

# I - Sangrados Críticos en Trauma y Cirugía

COORDINADOR: JOSÉ M. CERESETTO<sup>1</sup>

PARTICIPANTES: GUSTAVO TISMINETZKY<sup>2</sup>, HÉCTOR CANALES H.<sup>2</sup>, ALBERTO LEGARTO<sup>2</sup>, PABLO NEIRA<sup>3</sup>, EDUARDO ESKENAZI<sup>4</sup>, DANIEL D'AGOSTINO<sup>5</sup>, SERGIO ALEJANDRE<sup>6</sup>, HUGO GARCÍA<sup>6</sup>, ABRAHAM KOHAN<sup>7</sup>

<sup>1</sup>SAH; <sup>2</sup>Comité de Trauma - SATI; <sup>3</sup>SAMCT; <sup>4</sup>Comité de Trauma - CAACS; <sup>5</sup>AARBA; <sup>6</sup>Comisión de Trauma - AAC; <sup>7</sup>AAHIIH

## Introducción

El trauma constituye actualmente la primera causa de muerte para la franja de edad entre 1 y 45 años y la tercera causa de muerte para todos los grupos etarios. Es responsable del 80% de las muertes de los adolescentes y del 60% de las muertes en la niñez. Según un reporte de la Sociedad Argentina de Medicina y Cirugía del Trauma del año 2002, aproximadamente 40.000 personas mueren anualmente por trauma en Argentina. El impacto socioeconómico del trauma es especialmente alto por la pérdida de las capas económicamente más activas de la sociedad.

El sangrado incontrolable es una causa importante de morbilidad en el paciente con trauma y representa el 30% de la mortalidad en esta patología. Los pacientes con coagulopatía que no responden al plasma y hemoderivados tienen una mortalidad mayor al 50% en 24 hs. Está demostrado que la coagulopatía temprana se asocia con una mayor mortalidad.

En un estudio en 7638 pacientes que ingresaron a un Centro de Trauma, el 28% tenía un estudio anormal de coagulación al ingreso, y su mortalidad fue tres veces mayor que los que no tenían alteraciones de la hemostasia. En cuanto al sangrado masivo de causa quirúrgica tampoco contamos con estadísticas propias, pero sabemos que es una de las complicaciones más importantes y graves de la cirugía. Un episodio de sangrado mayor aumenta la morbilidad de una cirugía de menos del 1% al 20% y en algunos trabajos se ha correlacionado con un aumento en 8 veces de la mortalidad. Independientemente de la causa, el trauma y el sangrado crítico por cirugía comparten el origen del problema (la lesión vascular) y el cuadro clínico (shock hipovolémico). También tienen en común la particularidad de que a pesar de las maniobras terapéuticas de reanimación, frecuentemente se llega a un trastorno secundario de la coagulación, que se transforma en un agravante de la situación inicial y perpetúa el círculo vicioso del sangrado-shock-reanimación-

coagulopatía-sangrado. El tratamiento contempla el control del sangrado con métodos no quirúrgicos (compresión), quirúrgicos (tratamiento definitivo inicial o estrategia de control del daño) y uso de agentes hemostáticos (locales o sistémicos).

## Fisiopatología de la coagulopatía en Trauma y Cirugía

La hemorragia masiva tiene un componente quirúrgico, por el daño a grandes vasos que debe ser corregido rápidamente mediante cirugía o embolización y un componente coagulopático, que es más difícil de controlar. En pacientes con sangrado masivo de cualquier causa, cuando la pérdida excede el 30% de la volemia, se produce un trastorno en la hemostasia que autoperpetúa el sangrado. Este sangrado que se presenta frecuentemente en los pacientes con trauma al ingreso, es producto de un déficit en la generación de trombina atribuible a múltiples defectos en la hemostasia. Entre los factores que interactúan en el trauma debemos tener en cuenta especialmente a la tríada: Coagulopatía-Acidosis-Hipotermia. Esta asociación generalmente no responde a las medidas hemostáticas convencionales y lleva casi inexorablemente a la muerte por exanguinación. Además del daño mecánico de tejidos producto del trauma en sí mismo, otros mecanismos potencian este sangrado coagulopático:

- 1) Hipotermia central (< 32 °C) que enlentece los procesos enzimáticos de las serinoproteasas responsables de la formación del tapón hemostático. Por la caída de cada grado centígrado de temperatura central se reduce en 10% la función de los factores de coagulación. Se ha demostrado que a 32 °C el Factor IX apenas tiene un 33% de su capacidad hemostática. Además con la hipotermia se altera el funcionamiento de las plaquetas: a 24 °C se reduce la superficie activa plaquetaria de 30% a 10%.

- 2) Acidosis metabólica (pH < 7.1) asociada a hipotensión sostenida. Provoca el deterioro en un 70% en la actividad de los factores de coagulación. Con pH 7 la generación de trombina es 60% menor que lo normal.
- 3) Hiperfibrinólisis asociada al trauma por activación del sistema fibrinolítico y disminución del PAI I (Inhibidor del Activador tisular del Plasminógeno) con la disolución de coágulos incipientes. Este mecanismo está presente (por tromboelastograma) en el 20% de los pacientes con trauma.
- 4) Consumo de los factores de coagulación y principalmente de plaquetas en los repetidos intentos de formar coágulos en el paciente con sangrado masivo. La trombocitopenia por dilución es una causa frecuente del trastorno hemostático en estos pacientes. Con el reemplazo de una volemia sólo 35-40% de las plaquetas permanecen en circulación.
- 5) Dilución por aporte de coloides y cristaloides y la pérdida directa de sangre y sus componentes. Así, por ejemplo, luego de una pérdida > de 1.5 volemias el fibrinógeno cae a menos de 1 g/L, concentración plasmática insuficiente para controlar el sangrado en una hemorragia masiva. La trombocitopenia dilucional ocurre más tardíamente que la deficiencia de factores de coagulación y raramente se observan plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> con la pérdida de una volemia. Sin embargo la dilución también provoca un cuadro de disfunción plaquetaria similar a la Enfermedad de von Willebrand, especialmente con el aporte de moléculas de almidón (starch), gelatinas o dextranos. El aporte de sangre de banco, pobre en factores de coagulación y plaquetas también contribuye a la dilución.
- 6) Hipocalcemia, frecuente en pacientes con lesiones severas. La hipocalcemia altera el funcionamiento de los factores de coagulación y las plaquetas.
- 7) Anemia extrema que impide la normal adhesión y agregación plaquetaria. Un paciente con hematocrito < 20% equivale a tener un recuento de plaquetas de 20x10<sup>9</sup>/L, en cuanto a la función plaquetaria.
- 8) Inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación por shock e hipovolemia.

### Definición de sangrado masivo

Sangrado masivo (con Transfusión masiva): Es la pérdida de una volemia en menos de 24 hs (10 U de GR en un paciente de 70 kg), del 50% de la volemia en 3 horas o un sangrado superior a 150 ml por minuto o 1.5 ml/ kg por minuto por más de 20 minutos.

Signos clínicos: (aparecen antes que se altere el laboratorio de hemostasia) Ausencia de coágulos, sangrado difuso, de tipo microvascular, ya sea por herida quirúrgica, sitios de punción y por mucosas. Expansión de hematomas.

Laboratorio de hemostasia: En las pruebas de coagulación se corrigen ciertas variables como temperatura y pH por lo que pueden mostrar resultados falsamente normales al no considerar la hipotermia o acidosis.

- APTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado) prolongado x 1,5 (dependiendo del reactivo: > 40 segundos)
- Tiempo de Protrombina prolongado x 1,5 (generalmente menor a 50%)
- Plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/L
- Fibrinógeno < 1g/L (es recomendable su dosaje)

### Tratamiento convencional del sangrado masivo

La atención inicial del paciente traumatizado con sangrado debe basarse en los lineamientos propuestos por el programa ATLS® del Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos, que incluye infusión de fluidos para mantener la volemia y el uso de hemocomponentes como Glóbulos Rojos Desplasmatisados (GRD), Plasma Fresco Congelado (PFC), crioprecipitados y concentrados de plaquetas para reemplazar los elementos perdidos durante la hemorragia y eventualmente para prevenir los trastornos de la hemostasia que ocurrirán ante un sangrado masivo. El aporte de los distintos hemocomponentes debe hacerse en forma racional y adecuada al estudio de coagulación, que nos señala que producto se requiere para corregir la hemostasia.

#### Uso racional de sangre y hemoderivados

Dosis propuesta como terapia inicial:

- Glóbulos Rojos Desplasmatisados: 20ml/ kg peso.
- Plaquetas: 1-2 unidades c/10 kg peso.
- Plasma fresco congelado: 10-20ml/ kg peso.
- Crioprecipitados: 1-2 unidades c/10 kg (uso empírico si no se cuenta con dosaje de fibrinógeno).
- Concentrado de Factores Protrombóticos: 50UI/kg sólo en pacientes con dicumarínicos o que no toleran grandes volúmenes de plasma.

En el caso de una transfusión masiva, si el paciente sigue sangrando existen recomendaciones que enfatizan la importancia de administrar precozmente PFC y plaquetas junto a la transfusión de GRD para evitar la coagulopatía. La cantidad de hemocomponentes sugerida se basa en mantener la relación GRD/PFC de 3:2 y GRD/Plaquetas de 6:8, pero estas "fórmulas" no han demostrado que mejoran el pronóstico en esta

población. Por su parte, los crioprecipitados aportan fibrinógeno en el paciente con sangrado crítico.

La transfusión masiva de GRD como única medida terapéutica no solo no controla el sangrado sino que puede empeorar la coagulopatía, aumentar el riesgo de infecciones y llevar a complicaciones como falla multiorgánica y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) asociada a transfusiones (TRALI). Por otro lado a pesar del uso de múltiples transfusiones de GRD, PFC y plaquetas en pacientes con sangrado masivo y coagulopatía muchas veces no se consigue corregir la hemorragia y el paciente fallece, dejando al Banco de Sangre desprotegido y sin posibilidad de respuesta ante otra emergencia.

### Recomendaciones para el uso de rFVIIa

Dichas limitaciones en la terapia con hemocomponentes han determinado la necesidad de nuevos agentes hemostáticos adyuvantes para controlar el sangrado crítico como el rFVIIa, que es capaz de activar a la trombina independientemente de la ausencia o consumo de otros factores de coagulación y aún en presencia de trombocitopenia. Además a diferencia de los hemocomponentes que constituyen un recurso limitado, tiene disponibilidad inmediata con una mínima infraestructura.

Kenet, en 1999, utilizó, por primera vez, rFVIIa en un soldado con sangrado masivo para detener la hemorragia. Posteriormente, se difundió su uso en pacientes con coagulopatía y trauma o con sangrado masivo transoperatorio a partir de publicaciones de casos o pequeñas series de pacientes. Por ejemplo de 21 hospitales en USA el 92% de las oportunidades en que se usó rFVIIa fueron indicaciones no aprobadas por la FDA, la mayoría por sangrado crítico.

Sin embargo debemos ser cautos con el uso generalizado del rFVIIa especialmente si consideramos los costos del tratamiento, la escasa experiencia publicada en estudios sin un adecuado peso estadístico, la preocupación por la falta de datos en la seguridad del producto por el potencial riesgo trombogénico (hasta 7% de eventos trombóticos en la población sin hemofilia).

Otro problema creciente con el uso del rFVIIa es la indicación inadecuada en pacientes que de todas formas no se beneficiarían con esta droga por indicación fútil, o en aquellos en los que no se haya implementado el tratamiento básico para el control de la hemorragia. El uso de rFVIIa solo será efectivo luego de tratar la fuente del sangrado mayor como el daño en grandes vasos y tras el uso de hemoderivados para intentar corregir la coagulopatía. Por lo tanto no debería recomendarse rFVIIa como primera línea de tratamiento. También debe intentarse corregir lo

antes posible otras variables que afectan la hemostasia: hipotermia (temperatura central  $< 33^{\circ}\text{C}$ ), acidosis severa, anemia aguda o hipocalcemia. En el caso de tener además el efecto de alguna droga anti-coagulante se debe intentar neutralizarla precozmente.

Valores mínimos en sangre para "optimizar" el resultado con el uso de rFVIIa

Plaquetas  $> 50 \times 10^9/\text{L}$ ; Fibrinógeno  $> 0.5\text{-}1\text{ g/L}$  (óptimo  $> 1.40\text{ g/L}$ ); pH  $> 7.20$ ; Hematocrito  $> 24\%$ , Temperatura central  $> 34^{\circ}\text{C}$ .

### Experiencia en pacientes traumatizados

En estudios retrospectivos y series de casos, el uso de rFVIIa detuvo el sangrado en más del 70% de los pacientes con sangrado secundario al trauma. La dosis sugerida fluctúa entre 40 y 140 mcg/kg y a pesar de un claro sesgo de publicación, casi todos los estudios reportan una notable eficacia en el control del sangrado.

A la fecha existe un único estudio randomizado Fase II (Boffard 2005) para pacientes con trauma y sangrado masivo en el que se incluyeron 301 pacientes. Se utilizó placebo o rFVIIa en una dosis inicial de 200 mcg/kg seguido de 1 o 2 dosis de 100 mcg/kg a la hora y a las 3 horas, en caso de continuar la hemorragia. Cuando las muertes tempranas (primeras 48 horas) fueron excluidas, el rFVIIa en el grupo con trauma contuso redujo significativamente el requerimiento transfusional en 2.6 UGR y también la necesidad de transfusiones masivas ( $> 20\text{ UGR}$ ) de 33% a 14%. Se observó una tendencia a reducir la mortalidad y la incidencia de SDRA. En pacientes con trauma penetrante los resultados fueron más inciertos y no se pudo hacer una recomendación para el uso de rFVIIa. No se detectó mayor incidencia de efectos adversos, especialmente trombosis, respecto del grupo control.

En este momento al menos 3 estudios están en marcha para evaluar el uso de rFVIIa en trauma o pacientes con sangrado crítico.

### Sangrado crítico post quirúrgico

Sólo existen reportes de casos o series retrospectivas del uso de rFVIIa. La dosis ha fluctuado entre 15 y 180 mcg/kg y en estos trabajos finalmente se ha controlado el sangrado luego del fracaso de transfusiones masivas de glóbulos rojos, plasma y plaquetas. En el registro italiano ([www.critical bleeding network](http://www.criticalbleedingnetwork.com)), el rFVIIa detuvo el sangrado crítico en el 90% de los casos cuando se usó luego de cirugía.

En cuanto al uso preventivo de sangrado en pacientes sin coagulopatía y con cirugía programada, ya sea hepática, de próstata u ortopédica, dada la pobre efectividad y el potencial riesgo trombótico no se recomienda el uso de rFVIIa. Tal vez se podría contemplar su uso profiláctico en situaciones especiales como

algunas cirugías con alto riesgo de sangrado en pacientes Testigos de Jehovah.

No está indicado el uso de rFVIIa:

- Futilidad – Pacientes “insalvables”:
  - AIS (Escala Abreviada de Lesión traumática) 5 cráneo + GSC (Escala de coma de Glasgow) 3
  - TSR/RTS (Escala de Trauma Revisada) < 4
  - PCR (Paro cardiorrespiratorio) prehospitalario no recuperado
  - pH arterial < 7,10 persistente de causa metabólica
  - Plaquetas < 20x10<sup>9</sup>/L
  - Fibrinógeno < 1 g/L persistente (recomendable su dosaje)
- No cumplimiento de pasos de reanimación recomendados previo al uso de rFVIIa.

### Recomendaciones para el uso de rFVIIa para el sangrado crítico en cirugía y trauma

Sugerido en pacientes con trauma cerrado y en el sangrado no controlado postcirugía. Aun no existen evidencias que avalen su uso en el trauma penetrante y tampoco en la prevención de sangrado en cirugía electiva. En pacientes pediátricos, se recomienda el mismo protocolo ajustado al peso pero teniendo en cuenta la menor vida media del rFVIIa en pediatría. En cirugía general, urología, ginecología y ortopedia se recomienda utilizar los mismos criterios que para el sangrado por trauma.

- 1) Sangrado masivo con evidencia clínica de coagulopatía.
- 2) Reversión del efecto de drogas anticoagulantes como heparina o warfarina, si fuera necesario.
- 3) Imposibilidad de control quirúrgico o endovascular del foco de sangrado.
- 4) Uso adecuado de hemocomponentes previo (Gl. Rojos, PFC, Plaquetas, Crioprecipitados).

- 5) Considerar el uso de antifibrinolíticos, sellantes de fibrina o desmopresina cuando esté indicado.
- 6) pH > 7.10
- 7) Prevención y tratamiento de la hipotermia.
- 8) Si el recuento de plaquetas es < 50x10<sup>9</sup>/L, transfundir plaquetas inmediatamente antes del uso de rFVIIa.
- 9) Si el paciente no responde a una segunda dosis de rFVIIa, se debe considerar como uso fútil de la droga.
- 10) El paciente o su familia debe ser informado sobre el uso en una indicación no aprobada del rFVIIa.

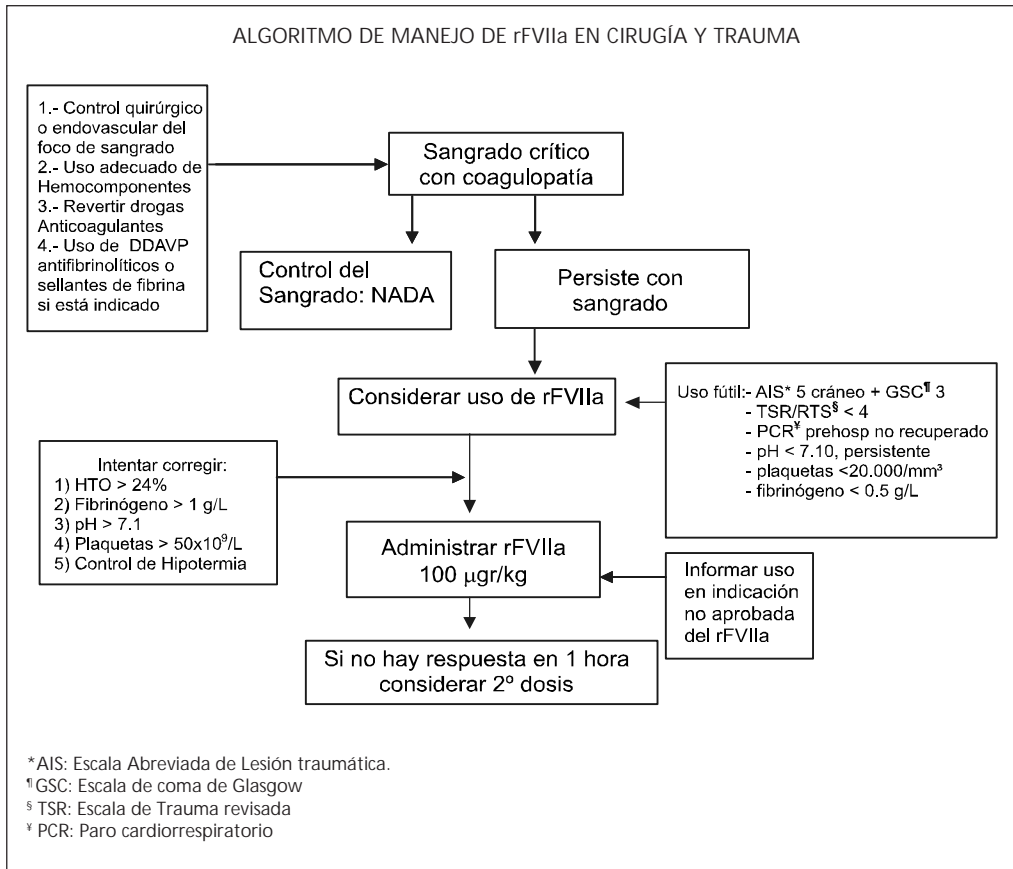
Dosis sugerida: 100 microgr/kg EV (2-5´). Si a la hora no corrigió el sangrado, considerar repetir la misma dosis.

### Resumen

El momento y paciente adecuado para indicar rFVIIa luego de cirugía o trauma con sangrado masivo sigue siendo un desafío. La decisión muchas veces depende del médico que se enfrenta a este paciente crítico, sin la asistencia del hemoterapeuta o hematólogo y sin un adecuado monitoreo de la coagulación. La importancia de estas guías reside precisamente en poder ayudar al médico con un tratamiento potencialmente útil pero que aún no ha sido convalidado por las autoridades regulatorias de Argentina. La evidencia con que contamos es todavía muy pobre por lo que estas sugerencias sólo deben tomarse como orientadoras, más aún si tenemos en cuenta otras variables propias de nuestro medio como son el costo y disponibilidad de la droga. Antes de administrar rFVIIa, si es posible, debería informarse al paciente o a un familiar cercano las características del tratamiento, sus potenciales riesgos y que se está utilizando en una indicación aun no aprobada.

#### NIVELES DE EVIDENCIA Y DE RECOMENDACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Author	Year	Study Design	Number of Patients	Grade of Recommendation
Boffard K	J Trauma 2005	Prospectivo, randomizado, Fase II	301	Grado I B
Martinowitz U	J Trauma 2001	Serie de casos	19	Grado V E
Martinowitz U	J Tr Hemost 2005	Serie de casos	36	Grado IV E
Dutton R	J Trauma 2004	Serie de casos	81	Grado IV E
Rizoli S	Exp Opinión 2006	Serie de casos	45	Grado IV E
Grounds R	J Int Care Med 2006	Serie de casos	45	Grado V E
O'Connel	Transfusión 2003	Serie de casos	30	Grado IV E
Harrison TD	J Trauma 2005	Serie de casos	29	Grado IV E
Bowles M	Br J Anest 2006	Serie de casos	18	Grado V E
Geeraedts LM	Injury 2005	Serie de casos	8	Grado V E
Brady KM	Pediatr Anest 2006	Serie de casos	9 (niños)	Grado V E



## Bibliografía

- Barletta J, Ahrens C, Tyburski J, Wilson R. A review of rFVIIa for refractory bleeding in nonhemophilic trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 646-51.
- Beale E, Zhu J, Chan L, Shulman I, Harwood R, Demetriades D. Blood transfusion in critically injured patients: a prospective study. *Injury* 2006; 37: 455-65.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, Iau P, Rizoli S, Kluger Y, Rossaint R, Axelsen M, The NovoSeven® Trauma Study Group. Recombinant Factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Trauma*. 2005; 59: 8-18.
- Bowles M, Callaghan C J, Taylor A L, Harris RJ, Pettigrew G J, Baglin T P, Park GR. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *Br. J. Anaesth.* 2006 97: 476-481.
- Brady KM, Easley RB, Tobias JD. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) treatment in infants with hemorrhage. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16: 1042-46.
- Chiara O, Cimbanassi S, Brioschi PR, Bucci L. Treatment of critical bleeding in trauma patients. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 383-7.
- De Gasperi A. Intraoperative use of rFVIIa. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 489-94.
- De Loughery T. Management of bleeding emergencies: When to use rFVIIa. *Exp Opin Pharmacol* 2006; 7: 25-34.
- Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2004; 57: 709-19.
- Erber W. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2006; 19: 97-102.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, 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.
- Geeraedts L, Kamphuisen P, Kaasjager H, Verwiel J, van Vugt A, Frólke J. The role of rFVIIa in the treatment of life-threatening haemorrhage in blunt trauma. *Injury* 2005; 36: 495-500.
- Ghorashian S, Hunt BJ. 'Off-license' use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004; 18: 245-59.
- Grounds RM, Seebach C, Knoth C, et al. Use of rFVIIa in trauma and surgery: Analysis of outcomes reported to an International registry. *J Int Care Med* 2006; 21: 27-39.
- Hardy JF, de Moerloose P, Samama M. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89: 123-7.
- Harrison TD, Laskosky J, Jazaeri O, MD; Pasquale MD, Cipolle M. Low dose rFVIIa results in less blood and blood product use in traumatic haemorrhage. *J Trauma* 2005; 59: 150-54.
- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879.
- Klitgaard T, Tabanera y Palacios R, Boffard, K et al for the Novoseven Study Group. Pharmacokinetics of rFVIIa in trauma patients with severe bleeding. *Crit. Care* 2006; 10 (4): R104.
- Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005; 33: 883-90.

34. MacLaren R, Weber L, Brake H, Gardner M, Tanzi M. A multicenter assessment of rFVIIa off-label usage: clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion* 2005; 45: 1434-42.
35. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *JTrauma* 2003; 55: 39-44
36. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, et al. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006. 2006; 38: 812-14.
37. Martinowitz U, Michaelson M. The Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of rFVIIa in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Hemost* 2005; 3: 640-8.
38. Martinowitz U, Kenet G, Segal E et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-39.
39. Mc Swain NE Jr, Patruras JL, Wertz E (eds). *Prehospital Trauma Life Support: Basic and Advanced*, 3rd Edition. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994.
40. McMullin NR, Kauvar DS, Currier HM, et al. The clinical and laboratory response to rFVIIa in trauma and surgical patients with acquired coagulopathy. *Curr Surg* 2006; 63: 246-51.
41. Mittal S, Watson H. A critical appraisal of the use of rFVIIa in acquired bleeding conditions. *Br J Hematol* 2006; 133: 355-63.
42. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293-8.
43. Rizoli SB, Chughtai T. The emerging role of rFVIIa in the treatment of blunt traumatic haemorrhage. *Exp Op Biol Ther* 2006; 6: 73-81.
44. Scarpelini S, Rizoli S. rFVIIa and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 351-56.
45. Sociedad Argentina de Medicina y Cirugía del Trauma. *Informe Estadístico 2002* ([www.samct.org.ar](http://www.samct.org.ar))
46. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anesth* 2005; 95: 130-9.
47. Stein DM, Dutton, R, O'Connor J, Alexander M, Scalea T. Determinants of futility of administration of rFVIIa in trauma. *J Trauma* 2005; 59: 609-15.
48. Vincent JL, Rossaint, R, Riou B, Zideman D, Spahn D. Recommendations on the use of rFVIIa as an adjunctive treatment for massive bleeding - an European perspective. *Critical Care* 2006; 10: 1186.