede ser el desencadenante de coagulopatía, y es un factor independiente asociado con mortalidad en trauma (18). La hemodilución desempeña un papel fundamental en la coagulopatía asociada con trauma (19,20). El efecto de los líquidos sobre la coagulación se ha demostrado ampliamente en modelos matemáticos y animales (21,22). El tipo de líquidos que se utilizan, para la resucitación, puede influenciar en los trastornos de la coagulación en el peritrauma; sabemos cómo diferentes coloides pueden interferir en la formación del coágulo y su estabilidad. La hipotermia inhibe la funcionabilidad de los factores de la coagulación y de las plaquetas (23,24); de esta manera, se conoce que el factor VII conserva su actividad sólo en un 50 % a 28 °C (25,26). Las plaquetas son las más susceptibles a la disminución de la temperatura corporal con ausencia de adhesividad a temperaturas inferiores a 30 °C (27). La mortalidad está aumentada en pacientes con trauma y temperaturas inferiores a los 32 °C (28,29). La acidemia observada en pacientes de trauma, pudo haber sido producida por el estado de shock y la utilización de cloruro de sodio en la reanimación; la actividad de los factores de la coagulación está marcadamente disminuida, sobre todo FXa/Va debido a esta acidemia, la cual a su vez incrementa la degradación del fibrinógeno (30).

El PH tiene efectos deletéreos, sobre las proteasas, cuando está por debajo de 7,2; se puede corregir con soluciones *buffer*, mas no así la coagulopatía (1).

Por último, no debemos olvidar la relación que tienen los factores de la coagulación con la inducción del sistema inmunitario y la inflamación, al activar las células endoteliales. La inflamación conduce a alteración en la coagulación (31,32)

utes to PC action. Moreover, PC has been said to have cryoprotective and anti-inflammatory effects. The continuous release of FXa, fibrin and thrombin leads to the activation of the fibrinolytic system (Figure 2).

### ACUTE COAGULOPATHY MECHANISM IN TRAUMA

Coagulopathy in trauma has been classically described as the result of dilution, hypothermia and acidemia associated with the consumption or dysfunction of clotting factors. Causes are multifactorial, but there are certain predominant mechanisms associated with the clinical condition of the patient, including tissue injury, shock, hemodilution, hypothermia, acidemia and inflammation (15); the latter being responsible, together with the activation of coagulation in the increased susceptibility to subsequent sepsis.

Injury severity is associated with the degree of coagulopathy (16). Based on new theories about the physiology of coagulation, we may consider that type III collagen exposure leads to platelet aggregation and factor VII activation as triggers of the coagulation process (17). It has been determined that initial shock may be the trigger of the coagulopathy, and it is an independent mortality factor in trauma (18). Hemodilution plays a critical role in coagulopathy associated with trauma (19,20). The effect of fluids on coagulation has been widely demonstrated in mathematical and animal models (21,22). The type of resuscitation fluids may influence coagulation disorders in trauma; different colloids are known to interfere with clot formation and stability. The function of platelets and coagulation factors is inhibited by hypothermia (23,24); factor VII is known to retain only 50 % of its activity at 28 °C (25,26). Platelets are the most vulnerable to drops in body temperature, as they lose their adhesiveness at temperatures below 30 °C (27). Mortality increases in trauma patients when the body temperature drops below 32 °C (28,29). Acidemia observed in trauma patients may be due to the state of shock and the use of sodium chloride during resuscitation; the activity of clot-

consistente en aumento del sangrado inicial y posterior estado de hipercoagulabilidad.

Todos estos factores están implicados en la coagulopatía asociada con trauma como coagulopatía sistémica adquirida, pero analizaremos cómo en los primeros minutos puede empezar dicho proceso: Brohi y colaboradores (11) realizaron un estudio prospectivo en un solo centro de trauma, con 208 pacientes, a quienes se les tomaron muestras sanguíneas dentro de los primeros 10 minutos a la llegada al servicio de urgencias, para medirles TP, TPT, dímero D, fibrinógeno, trombomodulina, proteína C, inhibidor del activador tisular del plasminógeno

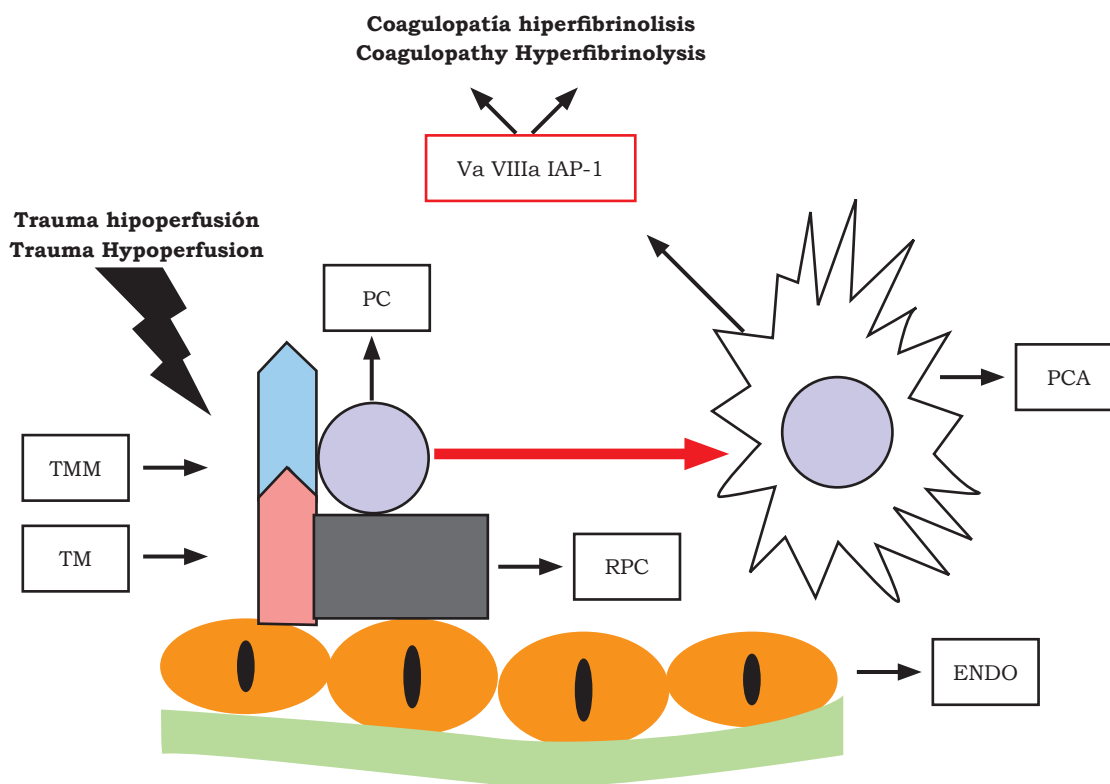
ting factors, FXa/Va in particular, is markedly diminished because of this acidemia which in turn increases fibrinogen degradation (30).

A pH under 7.2 has deleterious effects on proteases but it may be corrected using buffer solutions, although the same is not true of the coagulopathy (1).

Finally, it is important to remember the relationship between coagulation factors and the induction of inflammation and of the immune response through the activation of endothelial cells. Inflammation leads to a coagulation abnormality (31,32) consisting of increased initial bleeding followed later by hypercoagulability.

**Figura 3. Mecanismo de activación de la proteína C**

**Figure 3. Mechanism for protein C activation**



Adaptada de: Oliver M. Transfusion in Trauma: Why and how Should We Change our current Practice. Curr. Opin. Anesth. 2009;22:00.

Abreviaturas: TM: trombomodulina; TMM: trombina; PC: proteína C; PCA: proteína C activada; RPC: receptor proteína C; ENDO: endotelio.

Abbreviations: TM: thrombomodulin; TMM: thrombin; PC: protein C; PCA: activated protein C; PCR: protein C receptor; ENDO: endothelium.

y gases arteriales para ver exceso déficit de base EB.

La prolongación de TP y TPT fue observada solamente en pacientes con niveles altos de EB, y en éstos; encontró niveles elevados de trombotomodulina, dímero D y niveles bajos de proteína C y de inhibidor de activador tisular del plasminógeno, lo cual nos hace pensar en un estado hiperfibrinolítico. Además, los niveles altos de trombotomodulina y bajos de proteína C se asociaron con alta mortalidad, necesidad de transfusión y mayores días de ventilación mecánica. Cohen y colaboradores en su trabajo sobre coagulopatía y trauma craneoencefálico de 39 pacientes concluyeron que en los pacientes con trauma craneoencefálico la coagulopatía no se produce por la sola liberación del factor tisular por el tejido cerebral, sino que está implicado el mecanismo de la hipoperfusión severa y la activación de la proteína C como iniciador.

Brohi y colaboradores (10) en un estudio posterior confirman que la coagulopatía aguda en trauma puede estar directamente asociada con hipoperfusión tisular, y es caracterizada por anticoagulación e hiperfibrinólisis. La proteína C es activada con la trombotomodulina y el receptor endotelial para la proteína C (Figura 3). Una vez la proteína C es activada ejerce un efecto anticoagulante e inhibe irreversiblemente los cofactores VIIIa y Va. Para esta reacción es necesario el cofactor proteína S; la proteína C tiene un efecto directo sobre la inhibición de la formación de fibrina al bloquear el inhibidor del activador tisular del plasminógeno -1, con la consiguiente liberación de la conversión de plasminógeno en plasmina, lo cual lleva al paciente a un estado hiperfibrinolítico que se puede detectar ahora con tromboelastografía (33).

Más recientemente, Chesebro y colaboradores (32) en un modelo animal en ratas con inducción de trauma y hemorragia, publicó resultados a favor del mecanismo de la proteína C y el estado inicial de shock como desencadenantes de la coagulopatía temprana en trauma.

All of these factors are implicated in trauma-associated coagulopathy as acquired systemic coagulopathy, but we will now analyze how this process starts within the first few minutes: Brohi *et al.* (11) conducted a prospective study in one trauma center taking blood samples of 208 patients within the first 10 minutes of their arrival at the emergency room in order to measure PT, PPT, D dimer, fibrinogen, thrombotomodulin, protein C, plasminogen tissue activator inhibitor and blood gases. The aim of the study was to determine the underlying base excess or deficit. PT and PPT prolongation was observed only in patients with high BE levels. These patients were shown to have high levels of thrombotomodulin, and D dimer, and low levels of protein C and plasminogen tissue activator inhibitor, suggesting a hyperfibrinolytic state. Moreover, high thrombotomodulin levels and low protein C levels were associated with high mortality and transfusion rates, and more days in mechanical ventilation. In their work on coagulopathy and head injury with 39 patients, Cohen *et al.* concluded that, in patients with head injury, coagulopathy does not result only from the release of tissue factor by the brain but also from severe hypoperfusion and protein C activation that acts as the triggering factor. In a later study, Brohi *et al.* (10) confirmed that acute coagulopathy in trauma may be directly associated with tissue hypoperfusion, and is characterized by anticoagulation and hyperfibrinolysis. Protein C is activated together with thrombotomodulin and the protein C endothelial receptor. (Figure 3.) Once activated, protein C exerts an anticoagulant effect and inhibits co-factors VIIIa and Va irreversibly. The protein S co-factor is required for this reaction; protein C has a direct inhibitory effect on fibrin formation by blocking the plasminogen tissue activator inhibitor -1, leading to plasminogen conversion into plasmin and giving rise to a hyperfibrinolytic state that can now be detected using thromboelastography (33). More recently, ChesBero *et al.* (32) in a rat model of induced trauma and hemorrhage, published results in favor of the protein C



## DIAGNÓSTICO DE LA COAGULOPATÍA EN TRAUMA

En la mayoría; de nuestros centros de atención inicial, las pruebas de laboratorio utilizadas en urgencias están limitadas a tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromplastina parcial activado (TPT), con bastantes limitaciones en cuanto a tiempo (de 20 a 60 minutos para el resultado), y evaluación de la funcionabilidad plaquetaria. Dichas pruebas están basadas en el modelo anterior de la cascada de la coagulación (vía intrínseca y extrínseca); por tanto no proporciona ninguna información de la interacción de los factores de la coagulación con las plaquetas (14) y tampoco brinda información sobre la estabilidad del trombo pues estas pruebas son terminadas antes de que ocurra la estabilidad del coágulo por el FXIIIa.

En contraste con TP y TPT, la tromboelastografía permite valorar la actividad funcional del sistema fibrinolítico y factor XIII. En los pacientes con trauma el TPT parece ser más específico para predecir resultados que el TP (1). En el estudio de Brohi (11) el TPT se correlacionó más con los niveles bajos de proteína C, por el efecto que ésta tiene; sobre los cofactores V y VIII. La tromboelastografía fue evaluada en un estudio de 90 pacientes con trauma, y sirve para detectar rápidamente alteraciones en la coagulación (33). La demora en obtener los resultados en las pruebas de coagulación, puede ser un iniciador, para aplicar el protocolo de transfusión en emergencias (34).

Las pruebas con las que contamos en nuestros servicios dejan por fuera aspectos fisiopatológicos de la coagulación en los pacientes traumatizados. Teniendo en cuenta la posible causa de iniciación de la coagulopatía aguda en trauma se hace necesario valorar con gases arteriales y venosos. Es necesario, además, medir; de forma seriada, la saturación venosa mixta de oxígeno; y el valor de EB y lactato sérico como medida de hipoperfusión (35,36). El EB durante la reanimación se correlaciona bien con los requerimientos de transfusión, la estancia en unidad de cuidados intensivos y el nivel de lactato sérico.

mechanism and the initial state of shock as triggers of early coagulopathy in trauma.

## DIAGNOSIS OF COAGULOPATHY IN TRAUMA

In most initial emergency care centers the only laboratory tests requested include prothrombin time (PT), partial activated prothrombin time (PPT), with several time limitations (20-60 minutes to get the result) and difficulties in assessing platelet function. Those tests are based on the old coagulation cascade model (intrinsic and extrinsic pathways); therefore, they do not offer any information about the interaction between platelets and coagulation factors (14) or about the stability of the thrombus, because these tests are concluded before the clot is stabilized by the action of FXIIIa.

In contrast with PT and PPT, thromboelastography permits the functional assessment of the fibrinolytic and factor XIII system. In trauma patients, PPT appears to be more specific than PT in predicting outcome. (1) In the study by Brohi (11) there was a higher correlation between PPT and lower levels of protein C due to the effects of protein C on co-factors V and VIII. Thromboelastography was assessed in a study with 90 trauma patients and it may be used for quick detection of coagulation alterations (33). The delay in obtaining the results in coagulation tests, may be the originator, to implement emergency transfusion protocol (34).

Tests currently available in our services miss pathophysiological aspects of coagulation in trauma patients. Bearing in mind the potential cause of the onset of acute coagulopathy in trauma, it is necessary to assess arterial and venous gases. Moreover, it is necessary to make serial measurements of mixed venous oxygen saturation and to determine the BE and serum lactate values as measurements of hypoperfusion (35,36). BE during resuscitation correlates well with transfusion requirements, length of stay in the ICU and serum lactate levels.

## TRATAMIENTO DE LA COAGULOPATÍA EN EL TRAUMA

En trauma, la mayoría de los pacientes que consultan a las salas de urgencias tienen componentes multifactoriales asociados (36). En dicho evento, mientras se realiza la reanimación, el manejo debe ser enfocado a la causalidad de la lesión, por lo tanto, el principal factor es el control de la hemorragia como generador de shock (37). Los mejores desenlaces se obtienen cuando nos guiamos por objetivos y evaluamos continuamente cada intervención que realizamos; es aquí cuando podemos utilizar como objetivos tempranos los determinados por el Dr. Rivers en su estudio para pacientes con choque séptico, extrapolados perfectamente para pacientes con choque hipovolémico hemorrágico, sin descuidar algo tan fundamental como es el control del sangrado que constituye el pilar inicial para la reanimación. Basados en el perfil hemodinámico del ingreso debemos considerar la reanimación retardada, hasta tener control vascular del sitio de sangrado, con identificación temprana de los signos y síntomas de hipoperfusión o shock.

Según el Colegio Americano de Cirugía (38) cabe el uso o manejo con hemoderivados como elementos de primera elección en la recuperación del control hemostático: glóbulos rojos empaquetados (GRE), plaquetas, plasma fresco congelado. La medición de niveles de fibrinógeno con valores por debajo de 100 mg/dl indica el uso de crioprecipitado, donde podemos indicar hasta 10 U para la corrección de éste. En este punto la tromboelastografía puede ayudarnos a guiar la transfusión (39).

Aspectos importantes, como el uso exclusivo de GRE, se puede asociar con hemodilución por falta de los factores de coagulación, en relación con el volumen sanguíneo, por lo cual se hace imprescindible la asociación de plasma fresco y reposición de plaquetas con relación uno a uno.

La instauración de la coagulopatía puede ser reversible, una vez realizado el control hemostático y recuperado el estado hemodinámico. Debemos tener metas tempranas en la reanimación (37) (Tabla 1). Es importante resaltar que existen múltiples causas de sangrado en el paciente traumatizado y crítico (40,41):

## TREATMENT OF COAGULOPATHY IN TRAUMA

In trauma, most patients who come to the emergency rooms present multiple associated issues (36). Consequently, during resuscitation, management must focus on the cause of the injury, and the main issue to address is bleeding as a source of shock (37). The best outcomes are obtained with an objectives-based approach with constant assessment of each intervention. This is where the early objectives determined by Dr. Rivers in his study of patients in septic shock may be applied. These are objectives that can be extrapolated for patients in hypovolemic hemorrhagic shock, without neglecting the critical need to control bleeding as the most important pillar in resuscitation. On the basis of the hemodynamic profile at the time of admission, delayed resuscitation must be considered until vascular control of the bleeding site is achieved, with early identification of signs and symptoms of hypoperfusion or shock.

According to the American College of Surgeons (38) blood derivatives may be used as first-line management to regain hemostatic control, including packed red blood cells, platelets and fresh frozen plasma. Fibrinogen levels under 100 mg/dl are an indication for the use of up to 10 U of cryoprecipitate. At this point the thromboelastography may help guide transfusion (39).

The exclusive use of packed red blood cells may be associated with hemodilution due to the lack of clotting factors as a proportion of total blood volume. Hence the imperative need to use fresh plasma and platelets in a 1:1 proportion.

Coagulopathy may be reversible once hemostatic control is achieved and the hemodynamic state is recovered. Early goals have to be established in resuscitation (37) (table 1). It is important to stress that there are multiple causes of bleeding in trauma and critically-ill patients: (40,41)

1. Coagulopatía dilucional por reposición de fluidos y dilución de factores de la coagulación.
2. Transfusiones masivas de glóbulos rojos sin reposición de plaquetas y factores.
3. Trauma per se.
4. Enfermedades médicas preexistentes.
5. Coagulopatías adquiridas (acidosis, hipotermia e hipocalcemia).

**Tabla 1.** Metas en la reanimación temprana

Control de vía aérea y ventilación
Control expedito de la hemorragia
Presión sistólica de 90 a 100 mmHg
Hemoderivados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitar el uso de cristaloides</li> <li>• Hematocrito entre 25 a 30 % con el uso de GRE</li> <li>• Plasma fresco congelado, mantener tiempos normales</li> <li>• Plaquetas sobre 50.000 mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Monitoreo del calcio ionizado</li> <li>• Crioprecipitado y factor VIIr en pacientes con coagulopatía instalada.</li> </ul>
Control de la temperatura y termoprotección
Mantener la temperatura sobre 35 °C.

Adaptada de: Richard P. Dutton, MD, MBA. Current Concepts in Hemorrhagic Shock: Anes. Clin. 25 (2007) 23-34.

Una vez realizado el control hemostático y vascular del paciente, se deben fijar las metas de control térmico y mantenimiento de la perfusión con corrección de la acidosis (Tabla 2).

Como ha sido sustentado a lo largo de toda la revisión que se ha hecho del evento fisiopatológico de la hemostasia y sus diferentes componentes, una inadecuada reanimación, pobre control del sangrado, persistencia de la hipoperfusión e inadecuada protección de la hipotermia en el manejo temprano nos deja a las puertas de la tríada mortal como disparador del desenlace fatal de estos pacientes. La expe-

1. Dilutional coagulopathy due to fluid replacement and dilution of clotting factors.
2. Multiple red blood cell transfusions with no platelet or clotting factor replacement.
3. Trauma per se.
4. Pre-existing medical conditions.
5. Acquired coagulopathies (acidosis, hypothermia and hypocalcemia).

**Table 1.** Goals in early resuscitation

Airway control and ventilation
Rapid control of bleeding
Systolic pressure between 90 and 100 mmHg
Blood derivatives
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limit the use of crystalloids</li> <li>• Hematocrit between 25 and 30 % with the use of packed red blood cells</li> <li>• Fresh frozen plasma, maintain normal times</li> <li>• Platelets over 50.000 mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Ionized calcium monitoring</li> <li>• Cryoprecipitate and recombinant factor VII in patients with established coagulopathy.</li> </ul>
Temperature control and thermal protection
Maintain temperature above 35 °C.

Adapted from: Richard P. Dutton, MD, MBA. Current Concepts in Hemorrhagic Shock: Anes. Clin. 25 (2007) 23-34.

Once hemostatic and vascular control are achieved, thermal and perfusion maintenance goals must be established and acidosis addressed. Other goals can be established after vascular control is achieved and a more aggressive resuscitation should be instituted in order to control and prevent the other two factors of the death triad, namely, acidosis and hypothermia (table 2).

As confirmed by the review of the pathophysiology of hemostasis and its various components, inadequate resuscitation, poor control of bleeding, persistent hypoperfusion and inadequate protection against hypothermia during early management open the door to the deadly triad

riencia descrita por muchos autores ha dejado ver con gran descontento que el evento de coagulopatía en el paciente con trauma se ha instaurado aun cuando se realizan las reposiciones con hemoderivados de modo temprano y se compensa la hipoperfusión, hay una gran brecha en el manejo de este tipo de problemas y la necesidad de un elemento corrector del estado coagulopático luego de la instauración debido a la estimulación de sustancias procoagulantes endógenas.

**Tabla 2.** Metas poscontrol hemorrágico definitivo

Completar la reanimación y uso de líquidos así:
Signos vitales normales o hiperdinámicos
Hematocrito > de 20 % según paciente
Electrolitos séricos normales
Restauración de la perfusión microvascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PH = 7,4 con EB Normal</li> <li>• Lactato sérico Normal</li> <li>• Saturación venosa adecuada</li> <li>• Gasto cardíaco normal o elevado</li> </ul>
Pruebas de coagulación Normales
Plaquetas mayor de 50.000 mm <sup>3</sup>
Gasto urinario > 0,5 ml/kg/min.

Adaptada de: Richard P. Dutton, MD, MBA. Current Concepts in Hemorrhagic Shock: Anes. Clin. 25 (2007) 23-34.

En el escenario actual tenemos el rol de un medicamento que, para muchos, ha referido un resultado milagroso en el control de la coagulopatía, siendo este: el factor VII recombinante activado o NovoSeven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark (rFVIIa).

Desde la década de los años ochenta, del siglo anterior, cuando se inició su uso; como terapéutica para pacientes con hemofilia, le valió su aprobación en Europa y la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) en Norteamérica, para esta última indicación.

Encontramos ahora un gran número de publicaciones acerca del uso de este tipo de sustancia en el manejo de la coagulopatía, podemos observar

as trigger of a fatal outcome in these patients. The experience described by many authors has led to realize that, regrettably, once coagulopathy is established in a trauma patient, despite early replacement of blood derivatives and hypoperfusion compensation, there is big gap in the management of these problems, and a need to address the coagulopathic state through the stimulation of endogenous procoagulant substances.

**Table 2.** Goals after definitive control of bleeding

Complete resuscitation and use of fluids as follows:
Normal or hyperdynamic vital signs
Hematocrit > 20 % depending on the patient
Normal serum electrolytes
Microvascular perfusion restoration
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH = 7.4 with normal BE</li> <li>• normal serum lactate</li> <li>• Adequate venous saturation</li> <li>• Normal or elevated cardiac output</li> </ul>
Normal coagulation tests
Platelets of more than 50.000 mm <sup>3</sup>
Urine output > 0.5 ml/kg/min.

Adapted from: Richard P. Dutton, MD, MBA. Current Concepts in Hemorrhagic Shock: Anes. Clin. 25 (2007) 23-34.

A new medication is now available that many have claimed to produce miraculous results in the control of coagulopathy, namely, activated recombinant factor VII (rFVIIa) or NovoSeven (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark).

Since it was first used in the 1980's to treat hemophiliacs it has been approved in Europe and by the United States Food and Drug Administration (FDA) for this indication.

At present there is a large number of publications regarding the use of this type of substance in the management of coagulopathy. In isolated cases it has been used successfully to reverse

como en casos aislados ha servido; para reversar coagulopatías en pacientes en tratamiento con warfarina (41), por lo cual vale la pena recordar la acción del rFVIIa en la cascada de la coagulación: el factor VII, como dependiente de factor tisular (FT), posterior a la activación de éste en el subendotelio, y generar una gran producción de trombina. El debut del rFVIIa es de crucial importancia, porque promueve la coagulación en el sitio del trauma y no a escala sistémica; al mismo tiempo se ha demostrado que genera aumento de la densidad del coagulo haciéndolo resistente a la fibrinólisis y además puede reducir la cantidad de unidades de glóbulos rojos a transfundir (42). Respecto a las dosis, para el uso del rFVIIa, no hay consensos que dicten las dosis adecuadas, se recomiendan, rangos entre 40 y 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (43). Además tampoco contamos con unas guías de manejo que nos permitan definir las indicaciones precisas en este tipo de pacientes y sus contraindicaciones, podemos ayudar la terapia con la tromboelastometría (44).

Los concentrados de complejos protrombínicos (CCP) son altamente purificados con actividad hemostática y se preparan a partir de plasma. Contienen factores llamados vitamina K- dependientes (II, VII, IX y X) indicados para la reversión de anticoagulación por anticoagulantes orales, en ocasiones utilizado para manejo de coagulopatías por déficit de FII o FX (45). En algunos países de Europa se utilizan para manejo de sangrados masivos perioperatorios y postoperatorios (46). Los CCP deben tener un nivel mínimo de potencia de FIX, FII y FX cercanas a la del FIX y potencia menor de FVII (47). La concentración de factores de coagulación es mucho más alta que la del plasma. La principal indicación para la utilización de éstos, es la deficiencia de factores vitamina K dependientes o en deficiencias congénitas de factor II y X, aunque sólo deben utilizarse con sangrados que amenazan la vida y se debe administrar concomitantemente vitamina K (48).

La única contraindicación absoluta para su utilización es la coagulación intravascular diseminada (CDI) y debe utilizarse con precaución en los pacientes con trombocitopenia inducida por

coagulopathy in patients treated with warfarin. (41) Consequently, it is important to underscore the role of the rFVIIa in the coagulation cascade: after the tissue factor-dependent factor VII is activated in the subendothelium, it leads to the production of high levels of thrombin. The action of the rFVIIa is of the utmost importance because it promotes coagulation at the site of injury and not at a systemic level; likewise, it has also been shown to increase the density of the clot, thus increasing its resistance to fibrinolysis, and reducing the number of units of red blood cells for transfusion (42). There is no consensus regarding the adequate dose of the rFVIIa, but the recommended range is 40-90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . (43) Moreover, there are no management guidelines to help define the precise indications and contraindications in these types of patients, and the use of thromboelastography may be of help (44).

Concentrated prothrombin complexes (CPC) are highly purified, have a hemostatic activity and are prepared from plasma. They contain so-called vitamin K-dependent factors (II, VII, IX and X) that are indicated for use in reverting anticoagulation from oral anticoagulants, and are used sometimes to manage coagulopathies caused by FII or FX deficiencies (45). In some European countries they are used to manage massive peri-operative and post-operative bleeding (46). CPCs must have a minimum level of FIX, FII and FX potency, closer to that of FIX, and a lower FVII potency (47); and the concentration of clotting factors is much higher than the plasma concentration. The main indication for their use is vitamin K-dependent factor deficiencies or congenital factor II and X deficiencies, although they should be used only in life-threatening bleeding and together with vitamin K (48).

The only absolute contraindication for their use is in disseminated intravascular coagulation (DIC), and they must be used with care in patients with type II heparin-induced thrombocytopenia or with heparin-mediated thrombotic complications.

heparinas tipo II o que tengan complicaciones trombóticas mediada por heparina.

### CONCLUSIONES

El enfoque del paciente con trauma severo debe ir encaminado a un adecuado y oportuno manejo inicial en la sala de urgencias, con adecuada reanimación, protección de la hipotermia y mantenimiento de la perfusión, basados en los nuevos conceptos fisiopatológicos, la decisión de aplicar hemoderivados de manera temprana es importante, también, el mantenimiento de las metas pre y poscontrol vascular en la reanimación. Además tenemos que evaluar cuantitativamente las diferentes intervenciones, hasta lograr los objetivos. No debemos olvidar que el trauma induce una respuesta inflamatoria, y esta también puede ser iniciada, por las proteasas de la coagulación (49), llevando posteriormente al paciente a un estado protrombótico, similar al observado en la sepsis severa (50).

Las pruebas diagnósticas con las que contamos en nuestros servicios de urgencia presentan limitaciones. La tromboelastografía se perfila como herramienta diagnóstica y puede guiar la terapia.

El rFVIIa como tratamiento en el trauma promete buenos resultados con uso adecuado, en el momento correcto sin tener aún parámetros protocolizados en relación con indicaciones precisas o contraindicaciones; cabe anotar, que el uso del mismo, es importante una vez se ha hecho control vascular del sangrado, asociado a la corrección de la acidosis e hipotermia, como factores perpetuantes.

### CONCLUSIONS

The approach to patients with severe trauma must focus on a prompt and adequate initial management in the emergency room, with appropriate resuscitation, protection from hypothermia and maintenance of perfusion, on the basis of the new pathophysiological concepts. Vascular control to prevent exanguination as a contributor to the deadly triad must go hand in hand with the initial management and requires the participation of an anesthesiologist and a surgeon. The decision to give blood products early on is important, as is also the maintenance of pre and post-vascular control goals in resuscitation. Moreover, it is important to assess the different interventions quantitatively until all the goals are met. We must not forget that trauma induces an inflammatory response, and this can also be initiated by coagulation proteases (49), leading into the patient to a prothrombotic state, similar to that observed in severe sepsis (50).

Diagnostic tests available in our emergency departments have their limitations. Thromboelastography is emerging as a diagnostic tool and as a guide for therapy, but additional randomized clinical trials are required to assess its use.

Although the adequate and timely use of rFVIIa in the treatment of trauma is promising, there are still no protocol parameters relative to precise indications or contraindications.

It is worth noting that the use of rFVIIa has improved the control of intractable bleeding due to coagulopathy in seriously injured patients, and it is important to consider this option for the control of coagulopathy in order to address acidosis and hypothermia as perpetuating factors.

## REFERENCES

1. Brohi K, Mitchell J, Cohenb, Ross A, Davenporta. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:680–685.
2. Charles A, Shaikh AA, Walters M, Huehl S, Pomerantz R. Bloodtransfusion is an independent predictor of mortality after bluntrauma. *Am Surg*. 2007;73:1–5.
3. Kheirabadi BS, Crissey JM, Deguzman R, Holcomb JB. In vivobleeding time and in vitro thrombelastography measurements are better indicators of dilutional hypothermic coagulopathy thanprothrombin time.*J Trauma*.2007;62:1352–1359
4. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography.*JThrombHaemost*. 2007;5:289 –295.
5. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of bloodproducts transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63:805– 813.
6. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a Reassessment. *J Trauma*. 1995; 38(2):185-193.
7. MacLeod JB, Lynn M, McKenney M, Cohn S, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003; 55(1):39-44.
8. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J.Trauma*.2003;54(6):1127-1130.
9. Stahel PF,Moore EE,Schreier SL, Flierl MA,Kashuk JL. Transfusion Strategies in Posinjury Coagulopathy. *Curr Opin Anesth*. 2009;22:289-298.
10. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*.2008; 64:1211–1217.
11. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*.2007; 245:812–81.
12. Torres JC, Torres MU, Benjumea MA. Manejo de hemorragia digestiva profusa secundaria a heman-gioma intestinal con factorVIIa recombinante [Re- porte de caso y revisión de la literatura]. *Act Colom de Cuid Inten*. 2008; 8(4): 322-329.
13. Tanaka, kenichi A, Keil NS, Levy, Jerrold H. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesth. & Analg*. 2009 May 108(5) :1433-1446.
14. John RH, Brohi K, Richard PD,Carl JH, John BH , Kluger Y,Mackway K, Par M, , Rizoli SB , Yukioka T , Hoyt DB, Bouillon B. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms. *J Trauma*. 2008;65:748 –754.
15. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation.*Bj J Haematol*.2005;131:417-430.
16. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood co- agulation.*Thromb Haemost*. 1999;82:165–174.
17. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, et al. Early physiologic predictors of injur Severity and death in blunt mul- tiple trauma. *Arch Surg* 1990; 125:498–508.
18. Brummel ZK, Whelihan MF, Ziedins EG, Mann KG. Theresuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. *J Trauma*. 2006;61:1350 –1358.
19. Ho AM, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma re- suscitation?. *Am J Surg* 2005;190:479–484.
20. Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ, Mattox KL. Minimizing dilutional coagulopathy in ex- sanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003;54:454–463.
21. Brazil EV, Coats TJ. Sonoclot coagulation analysis of in-vitro haemodilution with resuscitation solutions. *J R Soc Med* 2000;93:507–510.
22. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of rFVIIa as an adjunctive treatment for massive bleeding -a European perspective. *Critical Care* 2006; 10: R120.
23. Reed RL II, Bracey AW, Jr., Hudson JD, Miller TA, Fischer RP.Hypothermia and blood coagulation: dis- sociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ Shock*. 1990;32:141–152.
24. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM III, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004;56:1221–1228.
25. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect oftemperature and pH on the activity of factor VIIa: implications forthe efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidoticpatients. *J Trauma*. 2003;55:886–891.
26. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman MA. systematic evaluation ofthe effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function.*J Trauma* 2004; 56:1221–1228.
27. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado- AV, HolcombJB. Independent contributions of hy- pothemia and acidosis tocoagulopathy in swine. *J Trauma*. [discussion] 2005;58:1009–1010.
28. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A,Moynihan K, Burch JM,Galloway B. Predicting life-threatening coagul- opathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited. *J Trauma*. [dis- cussion] 1997;42:857– 861.
29. Martini WZ, Dubick MA, Wade CE,Holcomb JB. Eval- uation of tris-hydroxymethyl aminomethane on re-

- versing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs. *Crit Care Med.* 2007;35:1568–1574.
30. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:3–9.
  31. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300:729–735.
  32. Chesebro BB, Rahn P, Carles M, Esmon C, Jun X, Brohi K, Frith D, Pittet J-P, Cohen M. Increase in activated protein c mediates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock.* 2009 Dec 32;6:659-665.
  33. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5:289–295.
  34. Devenport RA, Brohi K. Coagulopathy in trauma patients : Importance of thrombocyte function?. *Curr Opin Anesth.* 2009;22:261-266.
  35. Oliver M, Theusinger D R, Ganter M. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesth* 2009;22:000–000
  36. Feliciano DV, Mattox K, Moore E. *Trauma*, 6th Edition: McGraw-Hill ;2008.
  37. Dutton RP. Current Concepts in Hemorrhagic Shock. *Anesth Clinics* 2007 March 1; 25 :23-34.
  38. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support(ATLS)Course for Physicians, edn 7. Chicago: American College of Surgeons;2008.
  39. Sorensen B, Ingerslev J. Tailoring haemostatic treatment to patient requirements - an update on monitoring haemostatic response using thrombelastography. [Suppl] *Haemophilia* 2005 11; 1:1-6.
  40. Brown RB, Klar J, Teres D, Lemeshow S, Sands M. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1988 Dec 16(12):1171-6.
  41. Stein D, Dutton R, Kramer M, Scalea T. Reversal of Coagulopathy in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury: recombinant Factor VIIa is More Cost-Effective Than Plasma. *J Trauma* 2009;66: 63–75.
  42. Galvan DA, Fink MP. Recombinant factor VIIa in severe trauma: Further study needed. *Crit care* 2006 10:308.
  43. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE, et al. Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma* 2001; 50:721–729.
  44. Bartal C, Yitzha A. The role of thromboelastometry and recombinant factor VIIa in trauma, *Curr Opin Anaesthesiol* 2009 Apr; 22(2):281–288
  45. Hellstern P, Halbmayr WM, Kohler M et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999; 95:S3–S6.
  46. Blauhut B. Indications for prothrombin complex concentrates in massive transfusions. *Thromb Res* 1999; 95:S63–S69.
  47. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfusion Medicine Reviews* 2007; 21: 37–48.
  48. Van Veen SQ, Strengers PF. Use of prothrombin complex concentrates in anticoagulation. *Am J Hematol* 2008; 83:344–345.
  49. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas.* 2004;47:305–314.
  50. Rigby AC, Grant MA. Protein S: a conduit between anticoagulation and inflammation. *Crit Care Med.* 2004;32:S336–S341

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado