

## Coagulación y hemorragia en el paciente crítico. Parte II. Factor pronóstico y tratamiento

M. QUINTANA DÍAZ<sup>a</sup>, D. CABESTRERO ALONSO<sup>b</sup> Y A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. <sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Provincial. Toledo. España. <sup>c</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Aunque poco numerosos, existen algunos estudios que analizan los diferentes parámetros de la coagulación, determinan el rango patológico de sus desviaciones y establecen con ellos valoraciones pronósticas al incluirlos en escalas de gravedad. Cuando revisamos las escalas de puntuación de disfunción-fallo orgánico encontramos que los parámetros hematológicos se consideran como representativos de un sistema más, si bien no existe ninguna escala de puntuación que relacione el fallo de este sistema con un pronóstico de morbimortalidad.

Por otra parte, la situación de hemorragia activa y de shock hipovolémico hemorrágico no son entidades ajenas al paciente crítico, son múltiples y diversas sus etiologías y se asocian con elevada mortalidad y morbilidad, sobre todo si afectan al pulmón o al sistema nervioso central. Sobre estas entidades nosológicas se debe incidir en que no están relacionadas obligatoriamente con alteraciones de la coagulación, y pueden presentarse en pacientes con coagulación absolutamente normal. A pesar de que existen diversos trabajos que explican los mecanismos de lesión, las posibilidades terapéuticas son limitadas. Ello obliga a la transfusión de productos biológicos y a las subsecuentes intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y/o de radiología intervencionista.

El objetivo de esta segunda parte de la revisión es establecer criterios pronósticos basados en las alteraciones de la coagulación y hacer especial hincapié en efectuar una puesta al día sobre los fármacos prohemostáticos.

**PALABRAS CLAVE:** *coagulación, críticos, coagulación intravascular diseminada, índice pronóstico, hemorragia, prohemostáticos.*

### COAGULATION AND HEMORRHAGE IN THE CRITICALLY-ILL PATIENT. PART II. PROGNOSTIC FACTOR AND TREATMENT

Although scarce, a few studies have been published that analyze the various coagulation parameters, determining the pathologic range of their deviations, and thus establishing prognostic values for inclusion in severity scales. Review of organ dysfunction-failure scales reveals that hematological parameters are considered representative of one among many systems, although none of the scales measures hematological failure related to morbidity and mortality.

However, active hemorrhage and hemorrhagic hypovolemic shock frequently occur in the critically-ill patient. The causes of these processes are multiple and they are associated with high morbidity and mortality, especially if the lung or central nervous system is involved. These nosological entities are not necessarily related to alterations in coagulation and can occur in patients with completely normal coagulation. Despite several studies explaining the mechanisms of lesion, the therapeutic possibilities are limited. Consequently, transfusion of biological products and subsequent surgical, endoscopic and/or interventionist radiological procedures are required.

Correspondencia: Dr. M. Quintana Díaz.  
Unidad de Cuidados Intensivos.  
Hospital Ntra. Sra. del Prado.  
Ctra. de Madrid, Km 114.  
45600 Talavera de la Reina. Toledo. España.  
Correo electrónico: mquintanad@medynet.com

Manuscrito aceptado el 11-IX-2003.

**The aim of the second part of this review is to define prognostic criteria based on alterations in coagulation and to provide an update on pro-hemostatic drugs.**

**KEY WORDS:** *coagulation, critically-ill patients, disseminated intravascular coagulation, prognostic index, hemorrhage, pro-hemostatic drugs*

## INTRODUCCIÓN

En ocasiones, ya por la gravedad o duración de la agresión, ya por las específicas condiciones del paciente, la respuesta inflamatoria no se limita al punto lesionado, y da lugar a una serie de síndromes sistémicos. Una vez desencadenados éstos, la ulterior evolución de los pacientes dependerá más de las características de estas respuestas generales, que de la etiología de la agresión<sup>1</sup>. En los últimos años se ha centrado la atención en el papel de la hemostasia y, en particular, de los trastornos hemostáticos<sup>2</sup>.

Aunque poco numerosos, existen algunos estudios que analizan los diferentes parámetros de la coagulación, determinan el rango patológico de sus desviaciones y establecen con ellos valoraciones pronósticas al incluirlos en escalas de gravedad.

De cualquier forma se está presentando, día a día, una creciente evidencia sobre la efectividad de promocionar la eficacia hemostática en pacientes con hemorragia grave y que presentan coagulación normal o con alteraciones inespecíficas<sup>3</sup>. Además, no debemos olvidar que en los pacientes con hemorragia grave, aguda o shock hipovolémico hemorrágico, la detención de la pérdida hemática y la estabilización hemodinámica del paciente son más importantes que la normalización de los parámetros de laboratorio.

En el caso de prevención de la hemorragia, la principal finalidad de cualquier medida terapéutica no debe ir dirigida a la reducción *per se* de las pérdidas hemáticas, sino a prevenir y disminuir los requerimientos transfusionales, ya que éstos han demostrado estar relacionados con un aumento de la morbimortalidad. En el mundo quirúrgico y en el paciente traumático quirúrgico, este concepto se ha desarrollado bajo el epígrafe de cirugía de control de daños y presenta buenos resultados. Este enfoque es lógicamente aplicable a otras situaciones que concurren en el paciente crítico, siendo asimismo la finalidad última evitar los fenómenos de isquemia-reperusión que concurren en la situación de hipotensión y shock hemorrágico independientemente de su etiología y que *a posteriori* van a repercutir sobre la evolución del paciente y sobre la incidencia de disfunción multiorgánica<sup>4</sup>.

## ¿SE PUEDE CONSIDERAR A LA ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN COMO UN FACTOR PRONÓSTICO?

En la literatura científica, cuando revisamos las escalas de puntuación de fallo orgánico, encontra-

mos que los parámetros hematológicos son considerados como representativos de un sistema más, si bien no existe ninguna escala de puntuación que relacione el fallo de este sistema con un pronóstico de morbimortalidad<sup>5-20</sup>.

Los parámetros hematológicos considerados son: cifras de plaquetas (el más empleado habitualmente), de leucocitos, caída de hematocrito, cifras de fibrinógeno, de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), de tiempo de protrombina (TP) y de tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa)<sup>5-20</sup>.

Asimismo, tampoco existe ninguna escala de puntuación de fallo orgánico que se base en parámetros de la coagulación, por lo que es un problema para los diversos autores establecer unos criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada en la fase subclínica, y así es diferente el número de parámetros de la coagulación que utilizan para establecer dicho diagnóstico, que va desde los que consideran exclusivamente las cifras de fibrinógeno y PDF<sup>22</sup>, hasta los que además de estas cifras consideran las que determinan las actividades plasmáticas procoagulantes (descenso de antitrombina III e incremento del fibrinopéptido A) y fibrinolíticas (descenso de alfa 2 antiplasmina y ascenso de fibrinopéptido B)<sup>23</sup>.

Diversos autores<sup>24</sup> han revisado el valor de la hemostasia como factor pronóstico independiente en los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE), así como otros han utilizado el valor de los PDF como factor predictivo del grado de daño neurológico y desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>25</sup>. Kumura et al realizaron un estudio amplio de parámetros de la coagulación en una muestra de 100 pacientes con TCE<sup>26</sup>. En este trabajo se analizaron de forma independiente mediante técnicas de regresión múltiple el recuento de plaquetas, TP, TTPa, concentración plasmática de fibrinógeno, PDF y test del sulfato de protamina, respecto de la variable supervivencia. El 24% de los pacientes presentaron CID (con una mortalidad entre éstos del 58%) y la mortalidad global fue del 19%. Los parámetros de hemostasia que mejor predijeron el pronóstico de vida fueron el TTPa y el valor de fibrinógeno.

Olson et al evaluaron mediante modelo de regresión logística diversos parámetros de la coagulación respecto de la variable supervivencia<sup>23</sup>. En este estudio, además de los parámetros de la coagulación clásicos, se evaluó los valores de la escala de coma de Glasgow, valores de DD y una escala compleja de CID, en 269 pacientes con traumatismo craneal (TC). La conclusión fue que los parámetros de la coagulación, fundamentalmente los valores de DD, pueden resultar de gran valor predictivo del pronóstico de pacientes con valores más altos en la escala de coma de Glasgow, en los que posiblemente puedan aplicarse medidas terapéuticas más eficaces.

Pieck et al, en un estudio retrospectivo, analizaron datos de 734 pacientes con TC archivados en el Traumatic Coma Data Bank<sup>27</sup>. Se evidenció de nuevo, que las alteraciones de la coagulación en estos

pacientes se dan fundamentalmente a los 2-4 días del traumatismo, y se concluyó que las complicaciones extracraneales significativas independientes para la supervivencia fueron las infecciones pulmonares en primer lugar, la presencia de shock al ingreso en segundo, la presencia de coagulopatía en tercero y el estado séptico en cuarto.

Suzuki et al<sup>28</sup> estudiaron los valores de complejos trombina-antitrombina (TAT) y complejos plasmina-antiplasmina (PAP) en sangre de vena yugular y sangre venosa periférica en 27 pacientes con TC grave, con la intención de evaluar en el tiempo (3, 12, 24 y 72 h) la generación intracerebral local y específica de trombina y plasmina. Los investigadores observaron que los valores de TAT en vena periférica aumentaban mucho a las 3 h postraumatismo, para disminuir seguidamente, mientras que en sangre yugular presentaban un segundo incremento a las 72 h. Los valores de complejos PAP aumentaban a las 3 h en ambas localizaciones para disminuir posteriormente. Los investigadores concluyeron que TAT y PAP traducen en una fase precoz la activación sistémica de la coagulación y fibrinólisis que se da tras el shock traumático y la hipoxia, mientras que los valores altos de TAT a las 72 h reflejan la generación específica de trombina en el sistema nervioso central (SNC). Ello puede deberse a que es en ese momento en que suele producirse el mayor daño de permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, por tanto, un mayor contacto de los factores procoagulantes con el TF. La importante activación de trombina en tejido cerebral a las 72 h puede condicionar microtrombosis cerebral, isquemia y quizás el daño observado en las autopsias de los casos más graves.

Touho et al<sup>29</sup> estudiaron un grupo de 12 pacientes con traumatismo exclusivamente craneal y exentos de otras patologías, y al igual que Kaufman et al<sup>30</sup> llegaron a la conclusión de que los parámetros de la coagulación pueden mejorar la estimación del pronóstico en pacientes con valores altos de la escala de coma de Glasgow.

Lo que sí podemos considerar, a este respecto, como una buena aproximación del pronóstico es la utilización de la escala de puntuación de Bick de forma secuencial tras administración de tratamiento, y así una mejora de 10 puntos a las 48 h de iniciar el tratamiento permite considerar una evolución favorable, cuando es menor de 9 puntos se considera una situación estacionaria y cuando hay un empeoramiento de 10 puntos, además de evidenciar un fallo de la terapéutica, es indicativo de pronóstico fatal<sup>31</sup>.

## TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y DE LA HEMORRAGIA

Esta es una pregunta difícil de contestar, ya que partimos de la base de la dificultad de establecer el diagnóstico y el momento de activación de la coagulación en el paciente crítico, por lo que habitualmen-

te tratamos los cuadros que tienen una significativa expresividad clínica. En cualquier caso, la estrategia del tratamiento podría dividirse en tratamiento etiológico (de la causa desencadenante de la activación de la coagulación), fisiopatológico (de los mecanismos de producción) y sintomático (de los efectos sobre la hemostasia).

### Tratamiento etiológico

Lo esencial es revertir el proceso desencadenante, y no se deben corregir "valores de laboratorio", la clínica será la que marcará las decisiones terapéuticas<sup>32</sup>.

### Tratamiento fisiopatológico<sup>33</sup>

Se trata de neutralizar la actividad tromboplástica circulante, que induce la generación de trombina a partir de la protrombina.

#### *Heparina convencional*

La administración de heparina en la CID siempre ha sido motivo de controversia. Sin embargo, la necesidad de frenar la actividad procoagulante a veces es imprescindible para detener la actividad generalizada de las cascadas de la coagulación. La actividad aceleradora de la inhibición de la trombina de la heparina puede hacer cesar rápidamente esta activación masiva y caótica que produce el depósito de fibrina intravascular, particularmente cuando el tratamiento de la causa de la CID no es posible o no es suficiente para detener esta activación. La pauta de actuación puede oscilar entre la abstención terapéutica y el tratamiento exclusivamente de la causa, el tratamiento sustitutivo o la heparinoterapia con tratamiento sustitutivo, dado que en estudios experimentales se ha mostrado beneficiosa, no beneficiosa e incluso dañina. La respuesta clínica está fuertemente correlacionada con los valores funcionales de antitrombina III (ATIII), generalmente descendidos. Además puede inducir trombocitopenia, con lo que podríamos agravar la hemorragia e inducir trombosis<sup>34-38</sup>.

#### *Heparina de bajo peso molecular*

Aunque no existen estudios publicados sobre su empleo en el tratamiento de la CID<sup>11</sup>, desde el punto de vista teórico ofrece la ventaja de tener una marcada actividad antifactor Xa y una menor tendencia hemorrágica<sup>39,40</sup>.

### Tratamiento sintomático

#### *Reposición de sustratos*

Tiene varios aspectos, dependiendo del tipo de déficit a reponer.

### *Plasma fresco congelado*

Una unidad de plasma fresco congelado incrementa los valores de todos los factores de la coagulación en un 2-3%. Se consideran normales los valores superiores a un 80% de actividad, aunque el riesgo de hemorragia sólo es evidente cuando estos valores descienden a menos de la mitad de estas cifras. Las dosis aconsejadas son de 10-15 ml de plasma por kg de peso<sup>41</sup>. En el caso de un déficit selectivo o predominante de uno de los factores se deberá considerar la administración de un concentrado de este factor. Es importante considerar que sólo la detección de un valor disminuido de un factor no es motivo de tratamiento sustitutivo, excepto en casos de descenso muy marcado en los que deba practicarse algún procedimiento invasivo al paciente, o cuando éste presente ya una hemorragia<sup>42</sup>. No podemos olvidar los riesgos de sobrecarga de volumen y de transmisión de enfermedades.

### *Transfusión de plaquetas*

Una unidad de plaquetas incrementa el recuento de plaquetas en alrededor de 5.000-10.000 elementos, por lo que se recomienda una unidad de concentrado por cada 10 kg de peso. Existe gran controversia respecto a en qué momento deben administrarse, pudiendo ser la cifra clave por debajo de 10.000<sup>43-45</sup>. Su indicación principal es en las situaciones de alteración de la producción o aumento del consumo asociado a hemorragia<sup>46</sup>. Se objetiva peor respuesta en pacientes con fiebre, coagulopatía de consumo, esplenomegalia o aloinmunización.

### *Fibrinógeno*

En algunos casos en los que predomine una fibrinólisis importante, es posible reponer fibrinógeno exclusivamente, disponible en frascos de Ig comercial. La dosis aproximada es de un frasco por litro de volemia. No obstante el PFC aporta fibrinógeno (aproximadamente, 2 g).

### *Antitrombina III*

La ATIII es el anticoagulante endógeno más importante, capaz de inhibir todas las enzimas de la coagulación ya que existe un lugar de unión común a todas las enzimas de la coagulación y a la molécula de ATIII. Después de la activación de la coagulación aumenta el consumo de ATIII y, por tanto, la administración de concentrados de ATIII restaurará el sistema de anticoagulación endógeno. Además, la ATIII estimula la liberación de PGF<sub>2</sub>, que además de sus efectos antiagregantes y vasodilatadores, también posee efectos inhibitorios en diversas fases del proceso inflamatorio (es decir, además de efectos profilácticos, antitrombóticos y de

antipermeabilidad sobre los vasos, tiene efecto antiinflamatorio). Algunos autores recomiendan la utilización profiláctica de concentrados de ATIII en todo paciente crítico con objeto de evitar la aparición de una coagulación intravascular clínica diseminada y sus complicaciones<sup>47</sup>. Otros autores no son partidarios de esta práctica<sup>48,49</sup>, pues creen que no existe evidencia científica de que la administración profiláctica de concentrados de ATIII en individuos no deficientes pueda evitar la aparición de CID. Quizás una solución intermedia esté en la administración de estos concentrados en pacientes con cifras de ATIII inferiores al 70%, siendo necesario llegar a cifras entre 100-150% del valor normal, aunque para justificar los costes de este tratamiento serían necesarios extensos ensayos clínicos en que se resaltara la disminución de muertes y estudios con una metodología estadística rigurosa para corroborarlo<sup>50-54</sup>. No obstante, sí parece demostrado que el tratamiento con dosis supra fisiológicas, tanto de éste como de los otros inhibidores endógenos (PC y PS), puede mejorar la evolución de la coagulopatía, probablemente a través de una reacción antiinflamatoria que module la respuesta del sujeto a la endotoxina<sup>54</sup>.

### *Crioprecipitados concentrados de complejos de protrombina y concentrados purificados específicos*

El empleo de crioprecipitados ricos en factor VIII, y fibrinógeno, puede ser útil en los casos en los que el fibrinógeno sea muy bajo. Se preparan a partir de la precipitación del plasma fresco al descongelarlo, contienen menor cantidad de fibrinógeno (250 mg por unidad), pero al poseer menor volumen son de elección en pacientes que no admiten sobrecarga hídrica. La dosis recomendada es de una a 2 unidades por cada 10 kg de peso, para retornar al fibrinógeno a valores hemostáticos (iguales o superiores a 100 mg/dl). También pueden estar indicados los concentrados de complejos de protrombina (PCC) que son factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (FII, FBI, FIX y FX) y los concentrados purificados específicos (FBI en la hemofilia tipo A)<sup>46</sup>.

### **Fármacos prohemostáticos**

Tal como indican Levi et al, la mayor parte de la experiencia con fármacos prohemostáticos ha sido obtenida en la prevención y tratamiento de la hemorragia secundaria a alteraciones de la coagulación congénitas o adquiridas, esta terapia es de una alta eficacia en esas situaciones<sup>46</sup>.

—Los fármacos prohemostáticos actualmente disponibles se pueden dividir en 3 grupos:

Antifibrinolíticos: aprotonina y análogos de la lisina.

—Desmopresina.

—Factor VII recombinante activado.



Otros agentes prohemostáticos como las preparaciones de estrógenos conjugados sólo parecen tener clara indicación en la trombocitopatía urémica, mientras que la fibrina tópica (combinación de fibrinógeno humano con trombina bovina) no ha demostrado, de forma fehaciente, reducción en las pérdidas hemáticas intra o perioperatorias. Debemos efectuar un comentario sobre la seguridad global de las medicaciones prohemostáticas. La interferencia entre los mecanismos coagulantes y anticoagulantes puede, teóricamente, condicionar efectos adversos y en el caso de la medicación procoagulante estos efectos serán eminentemente trombóticos. La incidencia de estas complicaciones, afortunadamente raras, debe de ser valorada en estudios amplios y multicéntricos que recojan las particularidades específicas de cada grupo de medicamentos en relación a entidades nosológicas específicas.

### Antifibrinolíticos

Los fármacos que presentan un efecto antifibrinolítico son la aprotonina y el grupo de los análogos de la lisina<sup>55</sup>. Su acción prohemostática proviene de 2 circunstancias: inhibición de la fibrinólisis, decantando el equilibrio entre pro y anticoagulación hacia una situación más procoagulante y a un efecto protector sobre las plaquetas, demostrado al menos en la aprotonina X. El mecanismo de este último efecto se centra en una potencial prevención de pérdida de los receptores plaquetares mediada por la plasmina.

**Aprotonina.** Es un polipéptido de 58 aminoácidos de origen bovino (pulmón, parótida o páncreas). Su modo de acción es inespecífico y actúa inhibiendo directamente la actividad de las proteasas de la serina (incluida la plasmina), de los factores e inhibidores de la coagulación y de los constituyentes de los sistemas quinina-caliceína y angiotensina (fig. 1).

Numerosos trabajos se han centrado en el estudio de los beneficios potenciales de este fármaco en la prevención del sangrado excesivo, aunque sólo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y ocasionalmente en trasplante hepático ortotópico. Sus resultados muestran una reducción en las pérdidas sanguíneas perioperatorias, menor drenaje hemático postoperatorio por el tubo de tórax y reducción, tanto en el número de transfusiones como en el número de pacientes que reciben transfusión. Los metaanálisis efectuados sobre los estudios placebo-aprotonina<sup>55-60</sup> indican una reducción media en la pérdida sanguínea de unos 400 ml así como una disminución en la precisión de transfusión. Los resultados de Leviet al<sup>56</sup> y de Muñoz et al<sup>57</sup> también observan reducción en el número de reexploraciones y en la mortalidad. Las dosis altas se han demostrado más efectivas: 280 mg como dosis de carga seguidos de 70 mg/h durante la intervención quirúrgica y, ocasionalmente, otra dosis de 280 mg en los fluidos del circuito de *bypass*. Como efecto clínico adverso infrecuente pero grave, puede presentar

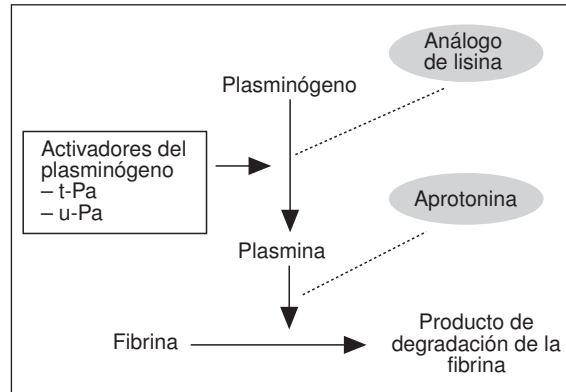


Figura 1. Activadores del plasminógeno.

reacciones alérgicas o anafilácticas. Se contraindica en la CID y en los pacientes con fracaso renal. También se ha descrito una cierta incidencia de oclusiones tardías del injerto (20,5 frente a 12,7%) postangiografía coronaria, así como la presencia de infarto agudo de miocardio<sup>61</sup>.

**Análogos de lisina.** El épsilon-aminocaproico y el ácido tranexámico, han sido estudiados como potenciales fármacos prohemostáticos al actuar como potentes inhibidores de la fibrinólisis. Su acción biológica se basa en su unión competitiva a los lugares de unión de la lisina en el coágulo de fibrina, compitiendo de esta forma con el ligando del plasminógeno (fig. 1). La alteración de la unión del plasminógeno a la fibrina retrasa la conversión del plasminógeno a plasmina y la subsecuente fibrinólisis mediada por ésta. Debido a que la potencia biológica del segundo es superior en unas 10 veces a la del épsilon-aminocaproico, la mayor parte de los trabajos se han centrado en el ácido tranexámico.

Los resultados obtenidos con su aporte a altas dosis (más de 10 g en el período perioperatorio, también en el contexto de la cirugía cardíaca y del trasplante), son superponibles a los referidos para la aprotonina<sup>56,57</sup>.

Los metaanálisis dirigidos a la comparación de los estudios realizados con ácido tranexámico (más de 10 g en el perioperatorio) o con aprotonina parecen indicar mayor eficacia de ésta, aunque no se han presentado diferencias estadísticamente significativas en lo referente a mortalidad o a retorcotomía.

Los estudios efectuados indican que mientras la aprotonina puede presentar anafilaxia grave, el ácido tranexámico está prácticamente desprovisto de efectos negativos. Por otra parte, la aprotonina es más cara que los análogos de la lisina. El uso clínico de análogos de lisina está contraindicado en las situaciones de activación de la coagulación (CID) y en la hematuria macroscópica debido a que al inhibir la fibrinólisis urinaria (alta concentración) pueden causar insuficiencia renal obstructiva.

*Desmopresina (vasopresina D-amino D-arginina)*

Es un análogo de la vasopresina que conserva su efecto antiidiurético y alguno de sus efectos vasoactivos, lo que ocasionalmente se ha asociado a infarto agudo de miocardio y hace que no esté indicada en los pacientes de riesgo. Induce la liberación del contenido de las células endoteliales asociadas a los cuerpos de Weibel Palade, incluyendo al factor de von Willebrand y al factor VIII y, por mecanismos no explicados, potencia la hemostasia primaria. Aunque su forma de administración puede ser intravenosa, subcutánea o intranasal, es la primera de ellas la que se demuestra como más efectiva. Se emplea como prevención y tratamiento de la hemorragia en pacientes con enfermedad de von Willebrand o con hemofilia tipo A, así como en pacientes con alteración funcional de la hemostasia primaria (uremia, cirrosis hepática o hemorragia asociada a aspirina)<sup>62</sup>.

En pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario ha demostrado reducción (15-40%) en las pérdidas hemáticas perioperatorias<sup>63</sup>. Los metaanálisis confirman este punto pero no encuentran diferencias en lo que respecta al porcentaje de pacientes que precisan transfusión, incidencia de reexploraciones o mortalidad. Hay que destacar que aunque su efectividad parece ser menor que la de la aprotinina o la del ácido tranexámico, puede ser de especial eficacia en el subgrupo de pacientes que han tomado aspirina en el preoperatorio<sup>56</sup>.

*Factor VII recombinante activado (rFVIIa)*

Basándose en la premisa de que la activación de la coagulación *in vivo* procede predominantemente de la vía factor tisular/factor VII (fig. 2) se ha desarrollado, recientemente, un potente fármaco prohemostático<sup>64</sup>. El rFVIIa forma un complejo con el factor tisular (localizado en la media subendotelial y sólo expuesto cuando hay lesión tisular) activando al FIX y al FX lo que provoca una explosión o liberación de trombina que a su vez produce un coágulo de fibrina sobre la lesión vascular. Por otra parte, también tiene efectos independientes de los factores tisulares (superficie plaquetar). Básicamente circunvala toda la vía intrínseca de la coagulación y acorta el tiempo requerido para completar la formación secundaria del coágulo. Su modo de acción es local, y no condiciona la activación sistémica de la coagulación ni trombogenicidad.

Con este fármaco se dispone de variada experiencia clínica, tanto en pacientes con problemas de coagulación como sin ellos, incluyendo entre estos últimos a los testigos de Jehová, que demuestra excelentes resultados. Entre los problemas de la coagulación destacan los estudios realizados en pacientes con anticuerpos a los factores de coagulación y sangrado excesivo, trombocitopenia grave o alteraciones de la hemostasia primaria que no responden a tratamiento convencional. En todas estas situaciones ha mostrado gran eficacia en el control de la hemorragia<sup>65,66</sup>.

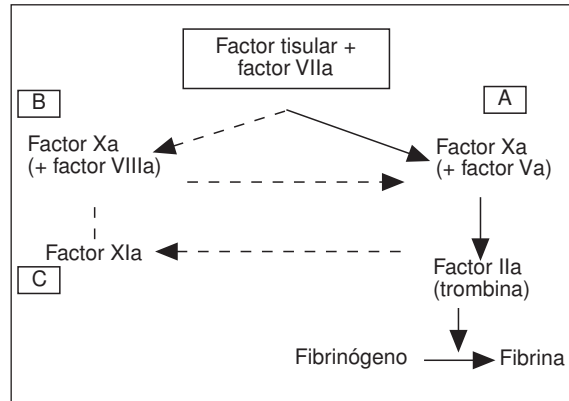


Figura 2. Factor tisular y factor VIIa.

Ahora bien, en el mundo de la patología crítica quizás sean de más relevancia clínica los trabajos realizados en el control de la hemorragia en pacientes politraumatizados o quirúrgicos de alto riesgo. Entre estos últimos cabe destacar los resultados de Friederich et al<sup>67,68</sup> en pacientes prostatectomizados, en los que reduce las pérdidas hemáticas y así evita la necesidad de transfusión, los objetivados en pacientes cirróticos sangrantes (cese de la hemorragia, mortalidad) y los referidos tanto en pacientes sometidos a hepatectomía parcial como a trasplante de hígado (disminución de las necesidades de transfusión)<sup>69</sup>.

Entre los pacientes politraumatizados destacan las series de Martinowitz et al<sup>70</sup>, Kenet et al<sup>71</sup> y O'Neil et al<sup>72</sup>, a dosis de 60 a 212 µg/kg. La velocidad de acción del fármaco fue ultracorta (5-15 min) y se redujeron de forma significativa tanto los requerimientos hemáticos como los parámetros de coagulación.

Finalmente, podemos indicar que en las recientes revisiones de Lynn et al<sup>73</sup> y de Erhardtson<sup>69</sup> se pueden encontrar, respectivamente, resultados experimentales que amplían los conceptos fisiopatológicos sobre este tema y una excelente puesta al día sobre la situación actual, los resultados de los estudios clínicos en marcha con rFVIIa y la muy baja incidencia de complicaciones (17 complicaciones de diverso tipo, sin clara relación causal en todas ellas, en más de 480.000 dosis estándar).

**Otras terapéuticas**

*Regulación de los mecanismos fisiopatológicos*

Su filosofía es disminuir la respuesta sistémica actuando sobre el mecanismo inflamatorio o sobre alguno de los procesos implicados. El desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al factor tisular y el factor VIIa podría ser útil para inhibir la activación de la coagulación sanguínea y tratar los grados más avanzados de coagulación intravascular diseminada, ya que inhiben la generación de trombina y la conversión de fibrinógeno en fibrina. Estudios experi-

mentales con animales a los que se les ha inducido una sepsis con *Escherichia coli* sugieren su efecto beneficioso sobre los trastornos hemostáticos<sup>74</sup>. Alternativamente, anticuerpos monoclonales frente a las citocinas que producen la liberación del TF (como anti-TNF, y anti-IL1) pueden inhibir la trombosis. Actualmente, se está estudiando la utilización de la pentoxifilina<sup>75</sup>, inhibidor de la síntesis de FNT alfa en la pretranscripción, que es un mediador de la respuesta inflamatoria que aumenta tras la estimulación producida por la endotoxina y genera una activación de la coagulación que no se produce en animales de experimentación cuando se administra este producto.

También hay estudios con anticuerpos monoclonales tipo FTPI, inhibidor del complejo FT-FVIIa, ya que se conoce que la deplección del inhibidor del FT plasmático favorece el desarrollo de CID, pero su administración bloquea la respuesta inflamatoria, previene el consumo de factores de la coagulación, reduce los depósitos de fibrina en varios órganos y disminuye la mortalidad. El problema es que esto no está tan demostrado en la especie humana donde sí se inhibe la activación de la coagulación, pero no afecta la fibrinólisis ni la respuesta inflamatoria<sup>76</sup>. La utilización combinada de inhibidores de la liberación y función del factor tisular puede ser más eficaz; sin embargo, serán necesarios futuros estudios para comprobar esta hipótesis.

#### *Proteína C activada*

La proteína C purificada y activada (PCA) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de un modelo experimental de shock séptico en monos<sup>77</sup>, y en humanos en púrpura fulminans<sup>78,79</sup>, aunque no está claro cuál es el mecanismo fisiopatológico que se cree que está más en relación con sus propiedades antiinflamatorias. Y tiene un valor pronóstico innegable, por cuanto su déficit es proporcional a la gravedad del cuadro clínico<sup>79,80</sup>. La capacidad de la proteína C activada y de la antitrombina III de inhibir la formación de trombina y aumentar la fibrinólisis puede proporcionarnos en el futuro una nueva modalidad terapéutica de la coagulopatía del paciente crítico<sup>81,82</sup>, y esto se basa en que el sistema de la PC se activa en la medida que se activa la coagulación, de tal modo que la capacidad anticoagulante es proporcional al grado de generación de trombina<sup>76</sup>.

Los estudios actuales<sup>83,84</sup>, concluyen que la administración de concentrados de proteína C en pacientes con sepsis grave y, por tanto, mayor riesgo de hemorragia, reducen significativamente la mortalidad.

#### *Proteína S*

Aparte de su papel como anticoagulante endógeno, se sabe muy poco de su papel fisiopatológico, ya que tradicionalmente se le ha concedido un papel secundario, si bien los estudios experimentales demuestran que su ausencia da lugar a una respuesta antiinflamatoria descompensada<sup>76,82</sup>.

#### *Mutante alfa1-antitripsina*

Recientemente se ha descubierto que una mutación del centro activo metionina de la alfa1-antitripsina por arginina (alfa1-antitripsina Pittsburgh), convierte la molécula de un inhibidor de la elastasa en un inhibidor de la trombina<sup>85</sup>. Este mutante es un inhibidor eficaz del sistema contacto y es el inhibidor más activo conocido de la calicreína, sin necesidad de la heparina para ser activo. Este mutante podría ser útil en el tratamiento de la CID, sustituyendo a la ATIII e inhibiendo las proteínas comprometidas en la actividad del sistema contacto de la coagulación sanguínea. Estudios experimentales han demostrado su eficacia en el tratamiento de la sepsis por bacilos gramnegativos en cerdos<sup>81</sup>.

#### *Hirudina recombinante*

La hirudina es un potente inhibidor de la trombina, que forma complejos de alta afinidad con la trombina; es decir, tiene un efecto similar a la heparina, aunque a diferencia de ésta no precisa de ATIII para su efecto anticoagulante. Los estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes con una CID indican su posible utilidad como agente antitrombótico. Estudios en animales han demostrado que la hirudina recombinante tiene un potente efecto antitrombótico con un limitado potencial hemorrágico<sup>86</sup>. Bajo el punto de vista de la utilización de la hirudina en la práctica clínica, cabe destacar que debido a su corta vida media y a su escasa biodisponibilidad (por vía subcutánea), no parece probable su uso en la profilaxis de la activación de la coagulación en el paciente crítico.

#### *Bloqueo de selectinas*

Aunque son necesarios más estudios en este campo, los realizados hasta ahora permiten suponer que interferir en los mecanismos de adhesión podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para reducir la lesión tisular provocada por la activación de la coagulación en el paciente crítico. Se ha demostrado la participación de varias de las moléculas de adhesión, entre las que se incluyen CD11b/CD18 e ICAM-1, como mediadoras de la lesión tisular postisquémica en diversos experimentos en los que el bloqueo de esas moléculas producía una reducción significativa de la lesión celular y una mejoría de la función orgánica y de la supervivencia<sup>87,88</sup>. Estudios *in vivo* han demostrado que el bloqueo de selectinas, CD11b/CD18 e ICAM-1 reduce significativamente la adhesión leucocitaria y evita la lesión microvascular y tisular<sup>89,90</sup>. Otros inhibidores de la proteasa que se basan en la duplicidad de propiedades al producir inhibición de plasmina y calicreína como el gabexate, que es un inhibidor sintético de la serinproteasa que ha demostrado en coagulopatías graves (de origen neoplásico e infeccioso) tener un efecto mayor que la heparina al disminuir los efectos de coagulopatía severa y de

las proteasas fibrinolíticas, incluidas plasmina y trombina, aunque son estudios no aleatorizados y preliminares. También hay estudios experimentales en ratas comunes con el inhibidor sintético del factor Xa (DX-9065<sup>a</sup>) que están pendientes de valorar sus efectos.

## CONCLUSIONES

Los trastornos del sistema de la coagulación son consecuencia de la causa desencadenante del proceso crítico, pero también ellos pueden desempeñar un papel fundamental en el curso del cuadro clínico en los pacientes críticos. Cuando no se reconocen ni se tratan en una fase precoz, estos trastornos pueden transformarse en procesos irreversibles. A este fin, sería aconsejable incluir en las pruebas rutinarias de la coagulación realizadas en los pacientes críticos aquellas que permitan un diagnóstico precoz. La revisión de la bibliografía, permite un acercamiento exploratorio aunque con evidentes limitaciones a los mecanismos patogénicos de los trastornos de la coagulación en los pacientes críticos y sugiere algunas soluciones, aunque de momento con escasa expresividad práctica.

En resumen, la activación masiva de la coagulación que se produce en mayor o menor grado conlleva 3 consecuencias: 1) la oclusión trombotica de la microcirculación por depósitos de fibrina (aunque en animales de experimentación se inhiben los depósitos de fibrina pero no se reduce la mortalidad; 2) la generación de enzimas proteolíticas de la coagulación (fundamentalmente la trombina, el factor Xa y el factor VIIa) que pueden tener efectos proinflamatorios, y 3) el consumo de plaquetas y factores de la coagulación que pueden ser responsables de la aparición de hemorragias.

Así, se ha destacado el papel de las citocinas proinflamatorias en la génesis de la CID y de la hemofagocitosis, pero la utilización de anticuerpos anticitocinas no ha proporcionado resultados excelentes, al menos hasta el momento, aunque podría resultar útil en el control de las coagulopatías inducidas por la sepsis. También parece claro la utilización profiláctica de las heparinas fraccionadas frente a las no fraccionadas, ya que a una mayor eficacia suman una disminución en la aparición de la trombopenia inducida por la heparina y en la aparición de "resistencia" a la heparina (ausencia de efectos anticoagulantes después de la administración de heparina) como consecuencia de una menor unión a proteínas plasmáticas, que está muy aumentada cuando la inflamación está en su fase activa, como es el caso de los pacientes críticos, especialmente los sépticos.

En cualquier caso, parece claro que se van entendiendo mejor los acontecimientos celulares y humorales de la inflamación y de la respuesta inflamatoria sistémica, aunque los conocimientos globales en este campo son todavía muy limitados, y se evidencia la necesidad de realizar análisis retrospectivos que identifiquen subpoblaciones de pacientes y amplios

ensayos clínicos con agentes antiinflamatorios de nueva generación que permitan modular la respuesta inflamatoria, considerando que ésta es en principio y a largo plazo beneficiosa para el paciente.

En lo que respecta a la hemorragia activa, con o sin alteraciones de la coagulación, debemos contemplar el abanico de fármacos prohemostáticos, destacando entre ellos los resultados recientemente conseguidos con el factor VII recombinante activado, no sólo en pacientes quirúrgicos cardíacos, sino también en el traumatismo agudo y grave, en otros modelos de cirugía y en situaciones que cursan con mayor potencialidad hemorrágica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García de Lorenzo A, López J, Sánchez M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva* 2000; 24:361-70.
2. Paparella D, Luca Tuppiti L. Management of coagulative disorders in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:1863-6.
3. Levi M, Vink R, de Jonge E. Pro-hemostatic therapy for prevention and treatment of bleeding. En: Vincent JL, editor. Springer Verlag Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002:649-60.
4. Johnson JW, Gracias VH, Schwab CW, Reilly PM, Kauder DR, Shapiro MB, et al. Evolution in damage control for exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 2001;51:261-9.
5. Álvarez M, Nava JM, Rue M, Quintana S. Mortality prediction in head trauma patients. Performance of Glasgow Coma Score and general severity systems. *Crit Care Med* 1998;26:142-8.
6. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293-8.
7. Henao FJ, Daes JE, Dennis RJ. Risk factors of multiorgan failure: a case-control study. *Trauma* 1991;31:74-80.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
9. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrere JSF. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
10. Marshall JC, Christou NV, Horn H, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. The proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988;123:309-15.
11. Marshall JC, Cook DJ, Sibbald WJ, Roy PD, Christou NV. The multiple organ dysfunction (MOD) score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1992;20: S80.
12. Chiu P, Roy PD, Marshall JC. Blood transfusion is a risk factor for ICU-acquired infection and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Crit Care Med* 1993;21:S126.
13. Bone RC, Balk R, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, et al, and the Prostaglandin E<sub>1</sub> Study Group. Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. *Chest* 1992;101:320-6.
14. Border JR, Chernier R, McMenamy RH, La Duca J. Multiple systems organ failure: muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition. *Surg Clin North Am* 1976;56:1147-67.
15. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg* 1986;121:196-208.
16. De Camp MM, Demling RH. Posttraumatic multisystem organ failure. *JAMA* 1988;260:530-4.
17. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992;216:117-34.
18. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983;23:775-87.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE.



- Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985;202:685-93.
20. Tran DD, Groeneveld ABJ, van der Meulen J. Age, chronic disease, organ system failure and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:474-9.
  21. Vicent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendoza A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
  22. Pondaag W. Disseminated intravascular coagulation related to outcome in head injury. *Acta Neurochir suppl* 1979;28:98-102.
  23. Olson JD, Kaufman HH, Maake J. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989;24:825-32.
  24. Gando S, Tedeo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992;20:594-600.
  25. Dantzker DR, Wagner PD, Tornabene VW, Alazraki NP, West JB. Gas exchange after pulmonary thromboembolization in dogs. *Circ Res* 1978;42:92-103.
  26. Kumura E, Sato M, Fukuda A, Takemoto Y, Tanaka S, Kohama A. Coagulation disorders following acute head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;85:23-8.
  27. Pieck J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MI, Blunt BA. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992;77:901-7.
  28. Suzuki M, Motohashi O, Nishino A, Shiina V, Mizoi K, Yoshimoto T, et al. Diphasic increase in thrombin-antithrombin III complex in blood from the internal jugular vein following severe head injury. *Thromb Haemost* 1994;71:155-7.
  29. Touho H, Hirakawa K, Hino A, Karasawa J, Ohno Y. Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery* 1986;19:523-31.
  30. Kaufman HH, Moake JL, Olson JD, Miner ME, du Cret RP, Pruessner JL, et al. Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. *Neurosurgery* 1980;7:447-9.
  31. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:1164-8.
  32. Colvin BT. Management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1998;101(Suppl 1):15-7.
  33. Humphries JE. Transfusion therapy in acquired coagulopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:1181-201.
  34. Corrigan JJ Jr. Heparin therapy in bacterial septicemia. *J Pediatr* 1977;91:695-700.
  35. Klein HG, Bell WR. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Ann Intern Med* 1974, 80:477-81.
  36. Rubin RN, Colman RW. Disseminated intravascular coagulation. Approach to treatment. *Drugs* 1992;44:963-71.
  37. Heene DL. Blood coagulation mechanism and endotoxin: Hemostatic defect in septic shock. En: Urbascheck B, editor. *Gram-Negative Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions*. Vienna: Springer, 1975; p. 375-87.
  38. Staudinger T, Locker GJ, Frass M. Management of acquired coagulation disorders in emergency and intensive-care medicine. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:93-104.
  39. Cabestrero D, Gálvez MA, Martín C, Cidoncha M, García de Lorenzo A. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes críticos: usos, indicaciones y tipos. *Med Intensiva* 2001;25:18-26.
  40. Bick RL, Fareed J. Low molecular weight heparins: differences and similarities in approved preparations in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5 (Suppl 1):S63-6.
  41. National Institutes of Health. Transfusion alert: indications for the use of red blood cells, platelets, and fresh frozen plasma. Bethesda: Dept. of Health and Human Services, 1989 Spring (Issued in draft form by National Blood Resource Education Program Expert Panel).
  42. Oberman HA. Considerations in the transfusion of plasma, plasma components and plasma derivatives. En: Kolins J, McCarthy LJ, editors. *Contemporary transfusion practice*. Arlington: AM Assn of Blood Banks, 1997; p. 27-47.
  43. Simon TL. Platelets: uses, abuses and indications. En: Kolins J, McCarthy LJ, editors. *Contemporary transfusion practice*. Arlington: Am Assn of Blood Banks, 1997; p. 47-63.
  44. Bick RL. Platelet function defects: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:167-85.
  45. Contreras M. The appropriate use of platelets: an update from the Edimburg Consensus Conference. *Br J Haematol* 1998; 101(Suppl 1):10-2.
  46. Levi M, van der Poll T. Hemostasis and coagulation. En: Narton JA, Bollinger RA, Chang AE, Lowry SF, editors. *Surgery: Scientific Basis and current Practice*. New York: Springer, 2000; p. 161-76.
  47. Ayuzawa S, Matsumura A, Mitsui Y, Takeuchi S, Yoda Y, Nose T. Coagulation and fibrinolysis in head injury: An analysis with new molecular markers. En: *Recent advances in neuro traumatology*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993; p. 462-5.
  48. Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates- Are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995;73:340-8.
  49. Schinzel H, Weilemann LS. Antithrombin substitution therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1989;9:17-21.
  50. Fourrier F, Jourdain M, Tournoy A. Clinical trial results with antitrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl 9): S38-43.
  51. Díaz-Cremades JM, Lorenzo R, Sánchez M, Moreno MJ, Alsar MJ, Bosch JM, et al. Use of antithrombin III in critical patients. *Intensive Care Med* 1994;20:577-80.
  52. Waydhas C, Nast-Kolb D, Gippner-Steppert C, Trupka A, Pfundstein C, Schweiberer L, et al. High-dose antithrombin III treatment of severely injured patients: results of a prospective study. *J Trauma* 1998;45:931-40.
  53. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antitrombin III replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998;24:336-42.
  54. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, et al. Antitrombin III in patients with severe sepsis- a randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo controlled, double-blind trials with antitrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:663-72.
  55. Marder VJ, Butler FO, Barlow GH. Antifibrinolytic therapy. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott, 1994; p. 795-814.
  56. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-7.
  57. Muñoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery?: a meta-analysis. *Circulation* 1999;99:81-99.
  58. Fremez SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Cristakis GT, McLean RF, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58: 1580-8.
  59. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
  60. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groeland TH, Januszkiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000;355:1303-9.
  61. Van der Meer J, Hillege HI, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *Lancet* 1993; 342:257-64.
  62. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *NEJM* 1998;39:245-53.
  63. Mannucci PM. Desmopresin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-21.
  64. Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal

haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(S):147-52.

65. Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(S):115-8.

66. Friederich PW, Wever PC, Briet E, Doorenbos CJ, Levi M. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001;66:292-4.

67. Friederich PW, Geerdink MG, Spataro M, Messelink EJ, Henry CP, Buller HR, et al. The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(S):129-32.

68. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-5.

69. Erhardtsen E. Ongoing NovoSeven trials. *Intensive Care Med* 2002;28(S):248-55.

70. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-8.

71. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999;354:1879.

72. O'Neil PA, Bluth M, Gloster ES, Wali D, Priovolos S, DiMaio TM, et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without pre-existing coagulopathy. *J Trauma* 2002;52:400-5.

73. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002;28(S):241-7.

74. Saldeen T. Clotting, microembolism, and inhibition of fibrinolysis in adult respiratory distress. *Surg Clin North Am* 1983;63:285-304.

75. Boldt J, Müller M, Heesen M, Heyn S, Hempelmann G. Dose long-term continuous administration of pentoxifylline affect platelet function in the critically ill patients? *Intensive Care Med* 1996;22:644-50.

76. Carrasco M, Fontcuberta J, Argilés B, Mateo J. Alteración de la hemostasia en el paciente politraumatizado. En: Net A, Marruecos L, editors. *El paciente politraumatizado*. Barcelona: Springer, 2001; p. 80-90.

77. Atkins PJ. Postoperative coagulopathies. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1993;5:459-73.

78. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 1991;65:126-9.

79. Vicent JL. Microvascular endothelial dysfunction: A renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001;5:S1-5.

80. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, la Rosa SP, Dhainaut JF, López Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:669-709.

81. Angus DC, Vicent JL, Artigas A. The effect of recombinant human Activated Protein C (rhAPC) on organ dysfunction and functional recovery in severe sepsis. *Crit Care Med* 2000;28: A48.

82. Hermida J, Rocha E. Papel fisiopatológico del sistema de la proteína C en la CID y sus posibles implicaciones terapéuticas. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2000;13(Supl 1):99-115.

83. Ely EW, la Rosa SP, Bernard GR. Effect of age effect on mortality reduction associated with recombinant human activated protein C in patients with severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;163(Suppl):A459.

84. Maruyama I. Recombinant thrombomodulin activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:718-21.

85. Colman RW, Flores DN, de la Cadena RA, Scott CF, Cousens L, Barr PJ, et al. Recombinant-antitrypsin Pittsburg attenuates experimental Gram-negative septicemia. *Am J Pathol* 1988;130:418-26.

86. Walenga JM, Hoppensteadt A, Koza M, Pifarre R, Fareed J. Comparative studies on various assays for the laboratory evaluation of r-hirudin. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:103-12.

87. Vedder NB, Winn RK, Rice CL, Chi EY, Arfors KE, Harlam JM. A monoclonal antibody to the adherence-promoting leukocyte glycoprotein, CD18, reduces organ injury and improves survival from hemorrhagic shock and resuscitation in rabbits. *J Clin Invest* 1988;81:939-44.

88. Nakano H, Kuzume M, Namatame K, Yamauchi M, Kumada K. Efficacy of intraportal injection of anti-ICAM-1 monoclonal antibody against liver cell injury following warm ischemia in the rat. *Am J Surg* 1995;170:64-6.

89. Nolte D, Hecht R, Schmid P, Botzlar A, Menger MD, Neumueller C, et al. Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C-mice. *Am J Physiol* 1994;267:1320-8.

90. Vollmar B, Glasz J, Menger MD, Messmer K. Leukocytes contribute to hepatic ischemia-reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence. *Surgery* 1995;117:195-200.