

Coagulopatía secundaria a trauma

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dra. Adriana Denise Zepeda-Mendoza,** Dra. Dulce María Carrillo-Córdova,***
Dra. Paulina García de Alba-Graue,*** Dr. Carlos Alberto Carrillo-Córdova***

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

*** Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La coagulopatía secundaria a trauma tiene una etiología multifactorial, destacando en su génesis la pérdida sanguínea, el consumo de factores de coagulación y plaquetas, la hemodilución, inflamación, lesión endotelial, hiperfibrinólisis, hipotermia, acidosis y alteraciones metabólicas. El tratamiento de la coagulopatía secundaria a trauma se basa en el uso racional de antifibrinolíticos sistémicos, hemostáticos locales y una terapia individualizada basada en el uso de concentrados de factores de coagulación de los que destacan el concentrado de complejo protrombínico y el concentrado de factor XII.

Palabras clave: Trauma, coagulopatía, concentrado de complejo protrombínico.

SUMMARY

Trauma-induced coagulopathy has a multifactorial aetiology. It is related to blood loss including consumption of clotting factors and platelets and haemodilution. Additionally inflammation, endothelial damage, hyperfibrinolysis, hypothermia, acidosis and metabolic changes affect the coagulation system. Treatment of trauma-induced coagulopathy may be based on systemic antifibrinolytics, local haemostatics and individualized point-of-care guided rational use of coagulation factor concentrates such as fibrinogen, prothrombin complex concentrate and fibrinogen concentrate.

Key words: Trauma, coagulopathy, prothrombin complex concentrate.

La coagulopatía secundaria a trauma es el resultado de la combinación de la pérdida sanguínea, dilución y consumo de los factores de coagulación potenciados por los efectos de la acidosis, hipotermia y alteraciones electrolíticas, exacerbada por el efecto de la dilución inducida por los diferentes líquidos utilizados durante la reanimación. Por lo anterior, su abordaje temprano y oportuno, la implementación de la mejor estrategia terapéutica prevendrá mayores pérdidas sanguíneas, lo que ayudará a disminuir los requerimientos de transfusión.

Recientemente se ha introducido el concepto de abordaje «teragnóstico» para el manejo de la coagulopatía secundaria a trauma, que se fundamenta en la adecuada y pronta evaluación etiológica de la coagulopatía basada en las propiedades

viscoelásticas de la sangre, analizada por medio de la tromboelastometría rotacional, también conocida como ROTEM. Por medio de esta tecnología se evalúa el tiempo de disolución del coágulo que representa una fibrinólisis acelerada, la generación de trombina y la contribución del fibrinógeno y las plaquetas en el proceso de coagulación, además de evaluar la cinética del factor XIII y su contribución para la firmeza del coágulo⁽¹⁾.

Con base en la evidencia, el ácido tranexámico (ATX) se ha posicionado como parte integral del armamentario terapéutico de los protocolos de hemorragia masiva secundaria a trauma. Aplicado de manera temprana, en especial en las primeras tres horas, controla la hiperfibrinólisis que se presenta en trauma

masivo y mejora la supervivencia. El fibrinógeno es un factor crítico de la coagulación en trauma, su concentración disminuye rápidamente y niveles por debajo de 100 mg/dL son un marcador de hemorragia activa y mal pronóstico. Las guías actuales recomiendan el uso racional de concentrado de fibrinógeno junto con aféresis plaquetaria y mantener la actividad de otros factores de coagulación por arriba de 60%. Aunque la trombina es fundamental en el proceso de coagulación, no parece ser clave en la fase inicial de la coagulopatía en trauma, describiéndose incremento en sus niveles. En caso de disminución de actividad se recomienda el uso de medicamentos que favorezcan su generación como el concentrado de complejo protrombínico, estrategia implementada en la mayoría de los centros de trauma europeos. En pacientes politraumatizados que toman inhibidores de vitamina K, como la warfarina y acenocumarina, el concentrado de complejo protrombínico es el tratamiento indicado por la mayoría de las guías⁽²⁾.

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la coagulopatía secundaria a trauma, en especial en lo referente a su fisiopatología, abordaje diagnóstico y tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han logrado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología e inmunotrombosis de la coagulopatía en trauma y choque. Los dos elementos involucrados son:

- a) Coagulación intravascular diseminada.
- b) Inmunidad innata e inflamación.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulopatía secundaria a trauma puede definirse como un estado de coagulación intravascular diseminada (CID) con un fenotipo fibrinolítico temprano en la que interacciona de manera dinámica un estado hiperfibrinolítico hiperagudo y un estado protrombótico.

De acuerdo con la Sociedad Internacional de Coagulación y Trombosis la CID se define como un síndrome adquirido caracterizado por activación de la coagulación de diferente etiología que condiciona la lesión microcirculatoria que puede evolucionar a disfunciones orgánicas. El común denominador de esta entidad es la lesión endotelial, su disfunción y la generación de trombina. Se presenta con dos fenotipos, el fibrinolítico y el antifibrinolítico; el primero está mediado por la activación del activador tisular del plasminógeno y el segundo por la hiperexpresión del PAI-1 (inhibidor del activador tisular del plasminógeno) (Figura 1)⁽³⁾.

La generación de trombina es esencial en procesos hemostáticos: la coagulación, anticoagulación, fibrinólisis y antifibri-

nólisis. En condiciones fisiológicas, la generación de trombina es a nivel del endotelio lesionado, pero en situaciones como el trauma y el choque, por la activación de la inflamación, la actividad es sistémica, lo que altera los cuatro procesos hemostáticos. Los niveles de fibrina soluble y el fibrinopéptido A son marcadores de generación de trombina. Existe una estrecha relación entre la generación de trombina, expresión de factor tisular, formación de micropartículas, inhibición de actividad de protrombinasas y activación de plaquetas en trauma, interacción que favorece un estado protrombótico^(4,5).

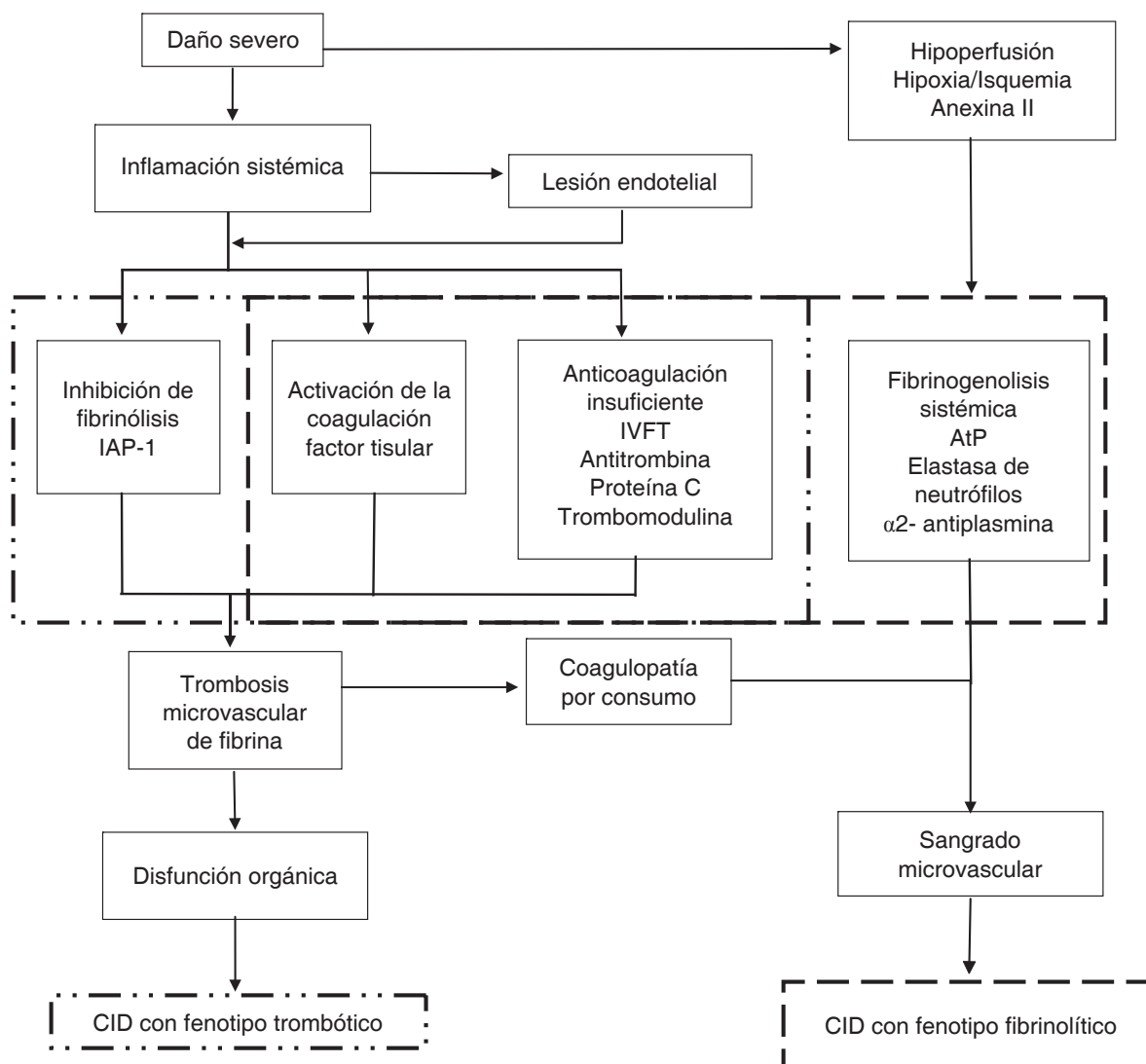
Otras alteraciones de la coagulación descritas son: a) expresión intensa del factor tisular, b) disfunción del inhibidor del factor tisular (TAFI) por elastasas de neutrófilo, c) amplificación de la interacción FVIIa/FT, d) incremento en los niveles de trombomodulina soluble con disminución en la constitutiva secundario a lesión endotelial y actividad de elastasa de neutrófilos, e) interacción trombina-trombomodulina con síntesis de proteína C activada, f) disminución en los niveles de proteínas C y S, g) inhibición de la proteína C activada por diferentes proteasas, g) liberación endotelial de cuerpos de Weibel-Palade, h) disminución en los niveles de antitrombina⁽⁶⁾.

Inmunidad innata

El trauma se caracteriza por desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y tormenta de citocinas secundario a activación de la inmunidad innata. Este proceso es secundario a la liberación en los tejidos lesionados de diferentes moléculas que se han denominado patrones moleculares asociados a daño (DAMPs); estas moléculas son reconocidas por los receptores semejantes a *Toll* que se encuentran en diferentes membranas celulares, lo que condiciona la activación de la inmunidad innata. De esta manera se establece una estrecha relación entre inmunidad innata, lesión endotelial y activación de la coagulación en trauma. En otras palabras, la inflamación es un proceso central en la mediación de daño microcirculatorio *per se* amplificando la disfunción de la coagulación, lo que acentúa el imbalance procoagulante-anticoagulante, característico del paciente con trauma^(7,8).

DIAGNÓSTICO

La ROTEM y la tromboelastografía evalúan las propiedades viscoelásticas de la sangre en una muestra de sangre total, lo que permite la evaluación global de la formación del coágulo y su disolución. En el paciente politraumatizado que presenta coagulopatía y hemorragia, la disfunción de la coagulación es compleja, por lo que su evaluación mediante las pruebas globales de coagulación como el TP, TTPa, TT, INR y cuenta plaquetaria es simplista y no la evalúa de manera integral. Por este motivo, el abordaje en base al ROTEM y la tromboelastografía no solamente dan un diagnóstico más preciso, sino



IVFT: inhibidor de la vía del factor tisular, AtP: activador tisular del plasminógeno, IAP-1: inhibidor del activador del plasminógeno.

Figura 1. Correlación entre la disfunción de la coagulación, CID, inflamación y daño endotelial en la coagulopatía secundaria a trauma.

que también orientan a la mejor estrategia terapéutica a seguir. Mediante la prueba ROTEM se puede evaluar la evolución del proceso fibrinolítico inducido por trauma y las diferentes fases de disfunción de la coagulación. Con base en este modelo se han desarrollado algoritmos de diagnóstico (Cuadro I)^(9,10).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la coagulopatía secundaria a trauma se ha modificado radicalmente gracias a los nuevos conocimientos

adquiridos en relación con su comportamiento fisiopatológico, lo que ha favorecido la prevención de la transfusión masiva y sus complicaciones, el uso racional de productos sanguíneos o concentrados de éstos y mejores desenlaces. El abordaje terapéutico se divide en medidas generales y específicas. Entre las medidas generales destacan la cirugía de control de daños y hemostasia quirúrgica, la corrección racional y con base en las metas de reanimación del volumen intravascular, hipotensión permisiva, control de la acidosis e hipotermia y la implementación de una estrategia restrictiva del control de

Cuadro I. Variables derivadas de la tromboelastometría.

Prueba ROTEM	Descripción e interpretación
INTEM	Activación por contacto. El reactivo contiene ácido elárgico y fosfolípidos como activadores y provee información similar al TTPA
EXTEM	Activación del factor tisular. El reactivo contiene factor tisular como activador y provee información similar al TP
HEPTEM	Contiene heparinasa liofilizada para la neutralización de heparina no fraccionada; utilizado junto con el reactivo INTEM y comparado con el análisis INTEM para evaluar el efecto de la heparina
APTEM	Contiene aprotinina para la inhibición de la fibrinólisis; utilizado junto con el reactivo EXTEM y comparado con el análisis EXTEM para evaluar la fibrinólisis
FIBTEM	Utiliza citocalasina D, un inhibidor de la polimerización de actina con el fin de bloquear la contribución plaquetaria para la formación del coágulo. Utilizado junto con el reactivo EXTEM y cuando se le compara con el análisis EXTEM permite realizar un análisis cualitativo de la contribución del fibrinógeno en la fortaleza del coágulo, independientemente de las plaquetas
NATEM	Muestra completa de sangre analizada después de la recalcificación. Impráctica en el ámbito clínico debido a una PFC prolongada

ROTEM: tromboelastometría rotacional, INTEM: tromboelastometría intrínseca, EXTEM: tromboelastometría extrínseca, HEPTEM: tromboelastometría con heparinasa, APTEM: tromboelastometría con aprotinina, FIBTEM: tromboelastometría con fibrinógeno, NATEM: tromboelastometría sin activación, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada, TP: tiempo de protrombina.

la anemia. En este sentido es importante mencionar que las estrategias de transfusión restrictiva, aunque recomendables, deberán de evaluarse cuidadosamente en el enfermo con politrauma, anemia y hemorragia, ya que la anemia condiciona alteraciones de coagulación debido a que induce disfunción plaquetaria. Por lo anterior se recomienda mantener niveles de hemoglobina entre 8 a 10 g/dL⁽¹¹⁾.

Las medidas específicas van dirigidas a la corrección de las diferentes fases de la coagulopatía secundaria a trauma, para lo que es recomendable la implementación de un algoritmo basado en la tromboelastometría como se muestra en el cuadro I, lo que se ha denominado abordaje teragnóstico⁽¹²⁾.

De los tratamientos específicos recientemente implementados en las guías destacan el ácido tranexámico, hemostáticos locales, concentrado de complejo protrombínico y concentrado de fibrinógeno. En un amplio estudio se demostró que el uso de ácido tranexámico, antifibrinolítico análogo de la lisina en los enfermos politraumatizados con hemorragia grave redujo en 10% la mortalidad. El concentrado de complejo protrombínico, en especial el de cuatro factores (II, VII, IX y X), se recomienda cuando la pérdida de sangre rebasa 100% del volumen circulante o cuando existe una ineficiente generación de trombina (por debajo de 30% de actividad), su asociación a eventos tromboembólicos es muy baja. El concentrado de factor XII

sustituye el uso de crioprecipitados y es recomendado cuando los niveles de fibrinógeno son menores de 100 mg/dL. El factor VIIRa no tiene indicación precisa para el manejo del enfermo con coagulopatía secundaria a trauma; en caso de emplearse deberá tenerse en mente el control de la hipotermia, la acidosis y la cuenta plaquetaria, y que se asocia con incremento de riesgo tromboembólico. Es importante mencionar que el uso racional de productos sanguíneos tradicionales también es prioritario, como es el caso de la aféresis plaquetaria, así como mantener una relación de transfusión de concentrado eritrocitario/plasma fresco de 1:1, evitando en lo posible una dosis mayor de plasma fresco de 30 mL/kg. Los principales riesgos de esta última estrategia son la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión, la sobrecarga hídrica y mayor riesgo de infección y disfunción multiorgánica⁽¹³⁻¹⁵⁾.

CONCLUSIONES

La coagulopatía secundaria a trauma tiene una fisiopatología compleja. La tromboelastometría y el teragnóstico son fundamentales para un adecuado diagnóstico y manejo. El uso racional de líquidos, productos sanguíneos, antifibrinolíticos, concentrado de complejo protrombínico y de fibrinógeno deberán implementarse en los protocolos de manejo.

REFERENCIAS

1. Writin D, Di Nardo JA. TEG y ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89:228-232.
2. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo B, et al. Trauma induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015;19:817-820.
3. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35:2191-2195.
4. Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion*. 2009;49:2652-2660.
5. Chandler WL. Procoagulant activity in trauma patients. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:90-96.
6. Maegele M, Schol H, Cohen MJ. An up-date on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014;41:21-25.
7. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M, Mollnes TE. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol*. 2009;69:479-491.
8. Esmon CT, Xu J, Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:182-188.
9. Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg*. 2012;99:40-50.
10. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R. Prevalence and impact of abnormal ROTEM assays in severe blunt trauma: results of the diagnosis and treatment of trauma induced coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study. *Br J Anaesth*. 2011;107:378-387.
11. Kaibara M, Iwata H, Ujiie H. Rheological analyses of coagulation of blood from different individuals with special reference to procoagulant activity of erythrocytes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:355-363.
12. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14:R55.
13. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23-32.
14. Hippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360-365.
15. Fenger-Erickson C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentration. *Br J Anaesth*. 2008;101:769-773.