

Informe del primer caso de manejo transfusional guiado por tromboelastometría rotacional en México y revisión de la bibliografía

Case report of patient blood management guided by rotational thromboelastometry in Mexico and literature review

Ángel A. Pérez-Calatayud^{1*}, Luisa F. Giraldo-Cadavid², Karla Aguilar-Vidaes³, Luis R. Loza-Gallardo⁴, Gildardo Escobar-Herrera¹, Juan González-Hernández⁴, Socorro G. Bonilla-Casillas¹ y Raúl Carrillo-Esp⁵

¹Unidad de Terapia Intensiva del Adulto, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Dr. Felipe Núñez Lara, Santiago de Querétaro, Querétaro; ²Servicio de Anestesiología, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Dr. Felipe Núñez Lara, Santiago de Querétaro, Querétaro; ³Servicio de Anestesiología, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Dr. Felipe Núñez Lara, Santiago de Querétaro, Querétaro; ⁴Unidad de Terapia Intensiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla; ⁵Unidad de Terapia Intensiva, Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México.

Resumen

Introducción: La tromboelastometría evalúa los cambios viscoelásticos en el proceso de coagulación. Ofrece una representación gráfica de la formación del coágulo, su estabilidad y la presencia de lisis. **Objetivo:** Se notifica el primer caso de manejo transfusional guiado por tromboelastografía en México con revisión de la bibliografía. **Método:** Se realizó una búsqueda en metabuscadores (PubMed, Scielo, Medigraphic) con las palabras tromboelastometría, coagulopatía y medicina transfusional y se incluyeron los trabajos más influyentes. **Conclusiones:** La tromboelastometría rotacional es una herramienta diagnóstica que grafica la funcionalidad del coágulo para un manejo dirigido e individualizado de la coagulopatía relacionada con hemorragia.

PALABRAS CLAVE: Tromboelastometría rotacional. Coagulopatía. Medicina transfusional.

Abstract

Introduction: Thromboelastometry evaluates viscoelastic changes in the coagulation process. It offers a graphic representation of the formation of the coagulum, its stability and the presence of lysis. **Objective:** This first case of transfusion management guided by thromboelastography in Mexico and we conducted a review of the literature. **Method:** A metasearch search was performed (PubMed, Scielo, Medigraphic) with the words thromboelastometry, coagulopathy, transfusion medicine and the most influential works were included. **Conclusions:** The rotational thromboelastometry is a diagnostic tool that graphs the functionality of the clot, for a directed and individualized management of the coagulopathy associated with bleeding.

KEY WORDS: Rotational thromboelastometry. Coagulopathy. Transfusion medicine.

Correspondencia:

*Ángel A. Pérez-Calatayud

Avda. Luis M. Vega Monroy, 1000

Colinas del Cimataro

C.P. 76090, Santiago de Querétaro, Qro., México

E-mail: gmemiinv@gmail.com

Fecha de recepción: 28-05-2018

Fecha de aceptación: 10-11-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000488

Cir Cir. 2019;87(S1):1-7

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

Introducción

Hartert describió la tromboelastografía en 1948. A través de este método se evalúan los cambios viscoelásticos que experimenta la sangre durante el proceso de coagulación con la finalidad de representar de forma gráfica la polimerización de la fibrina (factores de coagulación y formación de trombina), así como el inicio de la formación del coágulo (fibrinógeno, fibrina y FXIIIa) y su estabilidad (fibrinógeno y plaquetas)¹, y en algunos casos la presencia de lisis del coágulo (fibrinólisis).

Se documentó el uso de la tromboelastometría con el trasplante hepático en 1985 con la finalidad de controlar la administración de hemocomponentes, y con posterioridad en la cirugía cardíaca, y hoy día se ha vuelto parte esencial del tratamiento transfusional guiado a la cabecera del enfermo de áreas críticas. El tromboelastómetro rotacional es una tecnología útil para vigilar de manera funcional la hemostasia y el tratamiento transfusional dirigido y reducir la cantidad de hemoderivados administrados y el sangrado durante los procedimientos quirúrgicos².

El objetivo de este trabajo es notificar el primer caso de manejo transfusional guiado por tromboelastografía rotacional en México y hacer una revisión de la bibliografía.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 16 años de edad que sufrió traumatismo craneal por arma de fuego y que exigió operación de urgencia. La paciente desarrolló estado de choque hipovolémico franco, con acidosis e hipotermia que requirió grandes cantidades de vasopresores; el volumen intravascular se agotó casi por completo (pérdida sanguínea calculada de 3 000 cm³); se transfundieron un paquete globular, plasma y cristaloideos en fase de reanimación a 30 ml/h. No había registros de laboratorios prequirúrgicos, a excepción de una gasometría que señaló hemoglobina de 13, con acidosis metabólica grave, pH de 6.8, lactato de 13 y calcio iónico de 0.89, sin alcanzar objetivos hemodinámicos; la hemorragia persistía, lo cual impedía que el procedimiento neuroquirúrgico concluyera la operación programada.

Al momento de correr la tromboelastometría, el EXTEM registra un tiempo de coágulo (TC) alargado de 430, con amplitud a los 5 min (A5) de 15 y una firmeza máxima del coágulo de 25; al realizar el

FIBTEM, el TC no se recuperó y llegó a 719 (Fig. 1); con ello se estableció la presencia de una deficiencia grave de fibrinógeno y disfunción plaquetaria.

Se indicó medicina transfusional dirigida a base de concentrado de fibrinógeno a 45 mg/kg y se inició un antifibrinolítico; con ello se logró detener la hemorragia y mejoraron los parámetros hemodinámicos, con menor uso de vasopresores, y fue posible concluir la intervención. Se efectuó también vigilancia ultrasonográfica neurológica con Doppler transcraneal de la arteria cerebral media bilateral que identificó circulación cerebral adecuada con diástole conservada (IP, 0.9; IR, 1.5) y vaina del nervio óptico de 0.4 cm. Durante su estancia en terapia intensiva no se observó en la paciente mayor sangrado y se iniciaron medidas de paciente neurocrítico. Sin embargo, pese a la craneotomía y el control de la hipertensión intracraneal, tuvo mala evolución en terapia intensiva y sobrevino la muerte cerebral pocas horas después del postoperatorio.

Fisiopatología de la coagulopatía en el traumatismo craneal

Se prevé que en el año 2020 la lesión cerebral traumática sea la primera causa de discapacidad y muerte³. La coagulopatía en la lesión cerebral traumática oscila entre 7 y 63%⁴ y tiene una relación estrecha con la gravedad del traumatismo. Los pacientes que sufren una lesión cerebral traumática leve desarrollan coagulopatía en < 1%, y en aquellos con una lesión cerebral traumática grave o traumatismo penetrante la cifra puede ser mayor de 60%⁵.

Diversos mecanismos pueden explicar la coagulopatía en el paciente con una lesión cerebral traumática. Las alteraciones que se vinculan con la actividad y funcionalidad de las plaquetas se pueden dividir en dos; la primera alteración aparece cuando existe rotura de la barrera hematoencefálica, lo cual promueve la secreción del factor activador de plaquetas derivado del cerebro y el factor tisular, lo que da lugar a una hiperactividad plaquetaria y un posterior agotamiento plaquetario⁶. La segunda es efecto de la disfunción plaquetaria causada por una disminución de la actividad del agonista de adenosindifosfato y del ácido araquidónico debido a una inhibición de los receptores de éstos.⁷

Al transgredirse la barrera hematoencefálica tiene lugar una liberación masiva del factor tisular, el cual desencadena el inicio de la vía extrínseca de la coagulación al unirse al factor VIIa, con la generación de trombina en la fase de inicio de la coagulación; de

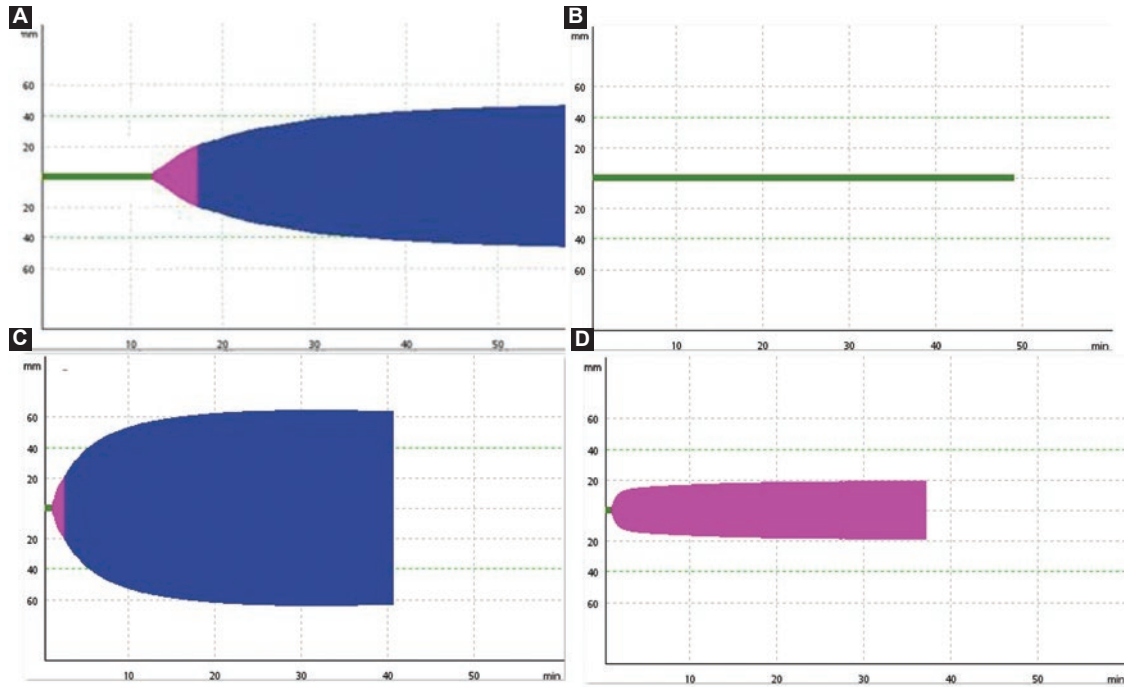


Figura 1. Tromboelastometría rotacional antes y después del manejo hemostático dirigido. **A:** EXTEM con un TC de 430 s, A5 de 9 mm, A10 de 15 mm, A15 de 19 mm, TFC de 984 s y máxima firmeza de coágulo de 25 mm. **B:** FIBTEM que tras 719 s no presentó cambio en su amplitud. Se realizó reanimación hemostática dirigida con la administración de fibrinógeno y se corrió después de 15 min de su manejo una segunda medición con tromboelastometría. **C:** se observa la correspondiente a EXTEM. **D:** la correspondiente a FIBTEM, con una franca mejoría de la coagulopatía.

forma simultánea, dado que existen pequeñas cantidades de factor tisular soluble en la sangre, aumenta la fase de amplificación y se propicia un agotamiento de las plaquetas y el fibrinógeno⁸.

Los pacientes con lesión cerebral traumática secundaria a una secreción excesiva de catecolaminas pueden desarrollar un estado hiperadrenérgico; de modo adicional, el estado de hipoperfusión precipita una activación endotelial, inflamación e hiperfibrinólisis⁹.

La reanimación de este tipo de pacientes con administración irrestricta de cristaloides puede llevar a una coagulopatía iatrogénica al provocar hipotermia y acidosis¹⁰. Por su parte, la hipotermia inhibe la generación de trombina y la síntesis de fibrinógeno y la acidosis impide la interacción de los factores de la coagulación con los fosfolípidos de la superficie plaquetaria activada¹¹.

Principio de la tromboelastometría

La tromboelastometría representa de manera gráfica la formación del coágulo y su lisis a la cabecera del paciente; su finalidad es evaluar la función plaquetaria, proteasas de coagulación e inhibidores de la fibrinólisis.¹²

La sangre se mantiene a una temperatura de 37°C y mediante una pipeta automática se coloca una muestra de sangre total citratada de 300 µl en la cubeta (ROTEM®, Il Werfen México); un pin de plástico transmite la señal sobre la formación del coágulo a través de un sistema óptico, que gira hacia delante y atrás en un ángulo de 4.75° y la cubeta permanece estática en este caso¹³. Una vez que empiezan a formarse los cordones de fibrina aumenta la fuerza de torsión entre el pin y la cubeta, lo cual se detecta ópticamente; la información generada se procesa en la computadora y aparece en forma de gráfica al final¹⁴.

Módulos a medir en ROTEM

Cada módulo de ROTEM evalúa el proceso de la coagulación; antes de agregarles el factor activador de la coagulación específico a cada una de las muestras de sangre se deben recalcificar con StarTEM que contiene CaCl₂.

En el módulo EXTEM se evalúa la vía extrínseca; el factor activador de la coagulación es un factor tisular, el cual da inicio a la formación del coágulo en un periodo menor de 70 s y permite evaluar los

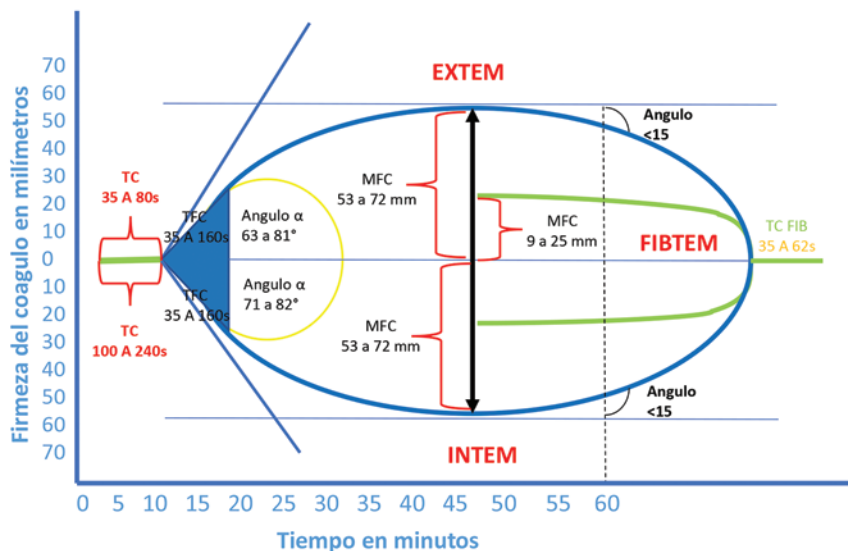


Figura 2. Gráfica de EXTEND, INTEM y FIBTEM con intervalo de valores normales. En la parte superior de la gráfica se colocan los valores normales de EXTEND, en la parte inferior de INTEM y en el lado derecho lo que corresponde a FIBTEM.

TC: tiempo de coágulo; TFC, tiempo de formación de coágulo; MFC, máxima firmeza de coágulo; EXTEND: TC de 35 a 80 s, TFC de 35 a 160 s, MFC de 53 a 72 mm, ángulo α de 63 a 81°, lisis a los 60 min < 15%; INTEM: TC de 100 a 240 s, TFC de 35 a 160 s, MFC de 53 a 72 mm, ángulo α de 71 a 82°, lisis a los 60 min < 15%; FIBTEM: TC de 35 a 62 s, MFC de 9 a 25 mm.

factores I, II, V, VII, X de la coagulación, además de las plaquetas y la fibrinólisis¹⁵.

El módulo INTEM es un estudio activado por contacto en el que se evalúa la vía intrínseca (el factor activador es ácido elárgico) y también los factores I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, junto con las plaquetas y la fibrinólisis¹⁶.

Al módulo FIBTEM se agrega el factor tisular más citocalacina D, que bloquea a las plaquetas y por tanto el coágulo resultante sólo depende de la formación de fibrina y su polimerización; este módulo es el que hace posible determinar si una baja amplitud de INTEM y EXTEND se debe a la deficiencia de fibrinógeno o plaquetas¹⁷.

Al módulo APTTEM se agrega factor tisular más aprotinina o ácido tranexámico con la finalidad de inhibir los procesos fibrinolíticos *in vitro*. Al realizar una comparación del EXTEND y el APTTEM se puede identificar la fibrinólisis y precisar si el tratamiento antifibrinolítico solo es suficiente para el tratamiento o es necesario administrar fibrinógeno¹⁸.

Al módulo HEPTTEM se añaden ácido elárgico y heparinasa con la finalidad de inactivar la heparina presente en la muestra, y se determina el tiempo de coágulo en INTEM y HAPTEM; cuando el tiempo de coágulo se encuentra prolongado en la primera, pero en HAPTEM es normal, puede inferirse que existe efecto de heparina en la coagulación¹⁸.

Partes que integran la curva del tromboelastograma

La gráfica que suministra esta tecnología traza en el eje de las Y la amplitud del coágulo en milímetros y en el eje de las X el tiempo transcurrido en minutos.

Tiempo de coágulo (TC)

Es el tiempo transcurrido desde el comienzo de la medición hasta el reconocimiento del inicio de la formación del coágulo y evalúa la formación de trombina y el inicio de la polimerización del coágulo¹⁹. La prolongación de este valor sugiere deficiencia de uno o más factores de coagulación; en el caso de EXTEND de la vía extrínseca y de INTEM de su prolongación, se debe por lo general al uso de heparinas²⁰. En la gráfica puede observarse una línea plana y horizontal que culmina cuanto tiene una amplitud de 2 mm. El intervalo promedio de normalidad del INTEM es de 100 a 240 s, el del EXTEND de 35 a 80 s y el de FIBTEM de 38 a 62 s (Fig. 2)²¹.

Tiempo de formación de coágulo (TFC)

Es el tiempo transcurrido entre el final del intervalo TC y el punto en que el coágulo adquiere una firmeza

de 20 mm. Los límites promedio de normalidad del INTEM son de 35 a 110 s y los del EXTEM de 35 a 160 s (Fig. 2)²².

Ángulo α

Este valor tiene estrecha relación con el TFC y se traza como una tangente en el punto de amplitud de 2 mm y el TFC. El intervalo promedio de normalidad del EXTEM es de 63 a 81° y el del INTEM de 71 a 82° (Fig. 2). Un ángulo α reducido y un TFC prolongado indican trombocitopenia, disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia o polimerización disfuncional de la fibrina²³.

Máxima firmeza del coágulo (MFC)

Es la máxima amplitud de la gráfica y se mide independientemente del tiempo; esta medición representa la funcionalidad del coágulo, y al igual que en el TFC, una disminución indica trombocitopenia, disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia o polimerización disfuncional de la fibrina²⁴. Es posible medir la amplitud del coágulo a los 5 o 10 min tras el inicio del TFC y con estos valores se obtiene una determinación de la MFC. $MFC = (\text{amplitud a los 5 min} + 19 \text{ mm}) \pm 5 \text{ mm}$; $MFC = (\text{amplitud a los 10 min} + 10 \text{ mm}) \pm 4 \text{ mm}$. El intervalo de normalidad del EXTEM es de 53 a 72 mm, el del INTEM de 53 a 72 mm y el del FIBTEM de 9 a 25 mm (Fig. 2)²⁵.

Lisis máxima (LM)

Señala el porcentaje de pérdida de firmeza del coágulo posterior a la MFC y puede medirse en el tiempo a los 30, 45 o 60 min; cuando existe una pérdida de firmeza mayor al 15% a los 60 min después de MFC puede existir hiperfibrinólisis (Fig. 2)²⁶.

Uso de la tromboelastometría rotacional en traumatismos

Todo paciente con traumatismo expresa algún grado de coagulopatía y además se expone a una reanimación excesiva con cristaloides y coloides, lo cual puede empeorar la coagulación por dilución de factores, hipotermia y acidosis; esto conduce al paciente a una hemorragia mayor, insuficiencia orgánica y, si no se corrige, a la muerte²⁷. El inicio de la vigilancia de la coagulación se realizaba con pruebas estandarizadas

de tiempo de trombina y INR; sin embargo, este tipo de estudios sólo proporciona información acerca del inicio de la formación de la fibrina, mas no de la firmeza del coágulo ni de su lisis; esto representaba una atención deficiente al vigilar a un paciente con coagulopatía y traumatismo²⁸. Con los avances actuales, la reanimación hemostática dirigida por tromboelastometría rotacional puede hacer posible una reanimación dirigida sin exceder la cantidad de hemocomponentes, lo cual se relaciona con una mayor mortalidad y costos hospitalarios²⁹. En el año 2013 se condujo un estudio en el que se compararon dos cohortes de pacientes con traumatismo que requerían un protocolo de transfusión masiva; una cohorte seguía el tratamiento de hemoderivados con una relación convencional en la que se administraba por cada paquete globular plasma fresco congelado y un concentrado plaquetario; en la otra cohorte se dirigía la reanimación hemostática con pruebas viscoelásticas y se concluía que quienes recibían un tratamiento dirigido por pruebas viscoelásticas tenían una disminución de la mortalidad³⁰. Se llevó a cabo otro estudio en el que se aleatorizó a los pacientes con traumatismo que requerían protocolo de transfusión masiva; en uno de los grupos se dirigía la reanimación con pruebas viscoelásticas y en el otro con tiempos de coagulación, fibrinógeno y plaquetas. La conclusión fue que los sujetos que eran objeto de una reanimación con medidas convencionales tenían una mayor mortalidad, así como un uso mayor de hemocomponentes³¹.

El uso de la tecnología de tromboelastometría rotacional no sólo tiene efecto directo sobre la mortalidad y el uso de hemocomponentes, sino que también ha permitido identificar fenotipos de coagulopatía relacionados con traumatismos. Se han descrito dos principales: la coagulopatía global con agotamiento de plaquetas y fibrinógeno y la hiperfibrinólisis. Este tipo de tecnología permite ofrecer un tratamiento hemostático individualizado³².

Contar con la tecnología de tromboelastometría rotacional y un algoritmo de manejo es de vital importancia para realizar un abordaje dirigido de la reanimación hemostática. En primera instancia es preciso identificar al paciente con traumatismo que requiera un protocolo de transfusión masiva; si el sujeto se encuentra dentro de las primeras tres horas después del traumatismo está justificado el uso de ácido tranexámico en dosis de 1 g por 10 min y luego 1 g en infusión por 8 h; después de este tiempo no debe administrarse de forma estandarizada, a menos que sea necesario, ya que luego de este tiempo se acompaña de un aumento de la mortalidad³³.

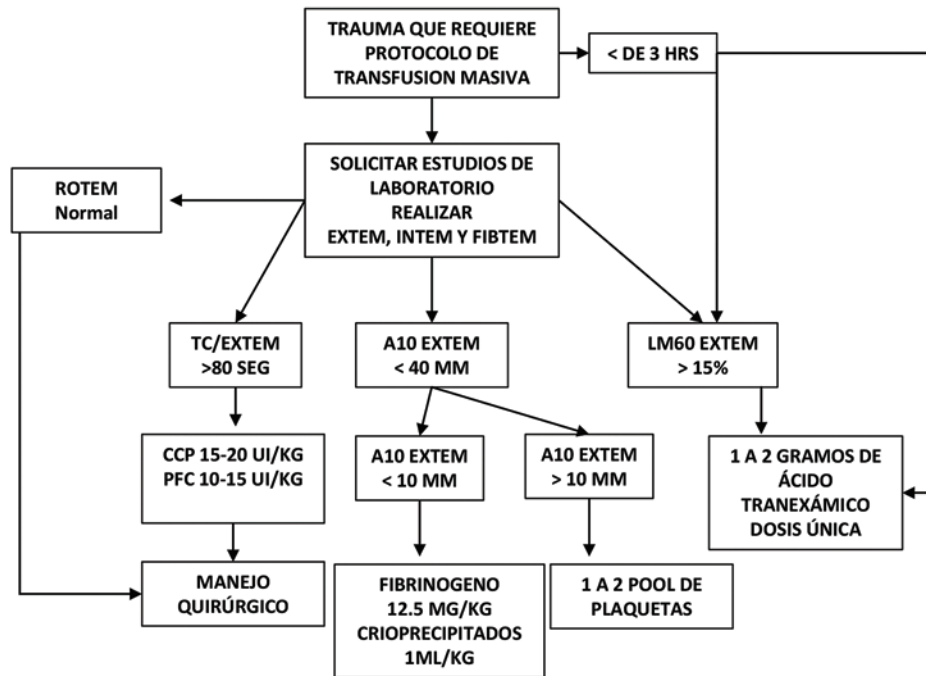


Figura 3. Algoritmo de manejo transfusional a la cabecera del enfermo con traumatismo.

TC: Tiempo de coágulo; A10: Firmeza del coágulo a los 10 min; LM60: Lisis máxima a los 60 min; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; PFC: Plasma fresco congelado. *El manejo con fibrinógeno y crioprecipitados depende de la amplitud en milímetros medida en FIBTEM y de cuán necesario sea llevar a éste a una amplitud de 16 mm. Para un aumento de 2 mm se deben administrar 12.5 mg/kg de fibrinógeno o 1 ml/kg de crioprecipitados.

Se deben solicitar diversos estudios de gabinete que incluyan tiempos de coagulación, biometría hemática, fibrinógeno y pruebas viscoelásticas, en este caso tromboelastometría con EXTEM, INTEN y FIBTEM³⁴.

Debe efectuarse una evaluación para descartar la presencia de fibrinólisis y evaluar la firmeza del coágulo y la generación de trombina. Si el tiempo de coágulo es mayor de 80 s en el EXTEM debe administrarse concentrado de complejo protrombínico a una dosis de 15 a 20 UI por kilogramo de peso o bien plasma fresco congelado a una dosis de 10 a 15 ml/kg. Si la lisis máxima a los 60 min es mayor de 15% se deben administrar 1 a 2 g de ácido tranexámico y repetir sólo si es necesario.

Si la firmeza del coágulo a los 10 min en EXTEM es menor de 40 mm es necesario evaluar el FIBTEM y si éste es menor de 10 mm a los 10 min es preciso administrar crioprecipitados; como objetivo debe llevarse el A10 en FIBTEM a 16 mm y la dosis depende de cuánto sea necesario para alcanzar ese valor; por cada 2 mm necesarios para llevar al A10 FIBTEM a 16 mm se requiere 1 mililitro por kilogramo de peso de crioprecipitados o 12.5 mg por kilogramo de peso de fibrinógeno. Por otro lado, ante un A10 en EXTEM a los

10 min < 40 mm con un A10 FIBTEM > 10 mm, la disminución de la firmeza del coágulo se debe a deficiencia de plaquetas, por lo que es necesario administrar 4 a 8 unidades de plaquetas o una aféresis de éstas³⁵.

Si después del análisis previo se identifica un trazo de tromboelastometría normal debe buscarse un origen del sangrado con medidas quirúrgicas, sin perder de vista que el objetivo es ofrecer el mejor apoyo al paciente; hay que mantener una presión arterial sistólica objetivo de 80 a 90 mmHg siempre y cuando no exista una lesión cerebral traumática, un nivel de hemoglobina de 8 a 9 g/dl, evitar descensos de temperatura por debajo de 35.5°C y realizar una vigilancia del calcio ionizado (su valor normal es de 1.1 a 1.3 mmol/L), ya que es importante para la formación y estabilización de los sitios de la polimerización de la fibrina³⁶ (Fig. 3).

Conclusiones

La tromboelastometría rotacional es una herramienta para el manejo dirigido e individualizado de la coagulopatía que ofrece la ventaja de reducir el número de transfusiones, las complicaciones de éstas, la morbilidad y mortalidad y los costos derivados de la medicina transfusional.

Conflicto de intereses

El autor Angel Augusto Pérez-Calatayud declara que ha participado como asesor médico y ha recibido compensación monetaria o pago de viáticos como ponente, conferencista o panelista en los últimos 36 meses por parte de Cheetah Medical México (Panamedical México), Il Welfen México y Latinoamérica, LFB Pharma México, y CLS Berhing México. Asimismo es coordinador del Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva (GMEI), con el cual realiza trabajos de investigación relacionados con ultrasonografía a la cabecera del enfermo, coagulopatía en terapia intensiva, terapia intensiva obstétrica y vigilancia no invasiva.

Ha recibido apoyo por parte de la industria farmacéutica LFB y biotecnológica Il Werfen y Cheetah Medical, para la realización de protocolos de investigación. Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, Martucci M, Chiaschi A, Bertini L. Thrombelastography. Present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anestesiol* 2003;69:501-9.
- Kang Y, Marquez D, Lewis J, Bontempo F, Shaw B, Starzl T, Winter P. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia* 1985;64:888-896.
- Hyder A, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries. *NeuroRehabilitation* 2007;22:341-353.
- Shehata M, Afify MI, El-Shafie M, Khaled M. Prevalence and clinical implications of coagulopathy in patients with isolated head trauma. *Med J Cairo Univ* 2011;79:131-137.
- Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged. *J Trauma* 2010;69:1410-1414.
- Deng Y, Fang W, Li Y, et al. Blood-brain barrier breakdown by PAF and protection by XQ-1H due to antagonism of PAF effects. *Eur J Pharmacol* 2009;616:43-47.
- Castellino FJ, Chapman MP, Donahue DL, et al. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:1169-1176.
- Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2012;70:1334-1345.
- Battista AP, Rhind SG, Hutchinson MG, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J Neuroinflammation* 2016;13:40.
- Meng ZH, Wolberg AS, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patient. *J Trauma* 2003;55:886-891.
- Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen activity. *J Trauma* 2009;67:202-209.
- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90D.
- Ganter M, Hofer C. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices. *Anesthesia & Analgesia* 2008;106:1366-1377.
- Bolliger D, Seeberger M, Tanaka K. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev* 2012;26:1-13.
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-547.
- Schochl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15:R265.
- Song J-G, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2014;112:290-297.
- 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;8:CD007871.
- Jackson GN, Ashpole KJ, and Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009; 64:212-215.
- Tomori T, Hupalo D, Teranishi K. et al. Evaluation of coagulation stages of hemorrhaged swine: comparison of thromboelastography and rotational elastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:20-27.
- Venema LF, Post WJ, Hendriks HG, Huet RC, et al. An assessment of clinical interchangeability of TEG and ROTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010;111:339-344.
- Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301-310.
- Hemker HC, Al Dieri R, De Smedt E, and Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost* 2006;96:553-561.
- Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, and Wetterslev J. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD007871.
- Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia* 2011;17:532-537.
- Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:1083-1093.
- Brohi K, et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;6:1127-1130.
- Eckman MH, Erban JK, Singh SK, et al. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med* 2003;3:W15-W24.
- Napolitano LM, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma* 2009;6:1439-1442.
- Tapia NM, Chang A, Norman M, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;2:378-385.
- González E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 2016;6:1051-1059.
- Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ. A principal component analysis of coagulation after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;5:1223-1229.
- Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;9734:23-32.
- Rattanabannakitt C, Nilanont Y, Komoltri C, Prayoonwiwat N, Pongvarin N. Accuracy and clinical utility of a portable coagulometer in an emergency setting. *J Med Assoc Thai* 2011;94:S89-93.
- Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schochl H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother*. 2012;39:104-113.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.