

Coagulopatía Aguda Traumática y hemorragia masiva: una relación que debemos conocer

Acute traumatic coagulopathy and massive hemorrhage: a relationship that we should know

Roy Román Torres, Hany J. Trujillo Puentes, Lillebit Ortega León

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los traumatismos y accidentes ocupan una proporción relevante de las causas de muerte para el grupo de edad que abarca desde la primera infancia hasta la cuarta década de la vida. En los últimos diez años la mortalidad mundial por traumatismos se incrementó en el 20 %. En esos casos se estima que las hemorragias aportan entre el 30 y 70 % de la mortalidad. Además, la hemorragia masiva es conocida por ser una de las principales causas de muerte intraoperatoria en pacientes sin traumatismos, sobre todo en aquellos sometidos a intervenciones que implican lesiones tisulares importantes. En alrededor de un tercio o más de esos pacientes se desarrolla una coagulopatía aguda asociada al trauma o coagulopatía aguda traumática, que obedece a mecanismos fisiopatogénicos complejos, superpuestos y dependientes en gran medida de la naturaleza del evento que originó la pérdida sanguínea. Esta coagulopatía se define básicamente como una reducción funcional de la fortaleza del coágulo con cambios mínimos en los tiempos de coagulación. Su aparición incrementa el riesgo de sangrado masivo, la utilización de mayores volúmenes de componentes sanguíneos e implica una mayor probabilidad de fallecer por hemorragia. Su identificación temprana mediante técnicas de evaluación hemostáticas como el TP/INR, y pruebas viscoelásticas (tromboelastometría rotacional y tromboelastografía), modifica los riesgos y aporta un blanco terapéutico factible que constituye la base de las nuevas estrategias transfusionales en el enfrentamiento a los sangrados masivos.

Palabras clave: coagulopatía aguda traumática; hemorragia masiva; transfusión masiva; evaluación de la hemostasia.

ABSTRACT

Accidents and different kind of injuries account for a relevant proportion of death causes from childhood to the fourth decade of life. Death from injury has increased by 20 % over the last decade. Hemorrhages are estimated to cause between 30 to 70 % of those deaths. Massive bleeding is also known for being one of the main causes of death during surgery in cases with extensive tissue damage from not traumatic origin. In around one third or more of such patients an acute traumatic coagulopathy or trauma associated coagulopathy is developed. This phenomenon obeys to complex, overlapping mechanisms which would be in its major part dependent on the event that caused the blood lost. This kind of coagulopathy can be defined as a functional reduction in clot strength with only minimal changes in clotting times. Its presence increases the risk of a massive bleeding, the use of larger volumes of blood components and the likelihood of dying by the hemorrhage. The early identification of acute traumatic coagulopathy through hemostatic tests such as TP/INR and viscoelastic assays as thrombelastography or rotational thrombostometry modifies those risks since it brings a feasible therapeutic target to aim at, becoming the cornerstone for the newer transfusional strategies while facing massive bleedings.

Keywords: Acute traumatic coagulopathy; massive hemorrhage; massive transfusion; hemostasis assays.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos y accidentes ocupan una proporción relevante de las causas de muerte para el grupo de edad que abarca desde la primera infancia hasta la cuarta década de la vida. Ya sean en el contexto civil, bajo condiciones de guerra o de desastres naturales, una buena parte de esas muertes se relaciona directamente con pérdidas masivas de sangre. Por otra parte, existen situaciones médicas y procedimientos específicos que pueden conducir a la necesidad de utilización de componentes sanguíneos no solo de manera urgente sino también masiva. Eventos como las grandes hemorragias digestivas y obstétricas, las cirugías cardiovasculares con circulación extracorpórea, las quemaduras extensas, trasplantes de órganos, como el hepático, etc., se comportan de igual manera.^{1,2}

Los ejemplos anteriores tienen como común denominador la aparición de pérdidas sanguíneas en una cuantía tal, que pueden arrastrar al paciente a un estado de *shock* más allá del impuesto por las propias lesiones traumáticas o el proceder médico.

En la última década la mortalidad por traumatismos se incrementó en el 20 % por lo que se plantea que acumula más muertes que el paludismo, la tuberculosis y el VIH combinados.^{3,4} La hemorragia masiva y las lesiones cerebrales consecutivas al traumatismo craneo encefálico son las principales causas de muerte en los lesionados graves. En esos casos la mortalidad asociada a este tipo de hemorragia se estima entre 30 y 70 %.³ También la hemorragia masiva es conocida por ser una de las principales causas de muerte intraoperatoria en pacientes sin traumatismos, sobre todo en aquellos sometidos a intervenciones que implican lesiones tisulares importantes.^{3,5}

No obstante, además del shock causado por la propia pérdida sanguínea, En alrededor de un tercio o más de dichos casos se desarrolla una coagulopatía aguda asociada al trauma o coagulopatía aguda traumática (*ATC*, del inglés *acute traumatic coagulopathy*), que es diferente del trastorno surgido por el efecto dilucional que impone el intento de resucitación inicial y obedece a mecanismos fisiopatogénicos complejos, que se superponen y dependen en gran medida de la naturaleza del evento que origina la pérdida sanguínea. Su nombre se refiere no solo a la clara relación que guarda con el trauma como tal, sino más bien a la ocurrencia de una lesión tisular extensa.^{5,6}

La cuantía de la pérdida sanguínea capaz de generar peligro vital dependerá de un número variable de factores individuales como: la superficie corporal, el género (la mujer tiene de manera general menor volumen sanguíneo), antecedentes de trastornos de la salud que pueden incrementar el sangrado o su repercusión (anemias, hepatopatías, trastornos de la hemostasia, tratamientos anticoagulantes, etc.). Teniendo en cuenta esto, clásicamente se reconoce la existencia de tres elementos críticos para el desarrollo o no de complicaciones clínicas asociadas a una pérdida sanguínea:³⁻⁶

- La cuantía del sangramiento.
- La rapidez con la que se produce la pérdida.
- El estado previo de salud.

El enfoque terapéutico hacia los pacientes en los que se identifican tempranamente estos trastornos se ha modificado actualmente, a partir de las experiencias acumuladas en los escenarios bélicos y otras situaciones excepcionales, donde la resucitación para el control de daños (*DCR* del inglés *damage control resuscitation*) ha ganado importancia frente al enfoque tradicional, por su capacidad para disminuir la utilización de transfusiones masivas.⁷

COAGULOPATÍA AGUDA TRAUMÁTICA

Puede definirse básicamente como la reducción funcional de la fortaleza del coágulo con cambios mínimos en los tiempos de coagulación.⁶

Este tipo de coagulopatía se establece tempranamente, es potencialmente letal y constituye un proceso distinto de la típica *coagulación intravascular diseminada (CID)*. En relación con esta última, existe poca evidencia que sugiera que el daño tisular aislado baste para generar la diseminación y el consumo generalizado de factores de coagulación característicos de ella.⁸

Se plantea que la *ATC* tiene su origen en la combinación de lesión e hipoperfusión tisular. Se caracteriza por anticoagulación generalizada e hiperfibrinólisis y puede potenciarse por la pérdida mantenida de sangre, la hipotermia, la acidosis y la hemodilución.^{3,4,6,9}

Los mecanismos fisiopatológicos de este fenómeno aún no están del todo claros. Parece necesaria la acidosis marcada del tejido lesionado, con pH cercano o menor de 7.1, para favorecer la *disfunción hemostática sin modificación de los tiempos de coagulación*. Se reporta que, en la fase inmediata luego del trauma, excepto el factor V (FV), el resto de los factores mantienen niveles de actividad superiores a los que pueden provocar una prolongación de los tiempos *in vitro* (generalmente $\geq 30\%$).⁹

La activación endotelial de la proteína C (PC) parece ser un elemento central en el surgimiento de la ATC. El sistema de esta proteína está implicado en las respuestas inflamatoria e inmune del organismo, además de su conocida función en la hemostasia. Los bajos niveles de FV, el incremento plasmático de la trombomodulina y la rápida depleción en los niveles de PC asociados a la lesión tisular acompañada de *shock*, sugieren la activación de la vía de esta proteína durante tales situaciones.⁶ Existen trabajos que demuestran una relación directa entre la degradación del glicocálix endotelial y la hipoperfusión tisular y que dicha degradación puede disparar, además, los fenómenos de generación de trombina e hiperfibrinólisis.⁹⁻¹¹

Aunque la generación de trombina usualmente se asocia con la coagulación, hay que recordar que se trata de una proteína que puede ser pro- o anticoagulante, según lo definan las circunstancias dadas por el balance de otras sustancias que estimulan una u otra de dichas acciones.

El incremento en la generación de trombina que se inicia inmediatamente luego del daño tisular en condiciones de hipoperfusión, acidosis y *shock*, no resulta en la formación de fibrina, sino que el endotelio responde generando trombomodulina. Esto teóricamente causa un cambio en la utilización de la trombina que desfavorece su unión al fibrinógeno (Fb), mientras que favorece la formación de complejos con la trombomodulina. Los complejos trombina/trombomodulina actúan activando la PC, la cual a su vez inhibe a los factores Va y VIIIa que genera anticoagulación sistémica. Algunos estudios relacionan los altos niveles de activación de PC con un incremento de los requerimientos transfusionales y la mortalidad.^{10,12,13}

La hipofibrinogenemia está bien identificada en estudios de casos que necesitan transfusiones masivas y también se describe su asociación con un peor pronóstico para los pacientes. Aparentemente dicho pronóstico mejora ostensiblemente en aquellos que reciben terapia de reposición de Fb.^{3,12} El mecanismo exacto de la depleción temprana del Fb no está bien dilucidado, aunque se plantea que la causa más probable es la hiperfibrinólisis, pues hay evidencias de ella en la mayoría de los pacientes con traumatismos severos que desarrollan ATC.^{3,6} Una vez más, se implica a la PC debido a que su activación excesiva, como se mencionó antes, puede llevar al consumo del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Esto último resultaría en una "liberación" de los mecanismos inhibitorios de la fibrinólisis con la subsecuente disminución de los niveles plasmáticos del Fb, sin incremento en la generación de fibrina ni consumo de los demás factores.¹³

Identificación de la ATC

La ATC tiene lugar en etapas muy tempranas después del trauma (fase hiperaguda), como proceso de origen endógeno potenciado por la hipoperfusión, la hipoxia, la hipotermia y la acidosis. A ella se adicionan los efectos deletéreos del *shock* prolongado, la depleción de la volemia y la hemodilución resultante de la resucitación con grandes volúmenes de cristaloides para dar lugar al fenómeno conocido como *coagulopatía inducida por traumas (TIC)*. Esta, con un origen multifactorial y una aparición más tardía, es la típica y más reconocible expresión de falla hemostática postraumática en la que se implican, además, la depleción de factores de coagulación, la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria.

La ATC se establece inmediatamente después de producirse el daño tisular, mucho antes de la instalación de la TIC. Su presencia se reporta en los resultados de estudios hemostáticos realizados a muestras extraídas en los propios sitios en los que se les brindó la asistencia extrahospitalaria a los pacientes^{7,14,15} y hasta en el 25 % de

los casos de traumas graves a su llegada al hospital antes de que exista cualquier evidencia clínica.^{3,9}

Varios parámetros del estudio hemostático se identifican como útiles herramientas predictoras de una eventual hemorragia masiva, entre ellos los más ampliamente reconocidos son el tiempo de protrombina, con su correspondiente razón de normalización internacional (TP/INR); el tiempo parcial de tromboplastina (TPTa), las concentraciones de Fb y las pruebas viscoelásticas como la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (RoTEM).

Estas pruebas se utilizan incluso en el transcurso de complejas intervenciones quirúrgicas para evaluar la necesidad del inicio del apoyo hemostático en instituciones que han adoptado como protocolo la presencia de una pequeña unidad evaluadora de la hemostasia "a las puertas" de sus unidades quirúrgicas.¹⁴⁻¹⁷

No obstante, debido al cambio en el entendimiento de los mecanismos de la coagulación que sobrevino luego de la aparición del modelo celular, se plantean elementos que cuestionan la utilidad del uso de las pruebas convencionales como el TP, TPTa y el recuento plaquetario para guiar la corrección hemostática con componentes sanguíneos en los pacientes que sangran masivamente. Se plantea que dichos exámenes describen solo fragmentos del proceso hemostático y de manera general guardan una pobre relación directa con la aparición del sangramiento y el incremento de las necesidades transfusionales. El conteo plaquetario falla en definir si las plaquetas presentes son hemostáticamente útiles y además el tiempo que transcurre entre la colecta de la muestra y la obtención de los resultados no es óptimo para lograr relevancia clínica ante casos de pacientes que sangran masivamente.¹⁸ Muchos autores prefieren la realización del TP/INR debido a su mayor disponibilidad y elevada sensibilidad para identificar pacientes en riesgo de requerir transfusiones masivas, aun en el contexto de la atención de emergencia extrahospitalaria. Se plantea que valores del TP/INR > 1.2 significan el inicio de los cambios tempranos en la ATC y deben tomarse en cuenta como predictores de un posterior sangramiento masivo.^{6,14,18-20}

Por otra parte, crece el consenso sobre la utilidad de las pruebas viscoelásticas debido a su capacidad para evaluar más integralmente las propiedades del proceso hemostático en la sangre total. Estas pueden identificar la coagulopatía secundaria a la generación defectuosa de trombina, diferenciar si la disminución en la fortaleza del coágulo es causada por trastornos del Fb o por disfunción plaquetaria, así como reconocer la presencia de hiperfibrinólisis tempranamente, entre otras ventajas. Su relevancia en el uso clínico se reporta en numerosos trabajos que tienen como objeto de estudio pacientes sangrantes debido a cirugía hepática, cardiovascular o traumatismos. Tal es su utilidad que el Comité Científico y para la Estandarización de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis recomienda utilizarlos como guía para la terapia transfusional hemostática en pacientes hemofílicos sangrantes.²¹⁻²³

Otros trabajos plantean incluso una presumible ventaja en cuanto a la mayor sensibilidad para predecir, acertadamente la necesidad de reposición transfusional masiva (71 % RoTEM vs 43 % TP/INR > 1.2).^{6,14} Está claro que este es un tema que requiere la realización de investigaciones mayores antes de plantearse como evidencia.^{6,24}

Existe consenso en que la determinación del Fb es de gran valor en la evaluación del desarrollo de la ATC. Incluso algunos afirman que es el primer factor en caer a niveles críticos en los pacientes sangrantes.^{24,25} La hemostasia fisiológica es dependiente del fibrinógeno como sustrato de la formación del coágulo y sus niveles descienden rápidamente tanto en modelos experimentales de ATC como en estudios clínicos

retrospectivos. Su depleción está bien documentada en los casos de transfusión masiva con peores resultados, mientras que su suplementación es capaz de corregir la coagulopatía inicial (según exámenes de RoTEM y TEG) y mejorar los resultados finales, lo cual reafirma la importancia de este factor en la génesis de la ATC.^{6,14,25,26}

Evaluando el riesgo de hemorragia masiva

Desde su descripción en los primeros años de la pasada década, la aparición de la ATC se relacionó con el daño tisular extenso y su presencia se comportó como factor predictivo independiente tanto de utilización de transfusión masiva como de mortalidad para estos pacientes.^{14,15}

Si la aparición de la ATC implica un incremento en la morbilidad y la mortalidad por sangramiento masivo, es lógico pensar que la administración de un soporte hemostático más temprano pudiera resultar de gran importancia, sobre todo en aquellas situaciones en las que la lejanía o la dificultad de traslado hacia los centros hospitalarios demore el apoyo transfusional imprescindible para el paciente.

No obstante, debido a los efectos contraproducentes que pueden derivarse del uso de las medidas de apoyo hemostático cuando se aplican a pacientes que no las necesitan, su uso no puede generalizarse a todos los casos y estará condicionado por una cuidadosa selección de aquellos en los que se identifique un elevado riesgo de hemorragia masiva.¹⁸

Seleccionar certeramente el paciente que con mayor probabilidad presentará una hemorragia masiva y requerirá de un apoyo transfusional más intencionado, constituye todo un reto médico. Para lograrlo, el personal de atención debe auxiliarse no solo de su juicio clínico, sino que debería poder apoyarse además en los estudios que permiten identificar la presencia de una temprana ATC.

Existen varios sistemas de puntaje para facilitar la evaluación del riesgo de hemorragia masiva en pacientes sangrantes con lesión tisular extensa, pero aunque son útiles, todos tienen la limitación de que requieren instrumentos diagnósticos que no están disponibles normalmente fuera del contexto hospitalario, pues se trata de tecnologías cuyos resultados pueden llegar a ser imprecisos bajo la influencia de condiciones de intemperie, una instalación inadecuada, la manipulación por personal no entrenado en su uso o la combinación de todas estas situaciones.^{18,19}

Esto significa que la evaluación más acertada del riesgo generalmente no tiene lugar hasta la llegada del paciente al hospital, la cual puede retardarse por la distancia, las dificultades de la transportación o las propias condiciones del fenómeno que propició el daño.^{17,18}

En el caso de los procedimientos médicos como las grandes cirugías, dicha identificación se retardaría hasta el momento en que se pudiera acceder a la evaluación hemostática por el laboratorio, lo cual varía en dependencia de las capacidades de cada instalación hospitalaria. Actualmente existe la tendencia de contar con estaciones para la evaluación de la hemostasia en el teatro operatorio. Los resultados obtenidos por centros en donde los exámenes viscoelásticos se realizan en el contexto perioperatorio, la unidad de recepción del trauma, la unidad de cuidados intensivos o en el propio banco de sangre durante la activación del protocolo de transfusión masiva, demuestran la utilidad de dicha práctica.²¹

Esta estrategia permite lograr una evaluación "en tiempo real", clínicamente válida para la toma de decisiones terapéuticas particularizadas. Dado el corto tiempo entre

la toma de muestra y el inicio de la TEG o RoTEM, los primeros resultados se obtienen en escasos minutos, ello permite la reevaluación evolutiva después de ejecutada cada una de las medidas terapéuticas y resulta de invaluable utilidad para establecer cuando cesar la resucitación hemostática.^{21,27}

En síntesis, lo ideal es acercar lo más posible el diagnóstico de la ATC al momento y el lugar del trauma tisular, lo que permite iniciar una resucitación hemostática rápida para evitar la instalación de la hemorragia masiva. En presencia de la ATC no es recomendable el uso de protocolos más tradicionales de transfusión de componentes, que no van dirigidos al rescate hemostático y que a la postre no protegen a los pacientes de una elevada morbilidad y mortalidad relacionada con la TIC (mayoritariamente dilucional) que se instalará posteriormente. En pacientes con idénticos puntajes en escalas que abordan la gravedad del daño, la mortalidad prácticamente se duplica ante la presencia de la ATC y la TIC.^{19,20,28,29}

De lo anterior se desprende que en la práctica no valdrá solamente el hecho de que técnicamente un examen sea más idóneo que otro para la evaluación hemostática, sino que la posibilidad de ponerlo en el sitio necesario y en el momento justo gana vital relevancia. De esa manera la determinación del Fb, por ejemplo, deja de tener una gran utilidad en el campo de la atención al trauma en situaciones de guerra o desastres, pues la necesidad de realizar su determinación en plasma implica la centrifugación previa de una muestra anticoagulada, lo cual limita su uso extrahospitalario. Actualmente se trabaja en el desarrollo de prototipos que permiten vencer este reto.³⁰

El avance tecnológico ha llevado al desarrollo de equipos portátiles para la medición del TP/INR (ej. Coaguchek XS Plus) capaces de arrojar resultados en unos pocos segundos con un aceptable nivel de correlación al compararse con los del laboratorio convencional. No obstante, se plantea que los resultados pueden afectarse por la reducción en los valores del hematocrito, por lo que es más certero su uso antes de establecida una pérdida grande de sangre o antes del inicio de una resucitación agresiva con grandes volúmenes de cristaloides. De cualquier manera, no hay estudios que establezcan su verdadero valor para predecir certeramente la necesidad de transfusión masiva o la muerte por hemorragia.²⁴

Otros dispositivos para las determinaciones del TPTa o las concentraciones del Fb no muestran resultados similares y permanecen en desarrollo. Tampoco se cuenta con dispositivos que permitan llevar al terreno las determinaciones viscoelásticas.²⁴

Actualmente acercar las determinaciones coagulométricas al momento de la primera atención (cuando se habla del trauma) es muy difícil de lograr, incluso en países desarrollados, donde se realizan esfuerzos para una identificación temprana y precisa del paciente en riesgo de sangramiento masivo. Es lamentable que la mayor parte de dichos esfuerzos tengan lugar fundamentalmente en el marco de operaciones militares con el objetivo de minimizar bajas y ahorrar recursos, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados a la práctica médica civil sin un análisis cuidadoso.^{20,21}

En el contexto médico civil que se aparta de la atención al trauma, no se puede decir que se logre una efectiva identificación del riesgo de sangramiento masivo debido, muchas veces, a la naturaleza del propio trastorno médico subyacente. Por ejemplo, los requerimientos transfusionales en el trasplante ortotópico hepático no pueden predecirse con exactitud mediante la evaluación preoperatoria de la hemostasia, aunque existen elementos como la presencia de hipertensión portal grave, anormalidades vasculares de la porta, antecedentes de cirugías sobre el cuadrante superior derecho, pobre función ventricular izquierda, hipertensión pulmonar grave,

estado nutricional deficiente o presencia de comorbilidades, que se comportan como predictores importantes del uso de transfusiones masivas y de disminución de la sobrevida en los pacientes sometidos a tal procedimiento.³¹

Los pacientes que requieren de un trasplante hepático con frecuencia tienen, *per se*, anormalidades hemostáticas preexistentes asociadas al fallo hepático agudo o crónico. La presencia única o combinada de déficit de factores de la coagulación, esplenomegalia con trombocitopenia, disfibrinogenemia e hiperfibrinolisis, constituye el principal espectro de alteraciones hemostáticas contribuyentes al sangramiento masivo y a las espectaculares demandas transfusionales de ese complejo acto quirúrgico.³¹

De cualquier manera, tal como lo plantean revisiones sistemáticas del tema y algunos estudios controlados y aleatorizados, la determinación del riesgo de transfusión masiva a través de la detección temprana de la ACT en pacientes sometidos a grandes cirugías permite particularizar las medidas de resucitación hemostática, que además de la resolución de la coagulopatía misma, se traducen en una menor exposición a cantidades riesgosas de componentes sanguíneos, un valioso ahorro de dichos componentes e incluso en la reducción del riesgo de muerte por hemorragia.^{32,33}

Como se ve, tratar de evaluar el riesgo de padecer una hemorragia masiva en pacientes sometidos a daño tisular extenso, cualquiera que sea su naturaleza, no solo pone a prueba la preparación y experiencia del personal encargado de ello, sino también la capacidad resolutoria de cada institución del sistema de salud.

Si se tiene en cuenta que, los sangrados masivos son causa mayor de muertes potencialmente prevenibles (como en el caso de la hemorragia obstétrica mayor) y que con el desarrollo de una coagulopatía temprana aumenta más la letalidad de la hemorragia, pero también ofrece un blanco terapéutico útil para su predicción, prevención y control, entonces es comprensible que entre los esfuerzos particulares de cada institución y del sistema en general debe estar el optimizar el abordaje eficaz de la relación *sui géneris* entre la ATC y las hemorragias masivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballester JM. ABC de la medicina transfusional. Guías clínicas. La Habana: MINSAP/OPS; 2006.
2. Irita K. Present status of critical hemorrhage and its management in the operating room Rinsho Byori. 2014 Dec;62(12):1275-9.
3. Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo-Moreno A, Leal-Noval SR. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. Med Intensiva. 2012;36(7):471-5.
4. Norton R, Kobusingye O. Injuries. N Engl J Med. 2013;368(18):1723-30.
5. Irita K, Yoshimura H, Sakaguchi Y, Takamatsu C, Tokuda K. Risk and crisis management by anesthesiologists regarding 'Guidelines for Actions Against Intraoperative Critical Hemorrhage' published by the Japanese Society of Anesthesiologists and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. Masui. 2008;57:1109-16.

6. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion*. 2013;53 (Suppl 1):S23-7. doi: 10.1111/trf.12032
7. Nunez TC, Cotton BA. Transfusion therapy in hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(6):536-41. doi: 10.1097/MCC.0b013e328331575b.
8. Rizoli S, Nascimento B Jr, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma*. 2011;71(Suppl 1):S441-7.
9. Floccard B, Ruggeri L, Faure A, Denis MS, Boyle EM, Peguet O et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012;43:26-32.
10. Rizoli SB, Scarpelini S, Callum J, Nascimento B, Mann KG, Pinto R, et al. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy. *J Trauma*. 2011;71(Suppl 1):S427-34.
11. van Zyl N, Milford EM, Diab S, Dunster K, McGiffin P, Rayner SG, et al. Activation of the protein C pathway and endothelial glycocalyx shedding is associated with coagulopathy in an ovine model of trauma and hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Oct;81(4):674-84. doi: 10.1097/TA.0000000000001190.
12. Howard BM, Miyazawa BY, Dong W, Cedron WJ, Vilardi RF, Ruf W, et al. The tissue factor pathway mediates both activation of coagulation and coagulopathy after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Dec;79(6):1009-14. doi: 10.1097/TA.0000000000000707.
13. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg*. 2012;255:379-85.
14. Davenport R, Khan S. Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies. *Br J Haematol*. 2011;155:537-48.
15. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. 2008;64:1211-7.
16. Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ. A principal component analysis of coagulation after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 May;74(5):1223-9; discussion 1229-30. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b7fa1.
17. Maegele M. The coagulopathy of trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2014 Apr;40(2):113-26. doi: 10.1007/s00068-014-0389-4.
18. Cotton BA, FazG, Hatch QM. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma*. 2011;71(2):407-14, discussion 414-7.
19. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Apr;29(2):212-9. doi: 10.1097/ACO.0000000000000295.

20. Nunez TC, Voskresensky IV, Dosset LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009;66:346-52.
21. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zhelev Z, Hyde C. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb;(2):CD010438. doi: 10.1002/14651858.CD010438.pub2.
22. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg*. 2012;256(3):476-86.
23. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G. Factor VIII, Factor IX, and Rare Coagulation Disorders Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(1):103-6.
24. Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic coagulopathy. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 1):S48-51. doi: 10.1111/trf.12032.
25. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 29;(8):CD008864. doi: 10.1002/14651858.CD008864.pub2.
26. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1342-51.
27. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood*. 2014;124(20):3052-8. DOI: dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-575340
28. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010;69(Suppl 1):S33-9.
29. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011;15:265.
30. Dudek MM, Lindahl TL, Killard AJ. Development of a point of care lateral flow device for measuring human plasma fibrinogen. *Ann Chem*. 2010;82:2029-35.
31. Kaufman RM. Transfusion Medicine in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. En: Hoffman R, editor. *Hematology: basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013. p. 1755-64.
32. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug;(8):CD007871. doi: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.

33. Weber CF, Görlinger K, Meininger D. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiol.* 2012;117(3):531-47.

Recibido: 21 de marzo de 2016.

Aprobado: 12 de diciembre de 2016.

Dr. Roy Román Torres. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.

Correo electrónico: rhematologia@infomed.sld.cu