



## ORIGINAL

# Perfil de tromboelastometría rotacional (ROTEM) en una cohorte de asistolia no controlada



J.A. Barea-Mendoza\*, L.J. Terceros-Almanza, C. García-Fuentes, S. Bermejo-Aznárez, I.J. Prieto del Portillo, C. Mudarra-Reche, M. Valiente-Fernández, A. Rodríguez-Biendicho, J.C. Montejo González y M. Chico-Fernández

Grupo de Investigación en Trauma y Emergencias (GINTEM-12), Unidad de Trauma y Emergencias, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2018; aceptado el 22 de abril de 2018  
Disponible en Internet el 8 de junio de 2018

### PALABRAS CLAVE

ROTEM;  
Hiperfibrinólisis;  
Asistolia;  
Shock;  
Coagulopatía;  
Perfusión;  
Trauma

### Resumen

**Introducción:** La hipoperfusión juega un papel central en el shock, y es un desencadenante de la coagulopatía. El estudio del perfil ROTEM durante la parada cardíaca prolongada podría ofrecer nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la coagulopatía por shock.

**Objetivo:** Describir el perfil de tromboelastometría rotacional en una cohorte de donantes en asistolia y determinar la incidencia de hiperfibrinólisis.

**Diseño:** Cohortes prospectivo. Incluimos 18 pacientes ingresados tras parada cardíaca extrahospitalaria no recuperada. Se recopiló el primer ritmo cardíaco registrado, los tiempos de parada y los de asistencia. Al ingreso se realizaron test de coagulación convencional y ROTEM (EXTEM, APTEM, FIBTEM) en los 30 min tras la obtención de la muestra.

**Ámbito:** El estudio se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel incluido en un programa de donación en asistolia.

**Participantes:** Pacientes en parada cardíaca extrahospitalaria no recuperada.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 50 años y 14 de los participantes eran hombres (77,8%). La mediana de tiempo (rango intercuartílico) desde la parada hasta la obtención de muestras fue de 91 min (75-104). Los resultados de la coagulación fueron: INR 1,25 (1,19-1,34), TTPA 55 s (45-73) y fibrinógeno 161 mg/dl (95-295). Los resultados del ROTEM (APTEM): CT 126 s (104-191), CFT 247 s (203-694). En 15 (83,3%) se cumplió el criterio de hiperfibrinólisis. También se observó mejoría del MCF en APTEM frente a EXTEM. Tiempos más prolongados se asociaron con niveles inferiores de fibrinógeno y un MCF FIBTEM inferior ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El análisis ROTEM mostró una profunda alteración en la formación del coágulo junto con alta incidencia de hiperfibrinólisis.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jbareamendoza@gmail.com](mailto:jbareamendoza@gmail.com) (J.A. Barea-Mendoza).

**KEYWORDS**

ROTEM;  
 Hyperfibrinolysis;  
 Asystolia;  
 Shock;  
 Coagulopathy;  
 Perfusion;  
 Trauma

**Rotational thromboelastometry (ROTEM) profile in a cohort of asystole donors****Abstract**

**Background:** Hypoperfusion plays a central role in shock states, and has been proposed as a coagulopathy trigger. The study of the rotational thromboelastometry (ROTEM) profile during cardiac arrest could offer new insights to the role of hypoperfusion in coagulation during shock states.

**Outcome:** To describe the ROTEM profile in a cohort of asystole donors and elucidate the incidence of hyperfibrinolysis.

**Design:** A prospective observational study was carried out in 18 patients consecutively admitted to the ICU after out-of-hospital non-recovered cardiac arrest (CA). Initial rhythm and time between CA and admission were recorded. Conventional coagulation and ROTEM (EXTEM, APTM, FIBTEM) tests were performed within 30 minutes after blood sample collection.

**Scope:** An asystole donor reference hospital.

**Participants:** Patients admitted to the ICU after out-of-hospital non-recovered CA.

**Results:** The median age was 50 years, and 14 of the patients were men (77.8%). The time from CA to hospital admission expressed as the median (interquartile range) was 91 minutes (75-104). The results of the routine tests were: INR 1.25 (1.19-1.34), aPTT 55 s (45-73) and fibrinogen 161 mg/dl (95-295). For the ROTEM APTM assay the results were: CT 126 s (104-191), CFT 247 s (203-694). Hyperfibrinolysis criteria were recorded in 15 patients (83.3%). In addition, MCF improved in APTM versus EXTEM. Prolonged CA times were associated to lower fibrinogen levels and lower values for MCF FIBTEM ( $P < .05$ ).

**Conclusions:** The ROTEM assays revealed severe alterations of the clot formation parameters and a high incidence of hyperfibrinolysis.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

El shock de cualquier origen es una entidad frecuente presente en un tercio de los pacientes en las unidades de cuidados críticos<sup>1</sup>. Aunque la definición de shock puede resultar compleja, la hipoperfusión y la disfunción tisular son elementos centrales<sup>2</sup>. En la sepsis, en la enfermedad traumática o en el shock cardiogénico la hipoperfusión ejerce un papel esencial en la instauración y mantenimiento del cuadro clínico. Los trastornos de la coagulación y la hiperfibrinólisis asociados a la hipoperfusión tienen gran relevancia pronóstica<sup>3,4</sup>. Sin embargo, otros fenómenos, como la lesión tisular o la exposición a toxinas, son también capaces de inducir alteraciones en la coagulación<sup>5,6</sup>. A pesar de su importancia, el conocimiento sobre los mecanismos que relacionan hipoperfusión y coagulopatía es limitado por varias razones. En primer lugar, resulta difícil aislar el papel de la hipoperfusión respecto de otras vías capaces de alterar la coagulación. Lo más frecuente es la confluencia de varios factores, como la lesión tisular (trauma), la infección (sepsis) o la inflamación sistémica (pancreatitis). En segundo lugar, es frecuente que las alteraciones iniciales de la coagulación generen trombosis en los lechos distales, contribuyendo y expandiendo la hipoperfusión inicial (causalidad reversa)<sup>5</sup>. La parada cardiorrespiratoria (PCR) es la situación clínica que mejor representa la isquemia-reperfusion global<sup>7</sup>. Algunos estudios han descrito recientemente la incidencia de hiperfibrinólisis en estos pacientes utilizando para ello pruebas viscoelásticas<sup>8,9</sup>. La incorporación a la práctica clínica de

pruebas viscoelásticas (Tem Innovations GmbH, Múnich, Alemania) ha permitido profundizar en el conocimiento de los trastornos de la coagulación. Consideramos que el empleo de pruebas viscoelásticas puede mejorar la comprensión de los mecanismos que vinculan coagulación e hipoperfusión. Por ello, el objetivo del presente estudio es describir las alteraciones de la coagulación mediante pruebas de laboratorio convencionales y viscoelásticas (ROTEM) en una cohorte de potenciales donantes en asistolia no controlada (Maastricht IIa).

**Diseño y métodos**

Estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre entre enero de 2015 y enero de 2016. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de nuestro Hospital (12/160). Se incluyeron todos los pacientes aceptados para el programa de donación en asistolia no controlada (Tipo Maastricht IIa) de nuestro centro. El procedimiento para dicho programa de donación se resume en la [tabla 1](#). La atención inicial extrahospitalaria fue realizada por un equipo de atención especializada. Este equipo de atención extrahospitalaria valoró a los pacientes como potenciales donantes según los criterios referidos. Tras la confirmación de los criterios se activó al servicio hospitalario como código de asistolia y se procedió al traslado. La recepción hospitalaria del potencial donante se llevó a cabo por el servicio de Medicina Intensiva. A la llegada del paciente, el equipo confirmó el fallecimiento, los criterios de selección y la decisión de seguir o parar el proceso

**Tabla 1** Procedimiento de inclusión y exclusión en el programa de donación en asistolia no controlada (ONT)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad entre 1 y 55 años*	Aspecto externo indicativo de adicción a drogas por vía parenteral
Cualquier tipo de PCR	Presencia de lesiones sangrantes en tórax y abdomen
Tiempo desde PCR hasta maniobras de SVA menor de 15 min	Presencia de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas potencialmente transmisibles
Tiempo desde la PCR hasta la llegada al hospital menor de 120 minutos	

ONT: Organización Nacional de Trasplantes; PCR: parada cardiorrespiratoria; SVA: soporte vital avanzado.

\* El límite podría ampliarse basándonos en estudios sobre viabilidad y eficiencia que aconsejaran esta ampliación.

de donación. Una vez tomada la decisión, se procedió a extraer las muestras de sangre para el presente estudio. Las muestras de sangre se tomaron tras canalizar la vía y desechar 2 ml. No se administró ninguna medicación durante la atención hospitalaria antes de la toma de muestras. Para los estudios de coagulación convencionales y pruebas viscoelásticas se emplearon tubos con citrato (3,2% citrato sódico).

Del informe del servicio extrahospitalario se recogieron variables demográficas (edad y sexo), variables clínicas (ritmo cardíaco inicial) y variables de tiempo relacionadas con la PCR: a) tiempo desde la parada hasta el inicio de soporte vital básico; b) tiempo desde la parada hasta el inicio del soporte vital avanzado, y c) tiempo desde la parada hasta la extracción de muestras («tiempo de parada»).

Para las determinaciones descritas se empleó el ROTEM Delta® (Tem Innovations GmbH, Múnich, Alemania). Se emplearon los valores de referencia previamente publicados en la literatura<sup>10</sup>. El análisis ROTEM se realizó dentro de los 30 min posteriores a la extracción de la muestra. Para cada muestra de sangre se realizaron los análisis EXTEM (activación con factor tisular recombinante, reactivo ex-tem®), APTEM (activación igual que EXTEM, inhibición de fibrinólisis con aprotinina) y FIBTEM (activación igual que EXTEM, inhibición plaquetaria con citocalasina D). Se determinaron y recogieron las siguientes variables: *clotting time* (CT, segundos), tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de formación del coágulo con un amplitud de 2 mm; *clot formation time* (CFT, segundos), tiempo transcurrido desde el final de CT hasta alcanzar una firmeza del coágulo de 20 mm; *alpha angle* (en grados), ángulo entre la línea central y una tangente a la curva tras alcanzar 2 mm de amplitud; *maximum clot firmness* (MCF, en mm), resistencia final del coágulo resultante de la interacción de fibrina, plaquetas activadas y factor XIII.

Los parámetros de fibrinólisis incluidos son el *Lysis Index* (LI), el *Maximum Lysis* (ML) y el *Lysis Onset Time* (LOT). El software del ROTEM Delta® proporciona automáticamente dichos parámetros fibrinolíticos. La lisis máxima (ML; %) describe la reducción relativa de MCF debido a lisis del coágulo. LOT (segundos) es el tiempo desde el inicio de la reacción de coagulación hasta alcanzar una lisis del coágulo igual o mayor al 15%. De acuerdo con la literatura previa, se definió hiperfibrinólisis como lisis máxima (ML) mayor del 15% que corrige en APTEM<sup>11,12</sup>.

También se realizaron las siguientes pruebas de coagulación convencionales: ratio internacional normalizada

(INR); tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), expresado como segundos, y concentración de fibrinógeno, expresada como mg/dl. Se consideraron los valores de referencia facilitados por el laboratorio del centro.

Para el análisis estadístico las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC) si no se especifica lo contrario. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. El estudio de la relación entre variables cuantitativas se realizó mediante regresión lineal univariada. Se fijó un nivel de significación de 0,05. Para la realización del análisis estadístico se empleó el software STATA 12 (StataCorp. 2011). La comunicación de los resultados del presente estudio se realiza en acuerdo con las recomendaciones para estudios observacionales STROBE<sup>13</sup>.

## Resultados

Se incluyeron un total de 18 pacientes que cumplieron los criterios del protocolo hospitalario de donación en asistolia no controlada. Ningún paciente resultó excluido durante el periodo de estudio. Catorce fueron varones (77,8%) y la edad media de la muestra fue de  $50 \pm 8,6$  años. El primer ritmo cardíaco registrado en la asistencia extrahospitalaria fue fibrilación ventricular en 10 casos (55,6%), asistolia

**Tabla 2** Características generales de la muestra

<i>Edad en años</i>	53 (46-56)
<i>Sexo varón, n (%)</i>	14 (77,78)
<i>Ritmo inicial, n (%)</i>	
Fibrilación ventricular	10 (55,56)
Asistolia	5 (27,8)
Desconocido	3 (16,7)
<i>Tiempos de atención (minutos)</i>	
Tiempo hasta inicio de RCP básica	1,3 (2,6) <sup>a</sup>
Tiempo hasta inicio de RCP avanzada	11,5 (8-14)
Tiempo de parada hasta obtención de muestras	91 (75-104)

RCP: reanimación cardiopulmonar.

Las variables cuantitativas se expresan como mediana (RIC), salvo que se especifique lo contrario.

<sup>a</sup> Se expresa como media (desviación típica).

**Tabla 3** Resultados de coagulación convencional

Variable	Mediana (RIC)	Valores de referencia	Pacientes fuera de rango, n (%)
Hemoglobina (g/dl)	13,2 (12,1-14,5)	11,5-15	7 (38,8)
Hematocrito (%)	41,1 (36,4-47)	34-45	8 (44,4)
Plaquetas ( $10^4/\mu\text{l}$ )	12,3 (9,5-15,6)	14-45	10 (55,5)
AP (%)	74 (69-79)	75-140	9 (52,9)
INR	1,25 (1,19-1,34)	0,8-1,2	11 (64,7)
TTPA (s)	55 (45-73)	26-39	16 (94,1)
Fibrinógeno (mg/dl)	161 (95-295)	200-560	11 (64,7)

AP: actividad de protrombina; INR: *international normalized ratio*; RIC: rango intercuartílico; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

en 5 casos (27,8%) y desconocido en 3 casos. Durante la valoración hospitalaria para el programa de donación todos los pacientes presentaron un trazado de electrocardiograma compatible con asistolia y cumplieron el resto de criterios fijados. La mediana de tiempo desde la parada hasta la extracción de muestras (tiempo de parada) fue de 91 min (75-104). El resto de tiempos relacionados con la atención se resumen en la [tabla 2](#). En más de la mitad de los pacientes se constataron alteraciones en los parámetros convencionales de coagulación. Destacan las alteraciones del TTPA, que estuvieron presentes en casi la totalidad de la muestra (94,1%), así como la hipofibrinogenemia ([tabla 3](#)). Los resultados detallados del ROTEM para los parámetros de formación de coágulo y lisis se presentan en la [tabla 4](#). Destaca un aumento en los tiempos de inicio y formación del coágulo (APTEM): CT: 126 s (104-191); CFT: 247 s (203-694). Quince pacientes (83,3%) presentaron hiperfibrinólisis

según los criterios definidos. Para confirmar este hallazgo se compararon los resultados de los test EXTEM y APTEM. Se observó una mejoría del MCF en el APTEM (34 mm vs. 42 mm; diferencia media 7,4 mm;  $p < 0,001$ ). La mediana de LOT fue de 1058 s (322-2365). Mediante regresión univariante se exploró la relación entre el tiempo de parada y las pruebas de coagulación. Un mayor tiempo de parada se asoció con niveles más bajos de fibrinógeno al ingreso ( $p < 0,05$ ). También se observó correlación inversa entre la duración de la parada y la MCF en FIBTEM ( $p < 0,05$ ) ([figs. 1 y 2](#)). Para el resto de parámetros de coagulación y pruebas viscoelásticas no se alcanzó significación estadística con el tiempo de parada.

## Discusión

El presente trabajo describe el perfil ROTEM de un grupo de pacientes en asistolia no controlada. Según el conocimiento

**Tabla 4** Resultados análisis ROTEM

	Mediana (RIC)	Valores de referencia	Pacientes fuera de rango, n (%)
<b>EXTEM</b>			
CT (s)	101,5 (85-178)	38-79	16 (88,9)
CFT (s)	243 (154-367)	34-159	9 (69,2)
Ángulo alpha (grados)	54 (44-63)	63-83	12 (75)
A5 (mm)	19 (5-28)	35-47	17 (94,4)
A10 (mm)	25 (5-40)	43-65	16 (88,9)
MCF (mm)	34 (17-52)	50-72	12 (66,7)
LOT (s)	1058 (322-2365)	—	—
ML (%)	98,5 (82-100)	< 15%	16 (88)
<b>APTEM</b>			
CT (s)	126 (104-191)		
CFT (s)	247 (203-694)		
Ángulo alpha (grados)	50,5 (31,5-55)		
A5 (mm)	22,5 (13-26)		
A10 (mm)	31,5 (19,5-37,5)		
MCF (mm)	45 (31,5-50,5)		
ML (%)	0 (0-1,5)	< 15%	1 (5,5)
<b>FIBTEM</b>			
MCF (mm)	5 (3-8)		

CFT: *clot formation time*; CT: *clotting time*; LOT: *lysis onset time*; MCF: *maximum clot firmness*; ML: *maximum lysis*; RIC: rango intercuartílico.

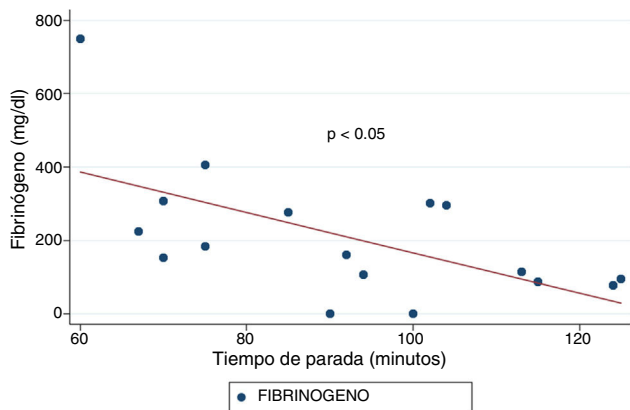


Figura 1 Tiempo de parada y niveles de fibrinógeno.

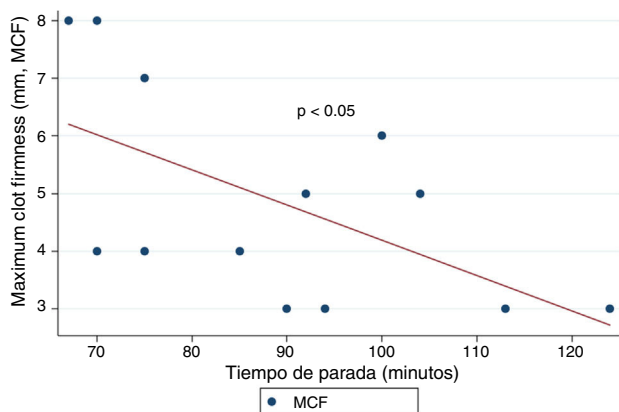


Figura 2 Tiempo de parada y MCF (FIBTEM).

de los autores, nunca antes se han realizado determinaciones de ROTEM en una cohorte de estas características con tiempos de parada tan prolongados. Los pacientes incluidos presentaron datos de coagulopatía severa en las pruebas convencionales y en el ROTEM. Es destacable que la incidencia de hiperfibrinólisis (lisis máxima > 15% que corrige en APTEM) fue muy superior a la descrita previamente.

Hace más de 40 años de la descripción de la coagulopatía asociada a la PCR, aunque son escasos los estudios que incorporen test viscoelásticos<sup>14,15</sup>. En una serie de 30 pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria el tiempo medio de parada fue de 27 min y el 53% presentaron hiperfibrinólisis<sup>8</sup>. En un trabajo posterior, las alteraciones del TTPA y el CT (EXTEM) se asociaron con peor pronóstico. En este estudio, presentaron hiperfibrinólisis el 35,8%, con un tiempo de parada de 21 min<sup>9</sup>. Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron un patrón de coagulopatía grave demostrable tanto en la coagulación convencional como en las pruebas viscoelásticas. Las determinaciones de la coagulación convencional estuvieron fuera del rango de la normalidad en más de la mitad de los pacientes junto con un descenso en los niveles de fibrinógeno. Además, la incidencia de hiperfibrinólisis fue superior a la descrita en la literatura (83%) y los tiempos de parada fueron más prolongados (91 min). Encontramos algunas diferencias relevantes del presente estudio respecto de los trabajos previos. Estudios previos tienen por objetivo validar la hipótesis de «no reflow» y el efecto de los fármacos fibrinolíticos en los

pacientes en parada cardíaca<sup>16</sup>. Trabajos posteriores han determinado la existencia de factores predictores de recuperación de la circulación espontánea mediante el análisis de las pruebas viscoelásticas<sup>8,9</sup>. Este trabajo describe el patrón viscoelástico en un subgrupo concreto de pacientes con parada no recuperada (donantes en asistolia). Así, los tiempos de parada e isquemia son muy superiores a los publicados previamente. En segundo lugar, y vinculado a lo anterior, la incidencia de hiperfibrinólisis fue mayor que en otras series (83% frente al 53 y al 35%). Todos los pacientes, a excepción de tres, presentaron hiperfibrinólisis. La mejoría del MCF y la corrección de la lisis en el test APTEM confirmaron estos resultados. También se observó asociación significativa entre el tiempo de parada, los niveles de fibrinógeno y el MCF en el test FIBTEM. Atribuimos la mayor incidencia de hiperfibrinólisis a los tiempos de parada más prolongados en nuestra muestra. Este hecho podría reforzar la hipótesis de la hipoperfusión, observándose un efecto dosis-respuesta entre el grado hipoperfusión (tiempo de parada) y la incidencia de coagulopatía e hiperfibrinólisis.

La hipoperfusión es uno de los principales mecanismos implicados en el desarrollo de coagulopatía e hiperfibrinólisis<sup>3</sup>. El aumento de proteína C activada (PC) en este contexto es capaz de degradar algunos factores de la coagulación (Va, VIIa) e inducir fibrinólisis<sup>4,11,17</sup>. Se ha descrito un aumento del t-PA (activador tisular de plasminógeno) junto con bajos niveles del PAI-1 (inhibidor del activador de plasminógeno 1) en las primeras fases de la PCR<sup>18</sup>. El mantenimiento de esta situación en el tiempo podría justificar la incidencia de hiperfibrinólisis observada.

Recientemente se ha propuesto el empleo del ROTEM como herramienta de valoración pronóstica durante la PCR. Además del obvio interés clínico, cabe preguntarse si las alteraciones observadas en los test viscoelásticos son solo un reflejo de la hipoperfusión mantenida o son capaces de perpetuar la PCR en algunos casos<sup>19</sup>. No obstante, hemos de señalar que en todos estos trabajos resulta difícil aislar el efecto de la hipoperfusión de otros factores como son la exposición a catecolaminas, la lesión tisular o la respuesta endotelial a la combinación de estos<sup>20,21</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En el presente trabajo se propone la parada cardíaca como un modelo de hipoperfusión, aunque este hecho debe ser matizado. El masaje cardíaco durante la parada puede asociar traumatismo torácico, no siendo nuestros resultados imputables únicamente a la hipoperfusión<sup>22</sup>. En segundo lugar, no disponemos de los valores de dímeros D de los pacientes incluidos. La valoración de estos podría haber complementado los hallazgos descritos y su relación con la hiperfibrinólisis. Finalmente, se trata de un estudio unicéntrico con un número limitado de pacientes en asistolia. La coagulopatía es un proceso dinámico en el que coexisten fenómenos de isquemia-reperusión, hiperfibrinólisis así como parada de la fibrinólisis (*fibrinolytic shutdown*). Nuestro estudio solo incluye pacientes con hipoperfusión mantenida (asistolia), no pudiendo aportar información sobre el resto de fenómenos.

El presente estudio busca profundizar en los mecanismos que relacionan hipoperfusión y coagulopatía. Con los datos obtenidos no pueden obtenerse conclusiones para su aplicación directa en la práctica clínica, aunque esperamos que



permitan generar nuevas hipótesis en esta área de conocimiento.

## Financiación

No se ha recibido financiación para este trabajo.

## Contribución de los autores

Idea original: M. Chico-Fernández, L.J. Terceros-Almanza, C. García-Fuentes.

Recogida de datos: M. Valiente-Fernández, A. Rodríguez-Biendicho, I.J. Prieto del Prtillo, C. Mudarra-Reche, S. Bermejo-Aznárez.

Análisis de los datos: L.J. Terceros-Almanza, J.A. Barea-Mendoza, C. García-Fuentes.

Interpretación de resultados: J.A. Barea-Mendoza, L.J. Terceros-Almanza, C. García-Fuentes, M. Chico-Fernández.

Redacción del manuscrito: J.A. Barea-Mendoza, L.J. Terceros-Almanza, M. Chico-Fernández.

Revisión del manuscrito final: Todos los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–815.
- Vincent J-L, de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–34.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al. Acute coagulopathy of trauma: Hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma.* 2008;64:1211–7.
- Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg.* 2012;255:379–85.
- Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care.* 2015;19:1–11.
- Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: A new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017;7:117.
- Negovsky VA. The second step in resuscitation — the treatment of the ‘post-resuscitation disease’. *Resuscitation.* 1972; 1:1–7.
- Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, van der Rijst C, van Bochove V, Nanayakkara PW, et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation.* 2012;83:1451–5.
- Schöchl H, Cadamuro J, Seidl S, Franz A, Solomon C, Schlimp CJ, et al. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest. Results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation.* 2013;84:454–9.
- Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape K-W, Kolde H-J, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16:301–10.
- Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and treatment of hyperfibrinolysis in trauma (a European perspective). *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:224–34.
- Wirtz MR, Baumann HM, Klinkspoor JH, Goslings JC, Juffermans NP. Viscoelastic testing in trauma. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:375–85.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453–7.
- Mehta B, Briggs DK, Sommers SC, Karpatkin M. Disseminated intravascular coagulation following cardiac arrest: A study of 15 patients. *Am J Med Sci.* 1972;264:353–63.
- Wada T. Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Front Med.* 2017;4:1–11.
- Böttiger BW, Motsch J, Böhler H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation.* 1995;92:2572–8.
- Howard BM, Kornblith LZ, Cheung CK, Kutcher ME, Miyazawa BY, Vilarde RF, et al. Inducing acute traumatic coagulopathy in vitro: The effects of activated protein C on healthy human whole blood. *PLoS One.* 2016;11:1–10.
- Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels during and after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Res.* 1999;96:107–13.
- Koami H, Sakamoto Y, Sakurai R, Ohta M, Imahase H, Yahata M, et al. Thromboelastometric analysis of the risk factors for return of spontaneous circulation in adult patients with out-of-hospital cardiac arrest. *PLoS One.* 2017;12:1–11.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness — a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21:1–7.
- Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L, Bourgeois N, Schwab T, Moser M, et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation.* 2012;83: 715–20.
- Ihnát Rudinská L, Hejna P, Ihnát P, Tomášková H, Smatanová M, Dvořáček I. Intra-thoracic injuries associated with cardiopulmonary resuscitation — Frequent and serious. *Resuscitation.* 2016;103:66–70.