



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectividad del concentrado de fibrinógeno en pacientes traumáticos con hemorragia crítica

Celia González Guerrero

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

(Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físico-
Química)

*Efectividad del concentrado de fibrinógeno en pacientes
traumáticos con hemorragia crítica*

Celia González Guerrero

2017

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE MEDICAMENTS

*EFFECTIVIDAD DEL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO EN
PACIENTES TRAUMÁTICOS CON HEMORRAGIA CRÍTICA*

Memòria presentada per Celia González Guerrero per optar al títol de doctor
per la Universitat de Barcelona

Director de tesi i tutor

Director de tesi

Dr. Josep Maria Suñé i Negre

Dr. José Bruno Montoro Ronsano

Doctoranda

Celia González Guerrero

CELIA GONZÁLEZ GUERRERO

2017

A mi padre, siempre presente

La vida es como una bicicleta.
Para mantener el equilibrio tienes que seguir adelante.

Albert Einstein (1879-1955)

APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

❑ Comunicaciones a congresos

González-Guerrero C, Mestre Galofré L, Brandariz Núñez D, *et al.* *Use of human prothrombin complex concentrate and human fibrinogen concentrate administration to patients with high-risk of severe bleeding in a trauma hospital.* 41st ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Barcelona, October 2012.

González-Guerrero C, Brandariz-Núñez D, Mena-Carmona D, *et al.* *Use of human fibrinogen in patients at high risk of severe bleeding in a trauma hospital.* 19th European Association Hospital of Pharmacists (EAHP) Congress, Barcelona, March 2014.

❑ Artículos

González-Guerrero C, Montoro-Ronsano JB. *Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura.* Farmacia Hospitalaria, 2015; 39(6):382-398.

González-Guerrero C, Montoro-Ronsano JB. *Fibrinogen replacement in trauma uncontrolled bleeding: a review of the literature.* European Journal of Clinical Pharmacy, 2016; 18(1):43-7.

González-Guerrero C, Lozano-Andreu T, Roch-Santed M, *et al.* *Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders.* Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2016; Accepted. Ahead of pub. Impact factor (2016): 1,242.

❑ Nota informativa del Servicio de Farmacia a las Unidades Clínicas del Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón de Barcelona

❑ Sesión clínica

Efectividad del concentrado de fibrinógeno en pacientes traumáticos con hemorragia crítica. X Curs sobre actualització farmacoterapèutica, 8 de noviembre de 2016. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presenta una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT). Los pacientes con CAT tienen cinco veces más riesgo de muerte en las primeras 24h, más requerimientos transfusionales, una mayor estancia hospitalaria, y son susceptibles de más complicaciones.

OBJETIVOS. Como objetivo principal, evaluar la influencia que la administración del concentrado de fibrinógeno (CF) tiene en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica. Como objetivos secundarios: evaluar la efectividad de la administración del CF, evaluar cuándo la efectividad de la administración del CF es óptima, determinar un objetivo terapéutico, describir qué otros tratamientos recibieron los pacientes para controlar la hemorragia crítica y realizar una intervención farmacéutica para mejorar el uso del CF.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio analítico, retrospectivo, observacional y multicéntrico llevado a cabo en tres áreas de Traumatología de los Hospitales Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital de Bellvitge y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre los meses de junio de 2012 y junio de 2014. Los pacientes fueron identificados desde los registros de dispensación de medicamentos de cada farmacia, y la totalidad de los pacientes adultos traumáticos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio durante un periodo de 24 meses. Datos demográficos, datos bioquímicos y tratamientos concomitantemente recibidos para controlar la hemorragia crítica fueron recogidos en una hoja de cálculo de *Microsoft® Excel*.

RESULTADOS. 140 pacientes traumáticos fueron inicialmente incluidos. 123 cumplían con un diagnóstico de hemorragia crítica y con la confirmación de la administración de CF. La edad media fue 53 años (65% hombres). Los diagnósticos que más frecuentemente conllevaron el riesgo de padecer una hemorragia crítica fueron politraumatismo (48,10%), sepsis (18,99%), quemaduras severas (7,59%) y traumatismo craneoencefálico (6,67%). El 80,49% de los pacientes sobrevivió a las 24 horas, y el 69,11% a los 7 primeros días de ingreso. Inicialmente, los pacientes tenían un nivel medio de fibrinógeno plasmático de 1,49 g/L (SD 1,05 g/L), éste creció de media hasta 2,29 g/L (SD 1,05 g/L) tras una dosis media de CF de 2,87 g. (SD 1,69 g). Esto representa un incremento absoluto medio de 0,80 g/L (SD 1,10 g/L). La recuperación biológica media fue del 105,96%.

CONCLUSIONES. El valor inicial de fibrinógeno plasmático marca una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de supervivencia tanto a las 24 horas como a los 7 días. Se recomienda la administración del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica con niveles plasmáticos de fibrinógeno inferiores a 1,5 g/L, con el objetivo terapéutico de llegar a 2,5 g/L justo después de la administración del CF.

ÍNDICE

Índice	6
Agradecimientos	8
Abreviaturas	10
1.Introducción	12
1.1 Epidemiología	14
1.2 La coagulopatía asociada al traumatismo	15
1.3 Tratamiento de la hemorragia crítica	18
1.4 El concentrado de fibrinógeno	23
1.5 Evidencia disponible sobre el uso del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica	26
2. Objetivos	32
2.1 Objetivo principal	34
2.2 Objetivos secundarios	34
3. Material y métodos	36
3.1 Diseño del estudio	38
3.2 Identificación de pacientes	38
3.3 Criterios de inclusión	39
3.4 Parámetros de evaluación	39
3.5 Evaluación de la efectividad de la administración de CF	40
3.6 Técnica para el análisis del fibrinógeno plasmático	40
3.7 Análisis estadístico	40
4. Resultados	43
4.1 Descripción de la población	45
4.2 Efectividad de la administración del CF según los niveles iniciales de fibrinógeno	45
4.3 Estudio de la influencia de los factores hematológicos en la supervivencia	52
4.4 Asociación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la supervivencia	58
4.5 Estudio del umbral óptimo para la terapia sustitutiva con CF	60
4.6 Estudio del objetivo terapéutico de la administración de CF	64
4.7 Descripción de los tratamientos recibidos concomitantemente para el control de la hemorragia crítica	67
5. Discusión	68
6. Conclusiones	78
7. Bibliografía	82
8. Anexos	90
Anexo 1: Aprobación CEIC	92
Anexo 2: Definición hemorragia crítica	96
Anexo 3: Ficha técnica CF	100
Anexo 4: Comunicaciones a congresos	108
Anexo 5: Artículos previos	116
Anexo 5.1: Farmacia Hospitalaria	118
Anexo 5.2: <i>European Journal of Clinical Pharmacy</i>	138
Anexo 5.3: <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i>	146
Anexo 6: Nota informativa del Servicio de Farmacia a las Unidades Clínicas	154
Anexo 7: Sesión clínica	158

AGRADECIMIENTOS

A Maria Roch, Lucas Rivera y David Brandariz por los buenos momentos pasados juntos, y por su ayuda con la recogida de datos. A Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona y Pilar Lalueza por facilitarme el acceso a los datos que han permitido esta tesis, y por sus buenos consejos y apoyo durante la residencia. Finalmente, a Josep Maria Suñé por su simpatía, su gran profesionalidad y su útil asesoramiento y revisión de la presente tesis doctoral.

De manera muy especial y destacada, quiero dar las gracias a tres personas:

A Bruno, porque sin ti esta tesis no habría tenido lugar. Gracias por haberme enseñado a hacer ciencia, por tus buenas ideas y buenos consejos, por tu alegría y buen humor, y por haberme cuidado siempre tanto.

A Bilal, *my sun and my stars*. Gracias por recorrer a mi lado el camino de este bonito viaje que hemos emprendido juntos, y por hacerme tan feliz.

A mi madre, la mujer a la que más admiro y quiero en este mundo. Por ser mi pilar y mi referente.

ABREVIATURAS

ACS/ATLS	American College of Surgeons / Advance Trauma Life Support
ADP	Adenosina difosfato
ATX	Ácido tranexámico
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CAT	Coagulopatía asociada al traumatismo
CCHH	Concentrados de hematíes
CCP	Concentrado de complejo protrombínico
CF	Concentrado de fibrinógeno
CID	Coagulación intravascular diseminada
Fb	Fibrinógeno
g/L	Gramos por litro
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KDa	Kilodaltons
MCF	<i>Maximum clot firmness</i>
Nm	Nanómetros
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PFC	Plasma fresco congelado
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
rFVII	Factor VII recombinante activado
TAFI	<i>Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i>
TEG	Tromboelastografía (ROTEM)
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TQ	Tiempo de Quick
TRISS	<i>Trauma Injury Severity Score</i>
TTPA	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
Upa	<i>Urinary plasminogen activator (urokinase)</i>

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos severos son un problema de salud mundial, puesto que incluyen desde accidentes de tráfico, homicidios, suicidios o guerras, hasta caídas domésticas. Estas lesiones traumáticas representan una de cada 10 muertes, resultando actualmente en 5,8 millones de muertes anuales mundiales, y desgraciadamente con previsión de aumentar en los próximos años.¹⁻³

Concretamente, la hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presenta una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT). Los pacientes con CAT tienen cinco veces más riesgo de muerte en las primeras 24h, más requerimientos transfusionales, una mayor estancia hospitalaria, y son susceptibles de más complicaciones.⁴ *Brohi*⁵ y *MacLead*⁶ en el 2003 ya reafirmaban que el traumatismo por sí mismo es la causa desencadenante de la coagulopatía asociada al traumatismo (Figura 1).

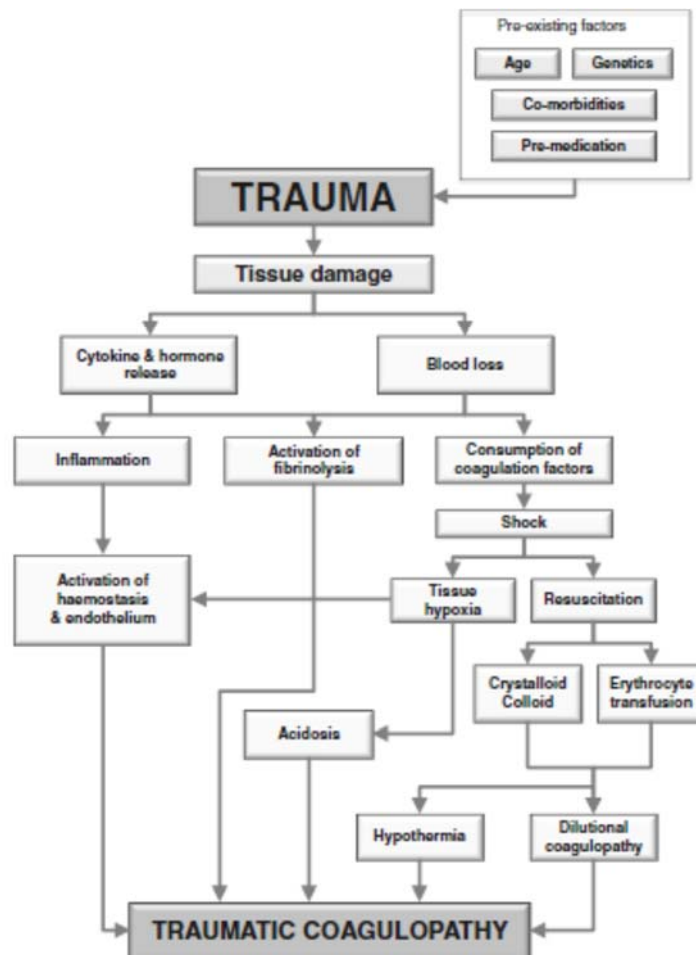


FIGURA 1. Esquema de los factores pre-existent y de los relacionados con el traumatismo que están implicados en la CAT. Adaptado de Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition*. Crit Care, 2016; 20: 100. Published online 2016 April 12.

1.2 LA COAGULOPATÍA ASOCIADA AL TRAUMATISMO

Las coagulopatías en el contexto del paciente traumático se pueden clasificar en dos tipos: la CAT propiamente ó la coagulopatía iatrogénica. La CAT es una respuesta patológica debida a una desregulación en la hemostasis, secundaria a una lesión traumática. La coagulopatía iatrogénica, en cambio, es debida al tratamiento previo con anticoagulantes orales, o bien, a la hemodilución debida a la abundante fluidoterapia administrada tras la hemorragía crítica.⁴

Paradójicamente, existen muchas similitudes entre la coagulación intravascular diseminada con fenotipo fibrinolítico (CID) y la CAT: niveles bajos de fibrinógeno (fibrinólisis aumentada, y por tanto, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina), recuento bajo de plaquetas, tiempo de protrombina prolongado, y niveles bajos de proteínas que controlan la coagulación (p.ej, bajan los niveles de antitrombina y se produce, en consecuencia, la hipercoagulación; o disminuyen los niveles del inhibidor de la alfa2-plasmina produciéndose más fibrinólisis).⁷

1.2.1 Fisiopatogenia de la CAT

Tradicionalmente, los mecanismos de la CAT se habían focalizado en la tríada hemodilución + hipotermia + acidosis. Aunque esta tríada sigue vigente, estudios recientes sobre la fisiopatología de la CAT, además del *Cell-based Model*^{8,9}, han demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado¹⁰ (Figuras 2 y 3).

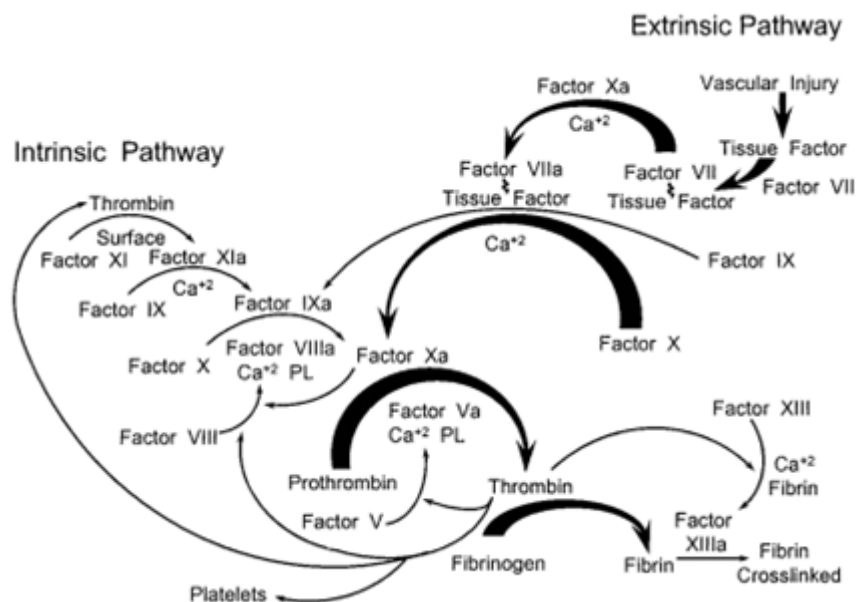


FIGURA 2. Cascada de coagulación clásica, dividida en la vía intrínseca y extrínseca. Davie EW. A *brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation*. J Biol Chem, 2003;278(51):50819-32. Epub 2003 Oct 21.

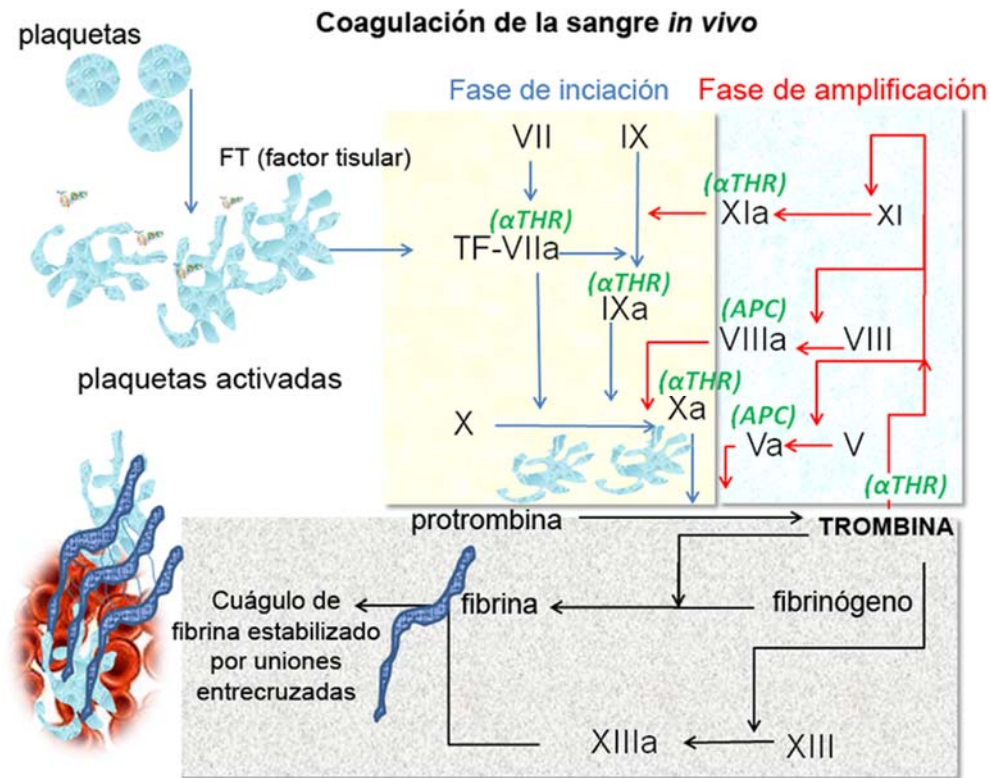


FIGURA 3. Cascada de coagulación tal y como funciona *in vivo*. Autor: Dr Graham Beards, dominio público. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_es.png (Consultada el 15 de enero de 2017).

Otros factores implicados:

- **DISFUNCIÓN PLAQUETARIA:** se planteó la afectación de la función plaquetaria al observarse hemorragias sostenidas en pacientes traumáticos con recuentos plaquetarios normales. En la disfunción plaquetaria se verían implicados múltiples factores: la hipotermia (consecuencia de la hemorragia y del shock hemorrágico), la gravedad de las lesiones, y los métodos de conservación de los concentrados de plaquetas tras las donaciones de los voluntarios (medios, temperaturas, procesamiento...). Se cree que la disfunción plaquetaria también se vería afectada en respuesta, por ejemplo, al ADP (adenosina difosfato), al ácido araquidónico, al colágeno y al péptido activador del receptor de trombina.^{4, 11-13}

- **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:** algunas células endoteliales generan proteínas, en el contexto del traumatismo, que favorecen la anticoagulación del paciente. Estas proteínas inhiben la formación de trombina mediante la producción de trombosmodulina. Con la activación del receptor endotelial de la proteína C, también producen condroitin y heparán sulfato⁴, además de una recién estudiada glicoproteína (la sydecán-1)¹⁴. El condroitin sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la trombosmodulina; mientras que el heparán sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la antitrombina III. *Ostrowski y Johansson*¹⁵ describieron una heparinización endógena en el 5% de los pacientes traumáticos estudiados, que correspondía con aquellos pacientes con mayor

gravedad de las lesiones, mayores requerimientos transfusionales, mayor prolongación de los tiempos de protrombina y más evidencia de daño endotelial.

- **ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA C:** la proteína C tiene un papel clave en el desarrollo de la CAT. Tiene una actividad dual: citoprotectora y anticoagulante. Por un lado, citoprotectora frente a la citotoxicidad secundaria a la hipoperfusión tras el shock hemorrágico, anti-inflamatoria y limitante de la permeabilidad del endotelio (más permeabilidad, más inflamación y más edema). Por otro lado, anticoagulante inhibiendo la formación de la trombina (inhibiendo los factores FVa y FVIIIa) y promoviendo la fibrinólisis (estimulando la formación de plasmina e inhibiendo al PAI-1, el inhibidor fisiológico de la tPA y de la uPA, favoreciendo así la degradación del coágulo de fibrina y aumentando los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno).^{4,16,17}

- **MODIFICACIÓN OXIDATIVA DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA COAGULACIÓN:** se cree que la modificación oxidativa de ciertos dominios de proteínas implicadas en la coagulación como el PAI-1, la proteína C, la trombomodulina ó la fibrina favorecería el desarrollo de la CAT^{18,19}. *Burney y al.*²⁰ recientemente han aportado datos sobre la oxidación de una metionina situada en el dominio *alfaC-subdomain* de la fibrina. Esto resulta en la alteración de la agregación lateral de la fibrina durante la polimerización, con el consecuente compromiso de la formación del coágulo compacto. Este daño oxidativo aparecería en el contexto del estrés oxidativo como sería el caso de shock hemorrágico secundario a traumatismo. Especies reactivas de oxígeno son liberadas por leucocitos, plaquetas y células endoteliales tras la activación de vías inflamatorias, lesión endotelial e hipoperfusión tisular.

- **HIPERFIBRINÓLISIS:** la gran mayoría de pacientes con politraumatismos presentan cierto grado de fibrinólisis, y un 5% aprox. (según *Raza et al.*²¹) presentarían una hiperfibrinólisis grave. La degradación del fibrinógeno está controlada por la plasmina, la cual es generada a partir de la activación del plasminógeno por la tPA y la uPA. La plasmina degrada los enlaces cruzados entre moléculas de fibrina, disolviendo el coágulo de fibrinógeno. Este proceso de degradación del fibrinógeno es inhibido por el PAI-1, que inactiva la tPA y la uPA. Se refuerza la relación entre la proteína C activada, que inhibe el PAI-1, y la hiperfibrinólisis. Por otro lado, *Lustenberger et al.*²² han estudiado recientemente el TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*). Se trata de un inhibidor de la activación del plasminógeno que se ha observado que se encuentra disminuido en pacientes con CAT. El TAFI se activa por la trombina, e inhibe la fibrinólisis al escindir un extremo carboxi-terminal de un residuo de lisina de la molécula de fibrina al que se une el plasminógeno y la tPA (Figura 4)

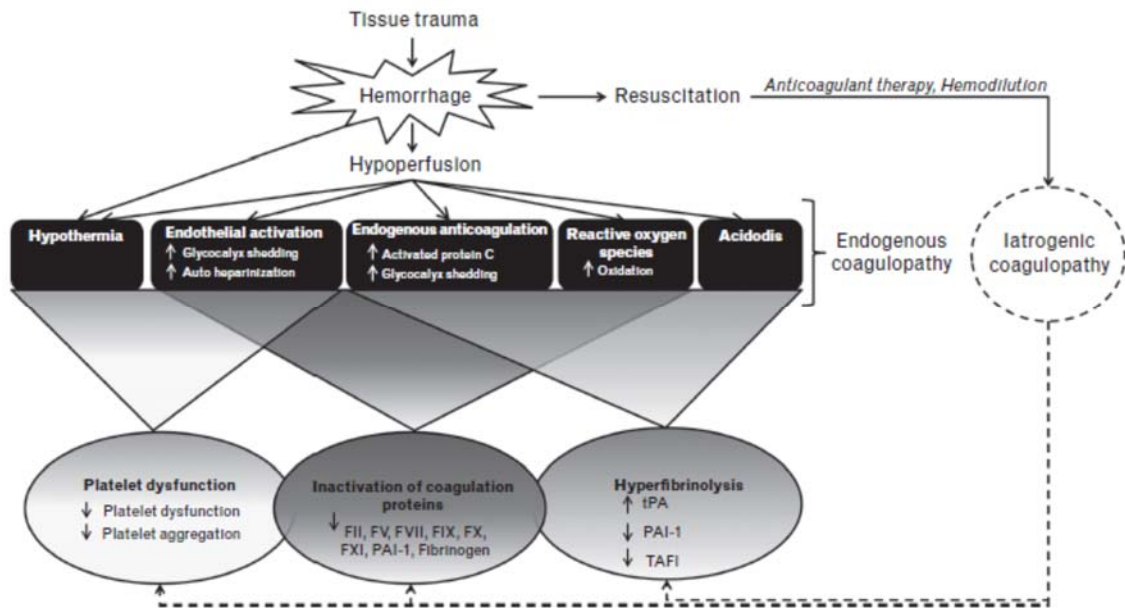


FIGURA 4. Interrelación entre mecanismos fisiológicos y moleculares que comportan el desarrollo de la CAT. Cardenas JC, Wade CE, et Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. Curr Opin Hematol, 2014;21:404-409.

1.3 TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA

El tratamiento precoz de la coagulopatía, junto con el rápido diagnóstico y el control del foco de sangrado son tres puntos clave en el manejo inicial de la hemorragia crítica. La estrategia de remplazo inicial consiste fundamentalmente en la administración de concentrado de fibrinógeno (CF), de concentrado de complejo protrombínico (CCP) y de plasma fresco congelado (PFC).

1.3.1 Concentrado de fibrinógeno (CF)

Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, necesaria tanto para la agregación plaquetaria como para la formación de la fibrina. La conversión del fibrinógeno a fibrina es catalizada por la trombina, y los niveles de fibrinógeno determinan la cantidad y la complejidad de la malla de fibrina formada durante la coagulación. Si los niveles de fibrinógeno están disminuidos, la malla de fibrina es más frágil e inestable, y compromete a la hemostasia secundaria.²³⁻³¹

Por un lado, el fibrinógeno juega un papel clave en la formación y estabilización del trombo; mientras que también induce la activación y agregación plaquetaria al unirse al receptor de las plaquetas GPIIb/IIIa. Los niveles bajos de fibrinógeno han sido asociados con un riesgo aumentado de sangrado y un mayor riesgo de mortalidad.²³⁻³¹

El fibrinógeno es el primer factor plasmático en depleccionarse en la hemorragia crítica. Hay tres formas de aportar fibrinógeno: plasma fresco congelado, crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno. Este último es el que más frecuentemente se utiliza dado

que no necesita de refrigeración, no requiere pruebas cruzadas, no produce hemodilución y se puede administrar rápidamente (hasta 6 g en menos de 3 minutos).^{29,30}

A pesar de que las guías clínicas para el manejo de la hemorragia crítica en pacientes traumáticos recomiendan la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (grado 1C),^{29-30;33-42} la indicación de la administración del concentrado de fibrinógeno según ficha técnica es tan sólo el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.³²

Tampoco existe un consenso universal respecto a los niveles críticos de fibrinógeno para los pacientes traumáticos, aunque el papel clave del fibrinógeno en el control de la hemorragia crítica es ampliamente aceptado. Niveles de fibrinógeno bajos son un factor de pronóstico negativo, por lo que la corrección precoz de los niveles ha sido asociada a una mayor supervivencia. Las guías clínicas inglesas e irlandesas³⁴⁻³⁷, así como las americanas³⁸ recomiendan la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 1 g/L. Por otro lado, el documento Hemomas³³, las *European Trauma Guidelines*³⁹⁻⁴¹, la *European Society of Anaesthesiology*⁴², y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*⁴³ recomiendan mantener unos niveles de fibrinógeno por encima de 1,5-2 g/L. El Documento Sevilla^{29,30} sería el menos restrictivo, recomendando mantener niveles por encima de 2,0 g/L.

1.3.2 Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)

Los CCP comercializados en España contienen 4 factores de coagulación (II, VII, IX y X). Para minimizar la trombogénesis contienen además proteína C, proteína S, antitrombina III y/o heparina. Las diferentes marcas comerciales son equipotentes en cuanto a actividad, pero tienen ciertas diferencias en cuanto a su composición. Las dosis prescritas típicamente hacen referencia al factor IX, y suelen pautarse a una media de 20 UI/kg (15-25 UI/kg).^{29,30,44-46}

Aunque las indicaciones aprobadas en ficha técnica⁴⁴ para los CCP son la reversión urgente de la anticoagulación por antagonistas de la vitamina K (normalización del INR entre 10 y 30 minutos después de la administración) y el tratamiento y profilaxis perioperatorios de sangrado por deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, su uso *off-label* es cada vez más habitual en pacientes no anticoagulados, traumáticos o que presenten una hemorragia descontrolada durante la cirugía.⁴⁴⁻⁴⁵ De hecho, las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un grado de evidencia/recomendación 2C.^{29,30,39-41}

Cada vez más guías clínicas destacan sus numerosas ventajas frente al plasma. Se trata de un producto concentrado que no agrava la hemodilución ni tiene impacto en el balance hídrico del paciente. Se conservan a temperatura ambiente, y por tanto, no requieren ser descongelados previamente a su administración. Pueden ser administrados independientemente del grupo sanguíneo, además de su rápida

administración y rápida reversión de la anticoagulación. En la hemorragia intracraneal, el evento más grave asociado a la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, estudios han demostrado la mayor corrección del INR y del control del sangrado en los pacientes tratados con CCP que en los tratados con plasma.^{47,48}

En cuanto a la reversión de los nuevos anticoagulantes orales, se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de Factor VIIa recombinante. De todas formas, los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Finalmente, existe un agente de reversión específico para dabigatrán, idarucizumab, sobre el cual existe poca experiencia de utilización.⁴⁹⁻⁵²

1.3.3 Plasma fresco congelado (PFC)

Las guías clínicas recomiendan (grado 1B) una dosis inicial de 10-15 ml/kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica.^{29,30,39} El PFC contiene tanto pro-coagulantes (como factores de coagulación y fibrinógeno) como inhibidores de la cascada de coagulación; así como otras proteínas como la albúmina o inmunoglobulinas. Aproximadamente se calcula que 4 unidades de PFC aportan 1 gramo de fibrinógeno.

Desafortunadamente, como ya se ha mencionado previamente, en comparación con el CF o el CCP por separado, presenta ciertas desventajas. Ambos concentrados no requieren de condiciones especiales de conservación, no requieren ser descongelados, no requieren de pruebas de compatibilidad, pueden ser administrados rápidamente con el consecuente rápido efecto, y no producen la hemodilución producida por el plasma. Revisiones sobre la utilidad clínica del PFC y estudios que han comparado el uso de éste con el CF o los CCP cuestionan el uso del PFC en el manejo de la hemorragia crítica dada las ventajas que éstos segundos presentan.⁵³⁻⁵⁵

1.3.4 Concentrados de hematíes y de plaquetas

La administración de concentrados de hematíes (CCHH) y de plaquetas se realizará sobretodo en base al control analítico. No se recomienda el uso del hematocrito como marcador aislado de hemorragia crítica (grado 1B). En cambio, sí se recomienda la administración de concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90 mg/L (grado 1C).^{29,30,39}

La hemostasia primaria está bien conservada con cifras de plaquetas de 100×10^9 plaquetas/L, siempre y cuando la función plaquetaria sea correcta. Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de 50×10^9 plaquetas/L (grado 1C) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia.^{29,30,38} La aparición de trombocitopenia es generalmente posterior al déficit de factores (fibrinógeno, complejo de protrombina...) y a la aparición clínica de hemorragia microvascular.

Se sabe que los eritrocitos contribuyen a la hemostasia estimulando la activación plaquetaria y la generación de la trombina⁵⁶, y que los hematocritos por debajo del 30% (Hb 9 g/dl) reducen la eficacia hemostática de las plaquetas. Sin embargo, más estudios son necesarios para determinar los niveles requeridos de hematocrito y hemoglobina para el control de la hemorragia masiva.

1.3.5 Ácido tranexámico (ATX)

Las guías clínicas europeas para el manejo de la hemorragia crítica del paciente traumático recomiendan el uso de antifibrinolíticos (grado 1B) en pacientes con hiperfibrinólisis.^{29,30,39} En la actualización del documento Sevilla se recomienda el tratamiento con ATX para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (grado 1B).^{29,30}

Dentro de los antifibrinolíticos se encuentran el ATX y el ácido épsilon aminocaproico, ambos son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico. Las dosis recomendadas de ATX son de 10-15 mg/kg seguidas de una infusión de 1-5 mg/kg/h; las de ácido épsilon aminocaproico son de 100-150 mg/kg seguidas de una infusión de 15 mg/kg/h.^{29,30}

Concretamente, el ATX es un fármaco muy coste-efectivo, que en estudios recientes ha demostrado una disminución en la incidencia de coagulopatía y en la mortalidad.^{57,58}

1.3.6 Calcio

El calcio es imprescindible para la activación de los factores de coagulación en las distintas fases, por lo que será necesario mantener unos correctos niveles de este catión. Las guías recomiendan con un grado de evidencia/recomendación 1C la monitorización de los niveles plasmáticos de calcio para mantenerlos >0.9 mmol/l (intervalo terapéutico 1.1-1.3 mmol/l) durante la transfusión masiva. Niveles bajos de calcio plasmático al ingreso han sido asociados con mayor necesidad transfusional y una mayor mortalidad. No obstante, no hay datos que demuestren que la prevención de la hipocalcemia pueda reducir la mortalidad entre los pacientes con riesgo de hemorragia crítica.^{29,30,39}

1.3.7 Factor VII activado (rFVII)

En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombastenia de Glanzmann. Su uso *off-label* ha quedado relegado a un segundo plano, en pacientes con hemorragia refractaria al tratamiento quirúrgico y al soporte hemoterápico habitual, previamente mencionado (grado 2C).^{29,30,39} Tan sólo será efectivo si los focos de hemorragia activa son controlados, y si los niveles de fibrinógeno,

plaquetas, hematocrito, calcio plasmático, pH plasmático, etc han sido mínimamente normalizados.³⁹

Una revisión sistemática⁵⁹ en la que se evaluó el rFVII en 5 indicaciones (hemorragia intracraneal, cirugía cardíaca, trauma, trasplante hepático y prostatectomía) concluyó que no hay evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y que, en algunas de las indicaciones como en la hemorragia intracraneal después de un traumatismo craneoencefálico, aumentaba el riesgo de tromboembolismo. Es por eso que se desaconseja su uso en esta indicación con un grado 2C.^{29,30,39}

1.3.8 Fluidoterapia

Las guías clínicas recomiendan que la fluidoterapia sea iniciada precozmente en los pacientes con sangrado activo y con hipotensión arterial (grado 1A). La corrección de la hipovolemia mediante la administración de fluidos es la primera medida ante cualquier tipo de hemorragia grave, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia.^{29,30}

Se recomienda que los cristaloides constituyan la opción inicial para restablecer la volemia (grado 1B). Los cristaloides más empleados son la solución salina isotónica al 0.9%, la solución de Ringer y otras soluciones “equilibradas” (Plasmalyte[®], conteniendo acetato; Ringer lactato[®] conteniendo lactato). El lactato de este último puede metabolizarse a bicarbonato, y podría teóricamente ser útil para tratar la acidosis metabólica de la tríada letal de estos pacientes; pero durante el shock, el metabolismo del lactato está inhibido. Por otro lado, el Ringer lactato[®] ha sido considerado una fuente más fisiológica de cloruro (109 mmol/L) que la solución salina isotónica al 0.9% (150 mmol/L). Algunos estudios⁶⁰ incluso han sugerido la asociación del uso de regímenes de fluidoterapia restrictivos en cloruros con una menor incidencia de insuficiencia renal y de necesidad de reemplazo renal, pero los resultados no han sido concluyentes. Es por esto, que para reducir el riesgo de trastornos metabólicos en la reanimación o reposición volémica, se recomienda que las soluciones salinas equilibradas (Ringer lactato[®] o acetato) sustituyan al salino normal al 0.9% (grado 1B); siempre y cuando no haya traumatismo craneoencefálico.^{29,30}

El principal efecto adverso de la resucitación con cristaloides es la coagulopatía dilucional. Por este motivo, cuando los cristaloides no sean suficientes, cabe valorar el uso de coloides. Los coloides disponibles son los hidroxietilalmidones, las gelatinas y la albúmina humana. Las gelatinas presentan como inconvenientes su bajo peso molecular, su capacidad expansora limitada (70-80%), y su vida media corta (2-3 horas). La albúmina tiene un gran efecto expansor de volumen (albúmina 5%: 100%; albúmina 20%: 200-400%) de inicio rápido y acción mantenida, pero no se recomienda su uso en el contexto del paciente sangrante. El problema que presenta es que no se retiene exclusivamente en el espacio intravascular, pudiendo agravar el edema intersticial y pulmonar; a la vez que puede provocar trastornos en la coagulación y hemostasia al inhibir la función plaquetaria y acentuar el efecto de la antitrombina III, dando lugar a un estado de hipocoagulabilidad. Además, se trata de un hemoderivado con la problemática asociada (alto precio, fuente de suministro limitada, etc). Por lo tanto, las

soluciones que contienen hidroxietilalmidones son las más usadas para la expansión de volumen cuando la infusión única de cristaloides no se considere suficiente. Deben ser utilizadas a las dosis mínimas efectivas y durante el periodo de tiempo más breve posible.

Tras las alertas de seguridad publicadas en 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) confirmó que las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad. Estas soluciones sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides, y respetando todas las contraindicaciones y precauciones de uso.⁶¹⁻⁶⁴

1.3.9 La tromboelastografía (TEG): manejo de la coagulación a la cabecera del paciente

La TEG, descrita hace más de 60 años por Hartner, en Alemania, es la representación gráfica de la formación y destrucción del coágulo sanguíneo, así como de sus características de viscosidad y elasticidad.

La TEG valora las propiedades viscoelásticas de la coagulación durante la formación y lisis del coágulo. Esta técnica representa un avance en el diagnóstico de la coagulopatía ya que permite la toma de decisiones clínicas precozmente a la cabecera del paciente. En menos de 10 minutos se obtienen los resultados gráficamente permitiendo una rápida valoración de la coagulación global y pudiendo reponer los factores de coagulación de los que realmente el paciente es deficitario.^{29,30}

1.4 EL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (CF)

Como ya se ha mencionado previamente, el primer factor de coagulación en alterarse en la CAT es el fibrinógeno (también conocido como factor I de la coagulación). Se trata de una glicoproteína soluble en el plasma de 46 nm y 340 kDa (ver Figura 5), sintetizada en el hígado, con una semivida de 4-5 días y una ratio de recambio catabólico (no patológico) diario del 25%. El fibrinógeno juega un papel clave en el equilibrio hemostático. Está implicado tanto en la fase de agregación plaquetaria como en la formación del coágulo de fibrina y en su estabilización. El resultado final del equilibrio entre la formación del coágulo de fibrina y la fibrinólisis determinará las manifestaciones clínicas: hemorragia, trombosis o equilibrio hemostático. Se considera que la concentración plasmática de fibrinógeno debería situarse en el rango de 2,0 g/L a 4,5 g/L para mantener una correcta hemostasia.^{23-28; 65-74}

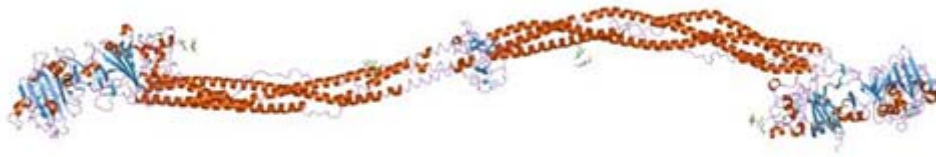


FIGURA 5. Estructura molecular del fibrinógeno humano. Autor: Jawahar Swaminathan, dominio público. https://en.wikipedia.org/wiki/Fibrinogen#/media/File:PDB_1m1j_EBI.jpg (Consultada el 15 de enero de 2017).

Existen tres formas de aportar fibrinógeno: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno (CF). Este último es el que más frecuentemente se utiliza dado que no necesita de refrigeración, no requiere pruebas cruzadas, no produce hemodilución y se puede administrar rápidamente (hasta 6 g en menos de 3 minutos).^{29,30,38,75} El CF se comercializa en forma de polvo para solución inyectable o perfusión, conteniendo por vial, 1 g de fibrinógeno humano, por lo que se comportará igual que el fibrinógeno endógeno. Tiene como indicación aprobada el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado, pero no la hipofibrinogenemia adquirida, como sería el caso de la CAT.³²

Según ficha técnica, el tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la gravedad del trastorno, de la localización y la magnitud de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Debe determinarse el nivel de fibrinógeno (funcional) a fin de calcular la dosis individual; asimismo, la cantidad y la frecuencia de administración deben calcularse para cada paciente a través de la medición periódica del nivel de fibrinógeno en plasma y de la continua supervisión del estado clínico del paciente y de otras terapias sustitutivas aplicadas.³²

En cuanto a la posología, la ficha técnica recomienda para las hipofibrinogenemias congénitas una dosis inicial de 70 mg/kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa, si no se conoce el nivel de fibrinógeno del paciente. Para dosis posteriores, el nivel objetivo (1 g/l) para casos leves (p. ej. epistaxis, hemorragia intramuscular o menorragia) debe mantenerse al menos durante tres días. El nivel objetivo (1,5 g/l) para casos importantes (p. ej. traumatismo craneal o hemorragia intracraneal) debe mantenerse durante siete días. A continuación, en la Figura 6, se adjunta la fórmula propuesta en ficha técnica para el cálculo de la dosis de CF si se conoce el nivel plasmático de fibrinógeno del paciente.³²

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

FIGURA 6. Fórmula propuesta en ficha técnica para el cálculo de la dosis de CF.³²

La dosis de CF debe ser ajustada individualmente para cada paciente ya que existe riesgo de trombosis. Resulta de vital importancia la monitorización estrecha de los niveles de fibrinógeno, además del control estricto para detectar signos o síntomas de trombosis. En pacientes con historial de enfermedad cardiaca coronaria o infarto de miocardio, o en pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, entre otros, deberá sopesarse especialmente el beneficio potencial del tratamiento con CF frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas.³²

Además, al obtenerse el CF de plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos a pesar de todas las medidas preventivas (selección de donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección, inclusión de pasos eficaces para eliminar o inactivar virus durante el proceso de fabricación, etc). Finalmente, como en cualquier otro fármaco, podrían producirse reacciones alérgicas o anafilácticas.³²

A pesar de que el uso del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica es un uso *off-label*, el papel clave del fibrinógeno en la CAT está ampliamente aceptado. Se sabe que niveles de fibrinógeno bajos son un factor pronóstico negativo, y por eso todas las guías clínicas para el manejo de la hemorragia crítica en el paciente traumático contemplan su uso.^{29,30; 33-43}

No obstante, resulta interesante conocer las discrepancias entre las guías clínicas a la hora de establecer cuál es el umbral óptimo para la reposición de fibrinógeno plasmático en el paciente traumático con hemorragia crítica. Como ya se ha expuesto anteriormente, por un lado, las guías clínicas inglesas e irlandesas³⁴⁻³⁷, así como las americanas³⁸ recomiendan la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 1 g/L. Por el otro, el documento Hemomas³³, las *European Trauma Guidelines*³⁹⁻⁴¹, la *European Society of Anaesthesiology*⁴², y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*⁴³ recomiendan mantener unos niveles de fibrinógeno por encima de 1,5-2 g/L. El Documento Sevilla^{29,30} sería el menos restrictivo, recomendando mantener niveles por encima de 2,0 g/L. Asimismo, la evidencia disponible al respecto es débil, basada en estudios observacionales con muestras pequeñas de pacientes y en opiniones de expertos.^{31; 66-81}

1.5 EVIDENCIA PREVIA DISPONIBLE SOBRE EL USO DE CF EN PACIENTES TRAUMÁTICOS CON HEMORRAGIA CRÍTICA

Como ya se ha desarrollado previamente, la teoría apoya el uso del CF en la CAT. Sin embargo, no se dispone de resultados concluyentes obtenidos de ensayos clínicos prospectivos de alta calidad para determinar qué circunstancias son óptimas para su uso y para estudiar su seguridad. A pesar de que la hemorragia crítica asociada al traumatismo es la principal causa de muerte evitable entre los pacientes traumáticos, el uso del CF, hasta el momento, se ha basado principalmente en datos observacionales y en experiencia empírica.

*Farriols et al.*⁶⁶ realizaron un estudio observacional y retrospectivo, en el que incluyeron a 69 pacientes con hipofibrinogenemia adquirida, desde neoplasias hematológicas o insuficiencias hepáticas a cirugías o hemorragias digestivas, incluyendo también a 11 pacientes traumáticos. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración del CF. En las hipofibrinogenemias agudas se pudo establecer una relación entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor supervivencia ($P=0.014$). En el resto de hipofibrinogenemias más crónicas tan sólo se observó una tendencia, sin que ésta llegara a ser significativa. En cuanto a seguridad y tolerabilidad, ningún efecto adverso o reacción tromboembólica fue detectada.

*Weiss et al.*⁷³ realizaron un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo en el que participaron 28 hospitales alemanes y austríacos, y en el que finalmente incluyeron a 223 pacientes, de los cuales 62 eran traumáticos. El principal objetivo también fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración de CF. Mediante regresión logística se pudo asociar una correlación positiva entre niveles plasmáticos de fibrinógeno y supervivencia ($P<0.05$). En cuanto a seguridad, se detectó un 3% de pacientes que presentaron complicaciones tromboembólicas.

*Hayakawa et al.*⁷⁶ llevaron a cabo otro estudio observacional y retrospectivo, en el que incluyeron a 80 pacientes traumáticos, de ellos 35 ya presentaban una CID al llegar a urgencias. Como objetivo principal, estudiar cómo evolucionan los parámetros de coagulación con el paso del tiempo, y estudiar el comportamiento de los pacientes con CID durante la fase aguda de la coagulopatía. Se observa que el fibrinógeno es el primer factor de coagulación en alcanzar valores críticos. También se observa un dramático consumo de plaquetas y del resto de factores de coagulación durante la fase aguda de la CID.

*Deras et al.*⁷⁷ incluyeron durante tres años a 663 pacientes traumáticos en su estudio observacional y retrospectivo para estudiar si la severidad de la coagulopatía al ingreso podía predecir el posterior déficit de fibrinógeno plasmático. Se pudo concluir que la severidad de la coagulopatía al ingreso es un factor de riesgo independiente para el déficit de fibrinógeno plasmático que el paciente va a padecer en las primeras 24 horas ($p<0,001$). En la misma línea, *Stinger et al.*⁷⁸ en un único estudio observacional llevado a cabo con 252 soldados americanos heridos en combate señala la importancia de la terapia sustitutiva con CF en la fase temprana de la CAT.

*Kenji et al.*⁷⁹ evaluaron a 758 pacientes traumáticos que requirieron una trasfusión sanguínea masiva. Finalmente, tan sólo 260 pacientes tuvieron valores de fibrinógeno plasmáticos para poder ser incluidos en el estudio. El principal objetivo de este estudio

observacional y retrospectivo era estudiar los valores de fibrinógeno al ingreso y la supervivencia. De manera similar, *Rourke et al.*⁸⁰ también quisieron relacionar los valores iniciales de fibrinógeno plasmático con la evolución clínica en su estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 517 pacientes traumáticos. Ambos concluyeron que los niveles de fibrinógeno plasmáticos al ingreso son un importante factor independiente de riesgo de mortalidad. Para estudiar el impacto que la administración de CF tiene en la mortalidad, *Schöchel et al.*⁸¹ administraron el CF como primera línea de tratamiento en 131 pacientes traumáticos graves con CAT, observando una disminución de la mortalidad esperada según la escala TRISS (Trauma Injury Severity Score)

Como revisión sistemática, *La Cochrane collaboration*³¹ realizó una búsqueda en la *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; en *MEDLINE* (de 1950 a 9 de Agosto 2013); en *EMBASE* (de 1980 a 9 Agosto 2013); en *International Web of Science* (de 1964 a 9 Agosto 2013); en *CINAHL* (de 1980 a 9 de Agosto 2013); en *LILACS* (de 1982 a 9 de Agosto 2013); y en la *Chinese Biomedical Literature Database* (hasta el 10 de Noviembre de 2011); junto a bases de datos de ensayos clínicos en curso. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan el CF con placebo u otro tratamiento en pacientes sangrantes, excluyendo neonatos y desordenes hereditarios. Se observó que el CF parece disminuir la necesidad transfusional, pero los ensayos clínicos incluidos carecían de potencia para detectar las diferencias en cuanto a mortalidad o beneficio clínico. En general, se concluye que la evidencia que apoya el uso del CF en la hemorragia crítica es débil y heterogénea, y que más investigación al respecto es necesaria. *Ozier et Hunt*⁸² también concluyeron que ensayos clínicos de alta calidad son necesarios para establecer un correcto análisis del beneficio-riesgo de la administración de CF.

En la Tabla 1 se expresa de forma esquemática los principales estudios realizados sobre el uso de CF en pacientes con hemorragia crítica, indicando el objetivo del estudio y las conclusiones principales a las que ha llegado cada uno de los estudios considerados.

TABLA 1 Evidencia del uso del CF en pacientes con hemorragia crítica.

Estudio	Objetivo primario	Conclusión
<i>Farriols et al.</i> ⁶⁶ 69 pacientes con hipofibrinogenemia adquirida fueron incluidos en este estudio observacional y retrospectivo, de los cuales el 62% eran una hipofibrinogenemia por coagulopatía de consumo.	Evaluar la eficacia y seguridad de la administración del CF.	Los parámetros de coagulación mejoraron significativamente (P<0.001) tras una dosis media de 4 gr de CF. Mediante una regresión logística se estableció, entre los pacientes con una deficiencia aguda de fibrinógeno, una relación entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor supervivencia (P=0.014). En el resto de hipofibrinogenemias más crónicas tan sólo se observó una tendencia, sin que ésta llegara a ser significativa. En cuanto a seguridad y tolerabilidad, ningún efecto adverso o reacción tromboembólica fue detectada.

<p>Weiss et al.⁷³ Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo. Participaron 28 hospitales, y finalmente se incluyeron a 223 pacientes, de los cuales 62 eran traumáticos.</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la administración del CF.</p>	<p>Mediante regresión logística se pudo asociar una correlación positiva entre niveles plasmáticos de fibrinógeno y supervivencia ($P<0.05$). En cuanto a seguridad, se detectó un 3% de pacientes que presentaron complicaciones tromboembólicas.</p>
<p>Hayakawa et al.⁷⁶ Estudio observacional y retrospectivo. 80 pacientes traumáticos incluidos.</p>	<p>Estudiar los cambios en los factores de coagulación a lo largo del tiempo, en la fase temprana de la CAT.</p>	<p>El fibrinógeno es el primer factor de coagulación que alcanza niveles críticos en pacientes con CAT. También se observa un claro consumo del resto de los factores de coagulación a lo largo de la fase temprana de la CAT.</p>
<p>Deras et al.⁷⁷ Estudio observacional y retrospectivo, que incluye a 663 pacientes traumáticos.</p>	<p>Estudiar los niveles de fibrinógeno plasmático al ingreso.</p>	<p>La severidad de la coagulopatía al ingreso es un factor independiente predictivo del déficit de fibrinógeno plasmático que presentará el paciente en las primeras 24 horas ($p<0.001$).</p>
<p>Stinger et al.⁷⁸ Estudio observacional y retrospectivo que incluyó a 252 soldados heridos del ejército de los EE.UU.</p>	<p>Determinar si una mayor proporción de fibrinógeno aportado versus CCHH mejoraba la supervivencia.</p>	<p>La pronta administración del CF mejora la tasa de supervivencia.</p>
<p>Kenji et al.⁷⁹ Estudio observacional y retrospectivo. Fueron incluidos 260 pacientes con valores disponibles de los niveles de fibrinógeno al ingreso y que habían requerido una transfusión masiva.</p>	<p>Estudiar los niveles de fibrinógeno al ingreso y la relación con la supervivencia.</p>	<p>Niveles críticos de fibrinógeno ($<100\text{mg/dL}$) fueron el factor independiente predictivo de mortalidad más importante ($p=0.012$).</p>
<p>Rourke et al.⁸⁰ Estudio prospectivo de cohortes. 517 pacientes traumáticos incluidos.</p>	<p>Caracterizar los cambios en los niveles de fibrinógeno en pacientes traumáticos.</p>	<p>Niveles bajos de fibrinógeno al ingreso fueron un factor independiente predictivo de mortalidad a las 24 horas y a los 28 días ($P<0.001$).</p>
<p>Schöchl et al.⁸¹ Estudio observacional y retrospectivo. 131 pacientes traumáticos severos incluidos.</p>	<p>Eficacia del CF cuando es administrado como primera línea de tratamiento guiado por TEG.</p>	<p>La mortalidad observada (24.4%) fue menor que la esperada según la escala teórica TRISS (<i>Trauma Injury Severity Score</i>), que fue del 33.7%, $p=0.032$.</p>
<p>Ozier et Hunt⁸² Revisión sobre los motivos para considerar la terapia sustitutiva con CF en pacientes con hemorragia crítica.</p>		<p>Hacen falta ensayos clínicos de alta calidad para determinar el beneficio-riesgo de la administración del CF.</p>

The Cochrane Collaboration³¹

Búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: the Cochrane Central Register of Controlled Trials; MEDLINE (de 1950 a 9 de agosto 2013); EMBASE (de 1980 a 9 agosto 2013); International Web of Science (de 1964 a 9 agosto 2013); CINAHL (de 1980 a 9 de agosto 2013); LILACS (de 1982 a 9 de agosto 2013); y en la Chinese Biomedical Literature Database (hasta el 10 de Noviembre de 2011); junto a bases de datos de ensayos clínicos en curso. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan el concentrado de fibrinógeno con placebo u otro tratamiento en pacientes sangrantes, excluyendo neonatos y desordenes hereditarios.

Se observó que el CF parece disminuir la necesidad transfusional, pero los ensayos clínicos incluidos carecían de potencia para detectar las diferencias en cuanto a mortalidad o beneficio clínico. Se concluye que la evidencia que apoya el uso del fibrinógeno en la hemorragia crítica es débil y heterogénea, y que más investigación al respecto es necesaria.

Dado que globalmente se observa una relación entre niveles bajos de fibrinógeno plasmático y un mayor riesgo de muerte en los pacientes traumáticos con hemorragia crítica, y que el tratamiento precoz de la coagulopatía es vital para el control de la hemorragia, resulta interesante conocer cuándo es recomendable reponer los niveles de fibrinógeno plasmático y con qué objetivo terapéutico.

Es por este motivo que el principal objetivo de esta tesis es evaluar la influencia de la administración intravenosa del CF en la supervivencia, cuando es utilizado en pacientes traumáticos con hemorragia crítica. En segundo lugar, pretende estudiar cuando la eficacia de la administración del CF es óptima, determinar un objetivo terapéutico para la administración de CF y describir qué otros tratamientos concomitantes recibieron los pacientes de cara a controlar la hemorragia crítica.

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

Evaluar la influencia que la administración del CF tiene en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica.

2.2 Objetivos secundarios:

2.2.1 Evaluar la efectividad de la administración del CF.

2.2.2 Evaluar cuando la efectividad de la administración del CF es óptima.

2.2.3 Determinar un objetivo terapéutico para conseguir con la administración del CF.

2.2.4 Describir qué otros tratamientos recibieron los pacientes traumáticos incluidos en el estudio para controlar la hemorragia crítica.

2.2.5 Realizar una intervención farmacéutica para mejorar el uso del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio analítico, retrospectivo, observacional y multicéntrico llevado a cabo en tres áreas de Traumatología de los Hospitales Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital de Bellvitge y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre los meses de junio de 2012 y junio de 2014. La totalidad de los pacientes adultos traumáticos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio durante este periodo de 24 meses.

El estudio fue favorablemente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de cada hospital (Ver anexo 1). No se contempló la recogida de consentimientos verbales o escritos de los pacientes dada la naturaleza observacional y retrospectiva, y dada la urgencia de la administración del CF.

El estudio se ha realizado en tres hospitales de referencia de tercer nivel para incrementar la validez externa de los resultados y para aumentar el tamaño de la muestra. La coordinación entre los tres hospitales ha sido posible gracias al GEMEH (Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados) de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), que a su vez ha asesorado en el adecuado diseño del estudio.

El estudio se diseñó como analítico, observacional y retrospectivo para estudiar la efectividad real de la administración del CF en la práctica clínica.

3.2 Identificación de pacientes

Los pacientes a estudiar fueron identificados desde los registros de dispensación de medicamentos de cada farmacia ya que habían recibido una prescripción de CF (mediante receta en papel, o bien, mediante el programa de prescripción electrónica).

Una vez la administración de CF era identificada mediante los sistemas de prescripción de cada centro, retrospectivamente se consultaba la historia clínica del paciente. En esta historia clínica electrónica del paciente se consultó tanto los datos demográficos del paciente, el diagnóstico al ingreso, la indicación del CF, o la evolución clínica, como los tratamientos concomitantemente administrados o los resultados de las analíticas. En caso de duda o ambigüedad, se establecía contacto con los clínicos que habían llevado al paciente para aclararla. Habitualmente, al tratarse de un estudio retrospectivo, en el momento de la consulta de datos, el ingreso del paciente ya había finalizado y todos los datos podían ser recogidos. En caso contrario, se hacía el seguimiento del paciente hasta que la totalidad de los datos pudiera ser recogida.

3.3 Criterios de inclusión

Los pacientes para poder ser incluidos en el estudio debían cumplir con todos los siguientes requisitos:

1. Pacientes adultos, mayores de 18 años.
2. Pacientes traumáticos con un diagnóstico de hemorragia crítica. Esta hemorragia crítica podía englobar una hemorragia masiva, una hemorragia grave, una hemorragia intracraneal, o bien, un alto riesgo de hemorragia grave (Ver anexo 2).
3. Administración de CF documentada en la historia clínica.

3.4 Parámetros de evaluación

La historia clínica de cada paciente fue consultada, y los siguientes datos fueron recogidos en una hoja de cálculo de *Microsoft® Excel* (97-2003):

- datos demográficos:**
 - edad,
 - sexo,
 - dosis de CF recibida,
 - indicación del tratamiento,
 - diagnóstico al ingreso,
 - presencia de hemorragia activa,
 - si fueron sometidos a cirugía,
 - tiempo de hospitalización,
 - supervivencia a las 24 horas y a los siete días,
- datos bioquímicos** recogidos antes y después de la administración de CF, y a los tres y siete días:
 - fibrinógeno plasmático,
 - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada,
 - Tiempo de Quick,
 - recuento de plaquetas,
 - hemoglobina,
 - hematocrito,
- administración concomitante de otros productos hemoderivados.**

3.5 Evaluación de la efectividad de la administración de CF

Para la evaluación de la efectividad de la administración del CF se estudiaron los siguientes parámetros:

- los cambios en los parámetros bioquímicos (TTPA, Tiempo de Quick, recuento de plaquetas, hemoglobina, hematocrito) antes y después de la administración del CF,
- el incremento medio en los niveles de fibrinógeno plasmático después de la administración de una dosis media de CF,
- la recuperación biológica media del fibrinógeno plasmático,
- la relación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la supervivencia a las 24 h y a los siete días.

3.6 Técnica para el análisis del fibrinógeno plasmático

Inicialmente, se utiliza la técnica de fibrinógeno derivado, la cual es una estimación del fibrinógeno funcional en plasma cuya concentración se obtiene a partir del tiempo de protrombina, un parámetro de hemostasia básica.

Cuando el valor de fibrinógeno medido por el método del fibrinógeno derivado es inferior a 2 g/L, se efectúa de forma automática una determinación más precisa para medir el fibrinógeno funcional en plasma conocida como fibrinógeno Clauss. Ésta consiste en añadir trombina diluida al plasma de modo que se genera fibrina y se mide el tiempo invertido en la formación del coágulo. El fibrinógeno Clauss es una determinación directa y precisa de la cantidad de fibrinógeno en plasma, a diferencia del fibrinógeno derivado, que consiste en una estimación.

Para la cuantificación de la concentración de fibrinógeno por ambos métodos se utiliza un coagulómetro óptico, fabricado por *Instrumentation Laboratory* (IL WERFEN) y modelo ACL TOP700 LAS.

3.7 Análisis estadístico

Para fines descriptivos los datos son expuestos como frecuencias, medias y desviaciones estándares; o como medianas o rangos intercuartiles según la naturaleza de la variable. Como normal general, un test de t de Student pareado ha sido utilizado para comparar medias (el test de U Mann-Whitney cuando ha sido necesario). El test de chi-cuadrado (test de Fisher cuando ha sido necesario) ha sido utilizado para comparar proporciones.

El test de t de Student para datos pareados ha sido utilizado para evaluar las diferencias entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno previos y posteriores a la administración del CF. Para evaluar la asociación entre los niveles de fibrinógeno plasmáticos y la supervivencia se ha utilizado una regresión logística.

El análisis estadístico ha sido llevado a cabo mediante la versión 15.0 del software SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Para la comparación de variables individuales, el efecto del tratamiento ha sido considerado significativo si el valor de p es igual o inferior a 0,05.

4.RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

140 pacientes traumáticos a los que se les había prescrito CF fueron inicialmente incluidos. Tan sólo 123 de ellos cumplían con un diagnóstico de hemorragia crítica y con la confirmación de la administración de CF.

La edad media de los pacientes fue 53 años (rango de 18-88 años), siendo el 65% hombres. Los diagnósticos que más frecuentemente conllevaron el riesgo de padecer una hemorragia crítica fueron politraumatismo (48,10%), sepsis (18,99%), quemaduras severas (7,59%) y traumatismo craneoencefálico (6,67%). Globalmente, el 76% de los pacientes requirió cirugía y el 88% sufrió una hemorragia activa. El tiempo medio de hospitalización fue de 38 días (rango de 0-180 días). El 80,49% de los pacientes seguía vivo a las 24 horas (es decir, la mortalidad a las 24 horas era del 19,51%); y el 69,11% sobrevivió a los 7 primeros días de ingreso (la mortalidad a los 7 días era del 30,89%).

Inicialmente, los pacientes tenían un nivel medio de fibrinógeno plasmático de 1,49 g/L (SD 1,05 g/L), éste creció de media hasta 2,29 g/L (SD 1,05 g/L) tras una dosis media de CF de 2,87 g. (SD 1,69 g). Esto representa un incremento absoluto medio de 0,80 g/L (SD 1,10 g/L). La recuperación biológica media fue del 105,96%.

4.2 EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL CF SEGÚN LOS NIVELES PLASMÁTICOS INICIALES DE FIBRINÓGENO

Para la valoración de la efectividad de la administración del CF se analiza la dosis media de CF, el incremento medio de los niveles de fb plasmático tras la administración del CF y la recuperación biológica del fb. Se comparan los resultados entre los diferentes grupos según sus niveles plasmáticos iniciales de fibrinógeno.

En las tablas 2.1 y 2.2 los pacientes están estratificados según los niveles iniciales de fibrinógeno plasmático. La efectividad de la administración de CF es máxima en los pacientes con niveles inferiores a 1 g/L. Éstos recibieron una dosis media de CF de 3,03 g que produjo un aumento medio en los niveles de fb plasmático de 1,13 g/L. La recuperación biológica media del fb fue de 147,99%. Cuando el CF fue administrado en pacientes con niveles iniciales de fb plasmático entre 1 g/L y 1,5 g/L, la recuperación biológica descendió a 104,34%. La dosis media de CF recibida por estos pacientes fue de 3,94 g, y el incremento medio fue de 0,97 g.

En los pacientes con niveles plasmáticos entre 1,5 g/L y 2 g/L la recuperación biológica del fibrinógeno descendió al 66,92%. La dosis media de CF que recibieron fue de 2,33 g y esta hizo aumentar los niveles de fb plasmático una media de 0,45 g/L.

Los pacientes con niveles plasmáticos superiores a 2 g/L son los que presentan peores resultados en cuanto a efectividad de la administración de CF. Éstos recibieron una dosis media de CF de 2,17 g, produciendo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 0,44 g. La recuperación biológica del fibrinógeno fue del 63,39%.

Tanto en la tabla 2.1 como en la 2.2 se observa como la recuperación biológica del fibrinógeno es superior al 100% cuando los niveles de fb plasmático de los pacientes se encuentran por debajo de 1,5 g/L. Cuando el CF se administra con valores de fb plasmático por encima de 1,5 g/L la recuperación biológica baja por debajo del 100%. También se establece una correlación entre mayores dosis administradas de CF con un mayor incremento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Esta mayor dosis de CF se asocia con niveles iniciales de fibrinógeno más bajos, donde se intensifica la terapia de reposición.

TABLA 2.1 Efectividad de la administración de CF: análisis por intervalos de niveles plasmáticos.

	Incremento medio en los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
<1 g/L	1,13	3,03	147,99
1 - 1,5 g/L	0,97	3,94	104,34
1,5 - 2 g/L	0,45	2,33	66,92
>2 g/L	0,44	2,17	63,39

TABLA 2.2 Efectividad de la administración de CF: análisis por intervalos de niveles plasmáticos.

FG_C		Diferencia Fg	Dosis Fg (g)	Recuperacion
<1	Media	1,1263	3,0294	147,9856
	N	30	34	30
	Desv. típ.	,67166	1,50726	176,56893
1><1.5	Media	,9719	3,9375	104,3426
	N	16	16	14
	Desv. típ.	,64101	2,14379	113,40271
>1.5<2	Media	,4508	2,3333	66,9232
	N	12	12	11
	Desv. típ.	,67461	1,30268	113,54699
>2	Media	,4413	2,1739	63,3918
	N	23	23	19
	Desv. típ.	1,52334	1,19286	277,05794
Total	Media	,8012	2,8706	105,9590
	N	81	85	74
	Desv. típ.	1,02099	1,64598	191,82417

En las tablas 3.1-3.3, 4.1-4.3, y 5.1-5.3 se comparan los valores de dosis media de CF, el incremento medio de fb plasmático y la recuperación biológica entre poblaciones. Se establece una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al incremento medio de fb plasmático al comparar las poblaciones < o > de 1 g/L, < o > de 1,5 g/L y < o > de 2 g/L. La diferencia en cuanto a la dosis media de CF administrada es solo estadísticamente significativa entre las poblaciones < o > de 1,5 g/L y < o > de 2 g/L. La diferencia entre poblaciones en cuanto a la recuperación biológica no resulta en ningún caso estadísticamente significativa. Globalmente, se observa que con niveles más bajos de fb plasmático se utilizan dosis de CF mayores, resultando mayores incrementos en los valores de fb plasmático. Por otro lado, con niveles de fb plasmático más bajos se obtienen mejores resultados en cuanto a la recuperación biológica del fb. Es decir, la administración de CF rinde más.

En las tablas 3.1-3.3 se comparan específicamente las poblaciones con niveles por encima y por debajo de 1 g/L. Los pacientes con niveles de fb plasmático por debajo de 1 g/L recibieron una dosis media de CF de 3,03 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 1,13 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 147,99%. Los pacientes con niveles de fb plasmático por encima de 1 g/L, recibieron una dosis media de CF de 2,76 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 0,61 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 77,30%. Al comparar ambas poblaciones, se observa una diferencia estadísticamente significativa en el incremento medio de los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (P=0,027). Sin embargo, no se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar las dosis medias de CF y la recuperación biológica (P>0,05).

TABLA 3.1 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1 g/L.

	Incremento medio en los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
>1 g/L	0,61	2,76	77,30
<1 g/L	1,13	3,03	147,99
Significación	0,027	P>0,05	P>0,05

TABLA 3.2 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1 g/L.

FG_1		Diferencia Fg	Dosis Fg (g)	Recuperacion
>1	Media	,6100	2,7647	77,3044
	N	51	51	44
	Desv. típ.	1,14259	1,73883	198,41871
<=1	Media	1,1263	3,0294	147,9856
	N	30	34	30
	Desv. típ.	,67166	1,50726	176,56893
Total	Media	,8012	2,8706	105,9590
	N	81	85	74
	Desv. típ.	1,02099	1,64598	191,82417

TABLA 3.3 Tabla de ANOVA para comparar las poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1 g/L.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Diferencia Fg * FG_1	Inter-grupos	(Combinadas)	5,036	1	5,036	5,077	,027
	Intra-grupos		78,358	79	,992		
	Total		83,394	80			
Dosis Fg (g) * FG_1	Inter-grupos	(Combinadas)	1,429	1	1,429	,525	,471
	Intra-grupos		226,147	83	2,725		
	Total		227,576	84			
Recuperacion * FG_1	Inter-grupos	(Combinadas)	89114,879	1	89114,879	2,471	,120
	Intra-grupos		2597030,374	72	36069,866		
	Total		2686145,253	73			

En las tablas 4.1-4.3 se comparan específicamente las poblaciones con niveles por encima y por debajo de 1,5 g/L. Los pacientes con niveles de fb plasmático por debajo de 1,5 g/L recibieron una dosis media de CF de 3,32 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 1,07 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 134,10%. Los pacientes con niveles de fb plasmático por encima de 1,5 g/L, recibieron una dosis media de CF de 2,23 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 0,44 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 64,69%. Se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar el incremento medio de los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (P=0,005) y al comparar la dosis media de CF utilizada (P=0,002). Sin embargo, no se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar la recuperación biológica (P>0,05).

TABLA 4.1 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1,5 g/L.

	Incremento medio en los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
>1,5 g/L	0,44	2,23	64,69
<1,5 g/L	1,07	3,32	134,10
Significación	0,005	0,002	P>0,05

TABLA 4.2 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1,5 g/L.

FG_15	Diferencia Fg	Dosis Fg (g)	Recuperacion
>1.5	Media	,4446	2,2286
	N	35	30
	Desv. típ.	1,28406	1,21476
<=1.5	Media	1,0726	3,3200
	N	46	50
	Desv. típ.	,65820	1,76635
Total	Media	,8012	2,8706
	N	81	85
	Desv. típ.	1,02099	1,64598

TABLA 4.3 Tabla de ANOVA para comparar las poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 1,5 g/L.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Diferencia Fg * FG_15	Inter-grupos (Combinadas)	7,840	1	7,840	8,197	,005
	Intra-grupos	75,554	79	,956		
	Total	83,394	80			
Dosis Fg (g) * FG_15	Inter-grupos (Combinadas)	24,525	1	24,525	10,025	,002
	Intra-grupos	203,051	83	2,446		
	Total	227,576	84			
Recuperacion * FG_15	Inter-grupos (Combinadas)	85944,613	1	85944,613	2,380	,127
	Intra-grupos	260020,640	72	36113,898		
	Total	2686145,253	73			

En las tablas 5.1-5.3 se comparan específicamente las poblaciones con niveles por encima y por debajo de 2 g/L. Los pacientes con niveles de fb plasmático por debajo de 2 g/L recibieron una dosis media de CF de 3,13 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 0,94 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 120,66%. Los pacientes con niveles de fb plasmático por encima de 2 g/L, recibieron una dosis media de CF de 2,17 g, que produjo un incremento medio en los niveles de fb plasmático de 0,44 g/L. Esto representa una recuperación biológica del 63,39%. Se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar el incremento medio de los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (P=0,045) y al comparar la dosis media de CF utilizada (P=0,017). Sin embargo, no se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar la recuperación biológica (P>0,05).

TABLA 5.1 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 2 g/L.

	Incremento medio en los niveles de fb plasmático tras la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
>2 g/L	0,44	2,17	63,39
<2 g/L	0,94	3,13	120,66
Significación	0,045	0,017	P>0,05

TABLA 5.2 Efectividad: comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 2 g/L.

FG_2		Diferencia Fg	Dosis Fg (g)	Recuperacion
>2	Media	,4413	2,1739	63,3918
	N	23	23	19
	Desv. típ.	1,52334	1,19286	277,05794
<=2	Media	,9440	3,1290	120,6640
	N	58	62	55
	Desv. típ.	,70313	1,72241	152,63882
Total	Media	,8012	2,8706	105,9590
	N	81	85	74
	Desv. típ.	1,02099	1,64598	191,82417

TABLA 5.3 Tabla de ANOVA para comparar las poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno previo < o > a 2 g/L.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Diferencia Fg * FG_2	Inter-grupos	(Combinadas)	4,161	1	4,161	4,149	,045
	Intra-grupos		79,233	79	1,003		
	Total		83,394	80			
Dosis Fg (g) * FG_2	Inter-grupos	(Combinadas)	15,304	1	15,304	5,984	,017
	Intra-grupos		212,272	83	2,557		
	Total		227,576	84			
Recuperacion * FG_2	Inter-grupos	(Combinadas)	46320,464	1	46320,464	1,263	,265
	Intra-grupos		2639824,789	72	36664,233		
	Total		2686145,253	73			

4.3 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES HEMATOLÓGICOS EN LA SUPERVIVENCIA

Los cambios en los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA) tras la administración del CF se expresan en la tabla 6. La media de los valores indicativos de recuperación de la volemia, como son la hemoglobina y el hematocrito no llegan a recuperarse ni después de la administración del CF, ni a los 3 días. Inicialmente, antes de la administración del CF tenían un valor medio de 9,79 g/dL y 29,23%, correspondientemente. A los 3 días, los valores eran de 9,73 g/dL y 28,76%. Este ligero empeoramiento puede ser explicado por la hemodilución producida por toda la fluidoterapia administrada.

Sin embargo, los valores indicativos del estado medio de coagulación de los pacientes sí que logran estabilizarse globalmente a los 7 días. Inicialmente, el valor del Tiempo de Quick es del 57,55% antes de la administración del CF, y a los 7 días es del 85,17%. El valor del TTPA logra valores fisiológicos a los 3 días, corrigiéndose del valor de 50,44 s a 34,65 s a los 3 días, y a 32,36 s a los 7 días. El recuento medio de plaquetas se mantiene dentro del rango fisiológico en todo momento (Tabla 6).

TABLA 6 Cambios en los parámetros analíticos medios tras la administración de CF.

	Valores de referencia	Antes	Después	A los 3 días	A los 7 días
Hemoglobina (g/dL)	12-18	9,79	10,06	9,73	-
Hematocrito (%)	36-52	29,23	29,44	28,76	-
Plaquetas 1,49(x10 ⁹ plaquetas/L)	140-400	218,5	171,64	145,63	-
Tiempo de Quick (%)	80-120%	57,55	66,72	78,73	85,17
TTPA (s)	20-40	50,44	42,98	34,65	32,36
Fibrinógeno (g/L)	2-4,5	1,49	2,29	-	-

En las tablas 7.1, 7.2, 8.1 y 8.2 se estudia la influencia de los parámetros hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA previos a la administración del CF con la supervivencia a las 24 horas (tablas 7.1 y 7.2) y a los 7 días (tablas 8.1 y 8.2), comparando las medias entre los que sobreviven y mueren.

En las tablas 7.1 y 7.2 se observa que los pacientes que mueren a las 24 horas presentan unos resultados de hemoglobina media de 10,06 g/dL y de hematocrito del 30,25%, frente a unos resultados de hemoglobina media de 9,74 g/dL y de hematocrito del 29,03% de los pacientes que sobreviven a las 24 horas, sin llegar a presentarse en ninguno de los dos casos diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los valores del tiempo de Quick (46,57% en los pacientes que mueren a las 24 horas y 62,07% en los pacientes que sobreviven a las 24 horas) y de TTPA (67,64 s en los pacientes que mueren a las 24 horas y 45,18 s en los pacientes que sobreviven a las 24 horas), sí se observan diferencias estadísticamente significativas, lo que refleja una mayor influencia de los valores de TQ y TTPA en la probabilidad de supervivencia a las 24 horas.

TABLA 7.1 Estudio de la asociación de los parámetros hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA antes de la administración del CF con la supervivencia a las 24 horas.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a las 24 horas	9,74	29,03	62,07	45,18
Pacientes que mueren a las 24 horas	10,06	30,25	46,57	67,64
Significación	P>0,05	P>0,05	0,031	0,035

TABLA 7.2 Tabla de Anova para estudiar la asociación de los parámetros hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA antes de la administración del CF con la supervivencia a las 24 horas.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Hb_A * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	,880	1	,880	,193	,662
	Intra-grupos		282,630	62	4,559		
	Total		283,510	63			
HCT_A * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	12,389	1	12,389	,296	,589
	Intra-grupos		2513,223	60	41,887		
	Total		2525,612	61			
TQ_P_A * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	2725,487	1	2725,487	4,867	,031
	Intra-grupos		40317,162	72	559,961		
	Total		43042,649	73			
TTPA_A * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	5479,603	1	5479,603	4,592	,035
	Intra-grupos		91888,754	77	1193,360		
	Total		97368,358	78			

En las tablas 8.1 y 8.2 se observa que los pacientes que mueren a los 7 días presentan unos resultados de hemoglobina media de 10,06 g/dL y de hematocrito del 30,04%, frente a unos resultados de hemoglobina media de 9,71 g/dL y de hematocrito del 29,00% de los pacientes que sobreviven a los 7 primeros días, sin llegar a presentarse en ninguno de los dos casos diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los valores del tiempo de Quick (44,44% en los pacientes que mueren a los 7 días y 63,86% en los pacientes que sobreviven) y de TTPA (69,57 s en los pacientes que mueren a los 7 días y 42,76 s en los pacientes que sobreviven), sí se observan diferencias estadísticamente significativas, lo que refuerza la influencia de los valores de TQ y TTPA en la probabilidad de supervivencia, tanto a las 24 horas (tablas 7.1 y 7.2) como a los 7 días (tablas 8.1 y 8.2).

TABLA 8.1 Estudio de la asociación de los parámetros hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA antes de la administración del CF con la supervivencia a los 7 días.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a los 7 días	9,71	29,00	63,86	42,76
Pacientes que mueren a los 7 días	10,06	30,04	44,44	69,57
Significación	P>0,05	P>0,05	0,003	0,004

TABLA 8.2 Tabla de Anova para estudiar la asociación de los parámetros hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA antes de la administración del CF con la supervivencia a los 7 días.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Hb_A * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	1,373	1	1,373	,302	,585
	Intra-grupos		282,137	62	4,551		
	Total		283,510	63			
HCT_A * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	11,720	1	11,720	,280	,599
	Intra-grupos		2513,891	60	41,898		
	Total		2525,612	61			
TQ_P_A * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	5133,347	1	5133,347	9,750	,003
	Intra-grupos		37909,302	72	526,518		
	Total		43042,649	73			
TTPA_A * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	9990,214	1	9990,214	8,804	,004
	Intra-grupos		87378,144	77	1134,781		
	Total		97368,358	78			

Por tanto, se establece una relación estadísticamente significativa entre Tiempos de Quick inferiores al 80% y TTPAs prolongados con un mayor riesgo de muerte tanto a las 24 horas como a los 7 días. Sin embargo, no se establece una relación estadísticamente significativa entre el valor de hemoglobina o de hematocrito previo a la administración del CF con la supervivencia a las 24 horas ni a los 7 días.

A continuación, se comparan las medias de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF entre los que sobreviven a las primeras 24 horas, y los que mueren, y se estudia su asociación con la supervivencia a las 24 horas (Tablas 9.1 y 9.2). De igual manera, se comparan las medias de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF entre los que sobreviven a los primeros 7 días, y los que mueren, y se estudia su asociación con la supervivencia a los 7 días (Tablas 10.1 y 10.2).

Se observa que sólo el valor de TTPA (posterior a la administración de CF) está significativamente relacionado con la supervivencia a las 24 horas.

En las tablas 9.1 y 9.2 se observa que los pacientes que mueren a las 24 horas presentan unos resultados, posteriores a la administración de CF, de hemoglobina media de 11,00 g/dL y de hematocrito del 32,98%, frente a unos resultados de hemoglobina media de 9,99 g/dL y de hematocrito del 29,17% de los pacientes que sobreviven a las 24 horas, sin llegar a presentarse en ninguno de los dos casos diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los valores del tiempo de Quick posteriores a la administración de CF (62,80% en los pacientes que mueren a las 24 horas y 69,29% en los pacientes que sobreviven a las 24 horas) y de TTPA (62,20 s en los pacientes que mueren a las 24 horas y 38,10 s en los pacientes que sobreviven a las 24 horas), sólo se observan diferencias estadísticamente significativas al estudiar los valores de TTPA medios después de la administración de CF y la probabilidad de supervivencia a las 24 horas.

Tabla 9.1 Estudio de la asociación de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF y la supervivencia a las 24 horas.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a las 24h	9,99	29,17	69,29	38,10
Pacientes que mueren a las 24h	11,00	32,98	62,80	62,20
Significación	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0,010

Tabla 9.2 Tabla de Anova para el estudio de la asociación de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF y la supervivencia a las 24 horas.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Hb_D * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	3,776	1	3,776	1,199	,278
	Intra-grupos		173,177	55	3,149		
	Total		176,953	56			
HCT_D * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	53,747	1	53,747	1,637	,206
	Intra-grupos		1806,031	55	32,837		
	Total		1859,777	56			
TQ_P_D * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	359,603	1	359,603	,873	,353
	Intra-grupos		27171,617	66	411,691		
	Total		27531,221	67			
TTPA_D * Sup_1	Inter-grupos	(Combinadas)	5000,616	1	5000,616	6,990	,010
	Intra-grupos		50077,643	70	715,395		
	Total		55078,259	71			

En las tablas 10.1 y 10.2 se observa que los pacientes que mueren a los 7 días presentan unos resultados, posteriores a la administración de CF, de hemoglobina media de 10,74 g/dL y de hematocrito del 31,99%, frente a unos resultados de hemoglobina media de 9,97 g/dL y de hematocrito del 29,08% de los pacientes que sobreviven, sin llegar a presentarse en ninguno de los dos casos diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los valores del tiempo de Quick posteriores a la administración de CF (60,53% en los pacientes que mueren a los 7 días y 70,55% en los pacientes que sobreviven) y de TTPA (66,30 s en los pacientes que mueren a los 7 días y 34,91 s en los pacientes que sobreviven), tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas al estudiar los valores de TQ y TTPA medios después de la administración de CF y la probabilidad de supervivencia a los 7 días.

TABLA 10.1 Estudio de la asociación de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF y la supervivencia a los 7 días.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a los 7 días	9,97	29,08	70,55	34,91
Pacientes que mueren a los 7 días	10,74	31,99	60,53	66,30
Significación	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0,000

TABLA 10.2 Tabla de Anova para el Estudio de la asociación de los valores de hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA posteriores a la administración de CF y la supervivencia a los 7 días.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Hb_D * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	3,687	1	3,687	1,170	,284
	Intra-grupos		173,266	55	3,150		
	Total		176,953	56			
HCT_D * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	51,701	1	51,701	1,573	,215
	Intra-grupos		1808,076	55	32,874		
	Total		1859,777	56			
TQ_P_D * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	1172,355	1	1172,355	2,935	,091
	Intra-grupos		26358,865	66	399,377		
	Total		27531,221	67			
TTPA_D * Sup_7	Inter-grupos	(Combinadas)	11701,473	1	11701,473	18,883	,000
	Intra-grupos		43376,786	70	619,668		
	Total		55078,259	71			

4.4 ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINÓGENO Y LA SUPERVIVENCIA

Si se comparan los niveles de fibrinógeno plasmáticos previos a la administración de CF de los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 h con aquellos que murieron, se observa una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,018$). Los pacientes que sobrevivieron presentaron unos valores iniciales de fb plasmático de 1,59 g/L, mientras que los que murieron presentaron unos niveles iniciales de 1,09 g/L. La comparación de los valores iniciales de fb plasmático y la tabla de Anova quedan expuestos en las tablas 11.1 y 11.2.

TABLA 11.1 Comparación de los valores de fb plasmático entre los que sobrevivieron y murieron en las primeras 24 horas.

FG_A

Sup_1	Media	N	Desv. típ.
,00	1,5865	99	,95654
1,00	1,0896	24	,70202
Total	1,4895	123	,93112

TABLA 11.2 Tabla de Anova para estudiar la relación entre niveles de fb iniciales y la probabilidad de supervivencia a las 24 horas.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FG_A *	Inter-grupos	(Combinadas)	4,769	1	4,769	5,714	,018
Sup_1	Intra-grupos		101,002	121	,835		
	Total		105,771	122			

A su vez, si se comparan los niveles de fibrinógeno plasmático iniciales entre los pacientes que sobrevivieron a los 7 días con los que murieron, la diferencia también es estadísticamente significativa ($P=0,003$). Los que sobrevivieron a los 7 días presentaron unos niveles iniciales de 1,65 g/L, mientras que los niveles medios iniciales de los que murieron fueron de 1,13 g/L. La comparación de los valores iniciales de fb plasmático y la tabla de Anova quedan expuestos en las tablas 12.1 y 12.2.

TABLA 12.1 Comparación de los valores de fb plasmático entre los que sobrevivieron y murieron en los primeros 7 días.

FG_A

Sup_7	Media	N	Desv. típ.
,00	1,6524	85	1,00675
1,00	1,1253	38	,60038
Total	1,4895	123	,93112

TABLA 12.2 Tabla de Anova para estudiar la relación entre niveles de fb iniciales y la probabilidad de supervivencia a los primeros 7 días.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FG_A *	Inter-grupos	(Combinadas)	7,296	1	7,296	8,964	,003
Sup_7	Intra-grupos		98,475	121	,814		
	Total		105,771	122			

Se trata de unos resultados en concordancia con los estudios observacionales y retrospectivos publicados previamente en los que se establecía una relación estadísticamente significativa entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor probabilidad de supervivencia⁶⁶, o en los que se concluía que niveles bajos de fibrinógeno al ingreso fueron un factor independiente predictivo de mortalidad.^{79,80}

Por tanto, resulta de gran interés determinar cuál es el umbral óptimo para la administración del CF, y qué objetivo terapéutico debe tener su administración.

4.5 ESTUDIO DEL UMBRAL ÓPTIMO PARA LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON CF

Con la intención de determinar cuál es el umbral recomendable para la administración del CF en pacientes traumáticos, en las Tablas 13.1 – 13.7 se comparan los niveles iniciales de fibrinógeno plasmático entre grupos y la probabilidad de supervivencia a las 24 horas y a los 7 días.

Cuando en la Tabla 13.1 se hace referencia a la fuerza asociativa, ésta simboliza cómo de fuerte es la relación de causalidad entre tener unos niveles determinados de fb plasmático y la probabilidad de supervivencia a las 24 horas o a los 7 días. Destacado en verde se puede ver como tener unos niveles plasmáticos de fb por debajo o por encima de 1,5 g/L marca una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,047$) en cuanto a la probabilidad de supervivencia a los 7 días. De igual manera, tener unos niveles plasmáticos de fb por debajo o por encima de 1 g/L marca una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,002$) en cuanto a la probabilidad de supervivencia a las 24 horas. Por tanto, estos resultados apuntan a la importancia de la terapia sustitutiva con CF en pacientes con niveles de fb por debajo de 1,5 g/L; pero no en pacientes con niveles por encima.

Si además se añade que la recuperación biológica desciende por debajo del 100% cuando el CF se administra con niveles iniciales de fibrinógeno plasmático por encima de 1,5 g/L (Tabla 2.1), estos resultados apuntan a la importancia de la terapia sustitutiva con CF sólo en pacientes con niveles de fb por debajo de 1,5 g/L.

Por tanto, el límite para la óptima administración del CF en el presente estudio se sitúa en 1,5 g/L, en línea con el documento Hemomas³³, las *European Trauma Guidelines*³⁹⁻⁴¹, la *European Society of Anaesthesiology*⁴² y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*⁴³.

TABLA 13.1 Significación estadística entre grupos según los niveles plasmáticos de fibrinógeno iniciales y la supervivencia a las 24 horas y a los 7 días.

Grupos comparados según niveles de fibrinógeno plasmático previos	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a las 24h	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a los 7 días
< o > 2 g/L	$P>0,05$	$P>0,05$
< o > 1,5 g/L	$P>0,05$	$P=0,047$
< o > 1g/L	$P=0,002$	$P>0,05$

En la Tabla 13.2 puede observarse que la diferencia en mortalidad a las 24 horas entre poblaciones con niveles de fb plasmático > o < de 2 g/L es de 17,24% *versus* 20,21% (P>0,05); y a los 7 días, es de 17,24% *versus* 35,11% (P>0,05). En la Tabla 13.3 se observa como la diferencia entre dichas poblaciones no es estadísticamente significativa ni a las 24 horas ni a los 7 días.

TABLA 13.2 Comparativa de las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 2 g/L.

FG_2		Sup_1	Sup_7
>2	Media	,1724	,1724
	N	29	29
	Desv. típ.	,38443	,38443
<=2	Media	,2021	,3511
	N	94	94
	Desv. típ.	,40374	,47986
Total	Media	,1951	,3089
	N	123	123
	Desv. típ.	,39792	,46395

TABLA 13.3 Tabla de Anova para comparar las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 2 g/L.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sup_1 * FG_2	Inter-grupos (Combinadas)		,020	1	,020	,123	,727
	Intra-grupos		19,298	121	,159		
	Total		19,317	122			
Sup_7 * FG_2	Inter-grupos (Combinadas)		,707	1	,707	3,349	,070
	Intra-grupos		25,553	121	,211		
	Total		26,260	122			

En la Tabla 13.4 puede observarse como la diferencia en mortalidad a las 24 horas entre poblaciones con niveles plasmáticos de fb > o < de 1,5 g/L es de 15,56% versus 21,79% (P>0,05); y a los 7 días, es de 20,00% versus 37,18% (P=0,047). En la Tabla 13.5, al comparar las poblaciones en función de si sus niveles plasmáticos de fb están por encima o por debajo de 1,5 g/L puede observarse que la diferencia tan sólo resulta estadísticamente significativa a los 7 días (P=0,047).

TABLA 13.4 Comparativa de las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 1,5 g/L.

FG_15		Sup_1	Sup_7
>1.5	Media	,1556	,2000
	N	45	45
	Desv. típ.	,36653	,40452
<=1.5	Media	,2179	,3718
	N	78	78
	Desv. típ.	,41552	,48641
Total	Media	,1951	,3089
	N	123	123
	Desv. típ.	,39792	,46395

TABLA 13.5 Tabla de Anova para comparar las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 1,5 g/L.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sup_1 * FG_15	Inter-grupos	(Combinadas)	,111	1	,111	,700	,404
	Intra-grupos		19,206	121	,159		
	Total		19,317	122			
Sup_7 * FG_15	Inter-grupos	(Combinadas)	,842	1	,842	4,009	,047
	Intra-grupos		25,418	121	,210		
	Total		26,260	122			

Entre los resultados, destacan las tablas 13.6 y 13.7, donde los pacientes con valores iniciales de fibrinógeno plasmático inferiores a 1 g/L, a las 24 horas, mueren más que el triple que los que tienen valores superiores a 1 g/L (33,33% versus 10,67%, P=0,002). En consecuencia, se confirma que tener valores plasmáticos de fibrinógeno por debajo de 1 g/L es un claro factor pronóstico negativo de muerte a las 24 horas.

En cambio, en la tabla 13.7 se observa el hecho que tener niveles inferiores o superiores a 1 g/L no marca una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad a los 7 días (39,58% vs 25,33%, P>0,05).

TABLA 13.6 Comparativa de las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 1,0 g/L.

FG_1		Sup_1	Sup_7
>1	Media	,1067	,2533
	N	75	75
	Desv. típ.	,31077	,43785
<=1	Media	,3333	,3958
	N	48	48
	Desv. típ.	,47639	,49420
Total	Media	,1951	,3089
	N	123	123
	Desv. típ.	,39792	,46395

TABLA 13.7 Tabla de Anova para comparar las supervivencias pasadas 24 horas y a los 7 días entre poblaciones < o > a los 1,5 g/L.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sup_1 * FG_1	Inter-grupos	(Combinadas)	1,504	1	1,504	10,214	,002
	Intra-grupos)	17,813	121	,147		
	Total		19,317	122			
Sup_7 * FG_1	Inter-grupos	(Combinadas)	,594	1	,594	2,802	,097
	Intra-grupos)	25,666	121	,212		
	Total		26,260	122			

4.6 ESTUDIO DEL OBJETIVO TERAPÉUTICO DE LA ADMINISTRACIÓN DE CF

Mediante regresión logística, se ha observado que niveles de fibrinógeno plasmáticos más altos tras la administración de CF están significativamente asociados con una mayor probabilidad de supervivencia a los 7 días ($P=0,010$, ver tabla 14).

TABLA 14 Resultados regresión logística.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	FG_D	-,728	,284	6,565	1	,010	,483
	Constante	,431	,598	,520	1	,471	1,539

En la misma línea, si se comparan los niveles de fibrinógeno plasmático tras la administración de CF entre los pacientes que sobrevivieron a los 7 días, con aquellos que murieron, se observa una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,008$). Los que sobrevivieron presentaron unos niveles posteriores de 2,42 g/L, mientras que los niveles medios de fb plasmático posteriores a la administración de CF de los que murieron fueron de 1,84 g/L; ver Tablas 15.1 y 15.2).

TABLA 15.1 Comparación de los niveles de fb plasmáticos posteriores a la administración de CF entre los pacientes que sobreviven y mueren a los 7 días.

FG_D

Sup_7	Media	N	Desv. típ.
,00	2,4240	84	,96361
1,00	1,8371	28	1,08518
Total	2,2773	112	1,02271

TABLA 15.2 Tabla de ANOVA para comparar los niveles de fb plasmáticos posteriores a la administración de CF entre los pacientes que sobreviven y mueren a los 7 días.

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FG_D *	Inter-grupos	(Combinadas)	7,234	1	7,234	7,309	,008
Sup_7	Intra-grupos		108,865	110	,990		
	Total		116,098	111			

Esta vez, con la intención de determinar cuál es el objetivo terapéutico recomendable para la administración del CF en pacientes traumáticos se comparan los niveles de fibrinógeno plasmático conseguidos con la administración del CF y la mortalidad a los 7 días (Tablas 16.1-16.6). Concretamente, la tabla 16.1 es una tabla resumen de las tablas 16.2-16.6. En la tabla 16.1 se puede observar la diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad a los 7 días al comparar las poblaciones con niveles posteriores a la administración de CF de fb plasmático inferiores y superiores a 1,5 g/L (50% vs 17%, P=0,001), inferiores y superiores a 2 g/L (38% vs 16%, P=0,008), e inferiores y superiores a 2,5 g/L (33% vs 10%, P=0,008). Dicha diferencia no es significativa al comparar las poblaciones con niveles de fb plasmático inferiores y superiores a 3 g/L y 3,5 g/L; pero sí lo es al comparar las poblaciones con niveles inferiores y superiores a 1,5 g/L, 2 g/L y 2,5 g/L. Por tanto, todos estos datos señalan que 2,5 g/L es el objetivo terapéutico para la administración del CF.

TABLA 16.1 Estudio de la relación entre los niveles plasmáticos de fb posteriores a la administración de CF y la mortalidad a los 7 días.

Niveles de fb plasmáticos conseguidos tras la administración de CF	Mortalidad a los 7 días (%; pacientes por debajo del nivel / pacientes por encima)	Significación estadística
< o > 1,5 g/L	50 / 17	P=0,001
< o > 2 g/L	38 / 16	P=0,008
< o > 2,5 g/L	33 / 10	P=0,008
< o > 3 g/L	29 / 10	P>0,05
< o > 3,5 g/L	26 / 21	P>0,05

TABLA 16.2 Tabla de ANOVA para estudiar la relación entre niveles < o > a 1,5 g/L y la mortalidad a los 7 días.

		F	Significación
Sup_7*FG_D_15	Inter-grupos (Combinadas)	12,328	0,001
	Intra-grupos (Combinadas)		
	Total		

TABLA 16.3 Tabla de ANOVA para estudiar la relación entre niveles < o > a 2 g/L y la mortalidad a los 7 días.

		F	Significación
Sup_7*FG_D_2	Inter-grupos (Combinadas)	7,333	0,008
	Intra-grupos (Combinadas)		
	Total		

TABLA 16.4 Tabla de ANOVA para estudiar la relación entre niveles < o > a 2,5 g/L y la mortalidad a los 7 días.

		F	Significación
Sup_7*FG_D_25	Inter-grupos (Combinadas) Intra-grupos (Combinadas) Total	7,263	0,008

TABLA 16.5 Tabla de ANOVA para estudiar la relación entre niveles < o > a 3 g/L y la mortalidad a los 7 días.

		F	Significación
Sup_7*FG_D_3	Inter-grupos (Combinadas) Intra-grupos (Combinadas) Total	2,925	0,090

TABLA 16.6 Tabla de ANOVA para estudiar la relación entre niveles < o > a 3,5 g/L y la mortalidad a los 7 días.

		F	Significación
Sup_7*FG_D_35	Inter-grupos (Combinadas) Intra-grupos (Combinadas) Total	0,107	0,744

Se establece que conseguir unos niveles de fibrinógeno plasmático posteriores a la administración del CF de 2,5 g/L marca una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia (P=0,008; ver tablas 16.1 y 16.4).

De esta manera, habiendo podido determinar este objetivo terapéutico, si se conoce el valor de fibrinógeno plasmático del paciente con CAT, se podrá ajustar adecuadamente la dosis que corresponde administrar a cada paciente para controlar la hemorragia crítica (Figura 6), minimizar el riesgo de reacciones adversas (como el tromboembolismo venoso) y controlar el gasto hospitalario.

<p>Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)</p>	=	<p>$\frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$</p>
--	---	--

FIGURA 6. Fórmula propuesta en ficha técnica para el cálculo de la dosis de CF.³²

4.7 DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS CONCOMITANEMENTE PARA EL CONTROL DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA

Conviene conocer qué otros tratamientos recibieron concomitantemente los pacientes estudiados, puesto que también pueden haber influido en el control de la hemorragia, en la normalización de los parámetros bioquímicos y en la mejora de la supervivencia. Así, en la tabla 17, quedan recogidos los tratamientos que los pacientes recibieron concomitantemente con el CF para el control de la hemorragia crítica, además del porcentaje y número absoluto de pacientes que recibió cada tratamiento. La fluidoterapia, pilar en la terapia de reposición de la volemia perdida, no ha sido incluida en la tabla dado su inadecuado registro en las situaciones de urgencias y el stock propio de sueros que tienen en las diferentes unidades clínicas.

Los CCHH, cuya administración está recomendada para mantener la hemoglobina entre 70-90 mg/L, se administró en 97 de los 123 pacientes incluidos en el estudio (78,86% de los pacientes). El PFC, que contiene tanto pro-coagulantes (entre ellos fibrinógeno) como inhibidores de la coagulación, albúmina e inmunoglobulinas, se administró a 55 pacientes (44,72%). En tercer lugar, se encuentran los concentrados de plaquetas para mantener los niveles plasmáticos por encima de 50×10^9 plaquetas/L (38 pacientes; 30,89%) y el ATX, indicado en pacientes con hiperfibrinólisis (38 pacientes; 30,89%). En cuarto lugar, aportando los factores de coagulación II, VII, IX y X, se encuentra el CCP (36 pacientes; 29,27%). A continuación, la vitamina K generalmente es utilizada en casos de hipoprotrombinemia, para ayudar a revertir la anticoagulación en pacientes tratados con AVK o en pacientes con hipovitaminosis K (11 pacientes; 8,94%). Finalmente, el calcio, utilizado para mantener los niveles por encima de 0,9 mmol/L (10 pacientes; 8,13%).

TABLA 17 Tratamientos administrados concomitantemente para el control de la hemorragia crítica y pacientes que los recibieron.

Tratamiento	Número de pacientes / Porcentaje (%)
CCHH	97 / 78,86
PFC	55 / 44,72
Concentrados de plaquetas	38 / 30,89
ATX	38 / 30,89
CCP	36 / 29,27
Vitamina K	11 / 8,94
Calcio	10 / 8,13

Aunque el estudio de la seguridad de la administración del CF no era ningún objetivo específicamente definido, ningún evento tromboembólico o reacción adversa fue descrito.

5.DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Merece la pena conocer la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo puesto que la hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Además, en la mayoría de casos se trata de un individuo sano, y frecuentemente joven, que podría volver a su situación basal una vez supere la coagulopatía y, si es posible, el traumatismo.

Evidencia previa ya indica que, en los casos de hemorragia crítica, el principal factor en depleccionarse es el fibrinógeno.⁸³⁻⁸⁶ Sin embargo, con las dos revisiones de la literatura realizadas para contextualizar al paciente traumático con hemorragia crítica^{65,87}, y con las dos comunicaciones enviadas a dos congresos europeos^{88,89}, se ha podido confirmar el papel clave que el fibrinógeno juega en la fisiopatología de la CAT. Por otro lado, también se ha podido confirmar con la literatura publicada al respecto que la CAT se trata de un proceso multifactorial mucho más complejo de lo que inicialmente se pensaba, además de evidenciar la débil evidencia que respalda el uso del CF en este tipo de pacientes. La coagulopatía no sólo está relacionada con el shock y la pérdida de sangre, también lo está con el consumo de factores de coagulación y plaquetas, con la hemodilución, la hipotermia, la acidosis, los cambios metabólicos que afectan a la coagulación, y por supuesto, con la hiperfibrinólisis.

En consecuencia, dado el importante papel que juega el fibrinógeno en la hemorragia crítica, se planteó la necesidad de estudiar mejor qué impacto tiene la administración de CF en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica y en qué condiciones el uso del CF en el manejo de la hemorragia crítica es óptimo. Finalmente, en base a lo aprendido con las revisiones de la literatura, se pudo idear el diseño y objetivos de la principal publicación que ocupa la presente tesis doctoral.

A pesar de tener ésta un objetivo principal sencillo y concreto, pocos estudios han planteado el impacto de la administración del CF en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica como objetivo principal. Por otro lado, la estratificación realizada comparando grupos según los niveles plasmáticos de fibrinógeno (< o > 2 g/L, < o > 1,5 g/L, < o > 1g/L) para determinar cuál es el umbral óptimo para la administración del CF y con qué objetivo terapéutico, es un planteamiento nunca antes estudiado. Finalmente, cabe destacar que la combinación de una muestra poblacional de estudio notoria (123 pacientes finalmente incluidos), de un objetivo principal poco estudiado (impacto de la administración de CF en la supervivencia) y la determinación de un umbral para la terapia sustitutiva, así como un objetivo terapéutico definido para la administración del CF, hacen que la presente investigación tenga un elevado interés al proporcionar unos conocimientos muy necesarios para el correcto desarrollo de la práctica clínica.

Estudio de la eficacia y eficiencia de la administración del CF

Estudios observacionales y retrospectivos que se habían realizado anteriormente, ya señalaban que valores críticos de fibrinógeno plasmático eran un factor predictivo de mortalidad. Como ya se ha comentado en la introducción, *Farriols et al.*⁶⁶ habían estudiado una muestra de 69 pacientes traumáticos, en la que mediante una regresión logística se estableció una relación estadísticamente significativa entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor supervivencia ($P=0.014$). *Kenji et al.*⁷⁹ incluyeron a 260 pacientes con valores disponibles de los niveles de fibrinógeno al ingreso y que requirieron una transfusión masiva, y observaron que niveles críticos de fibrinógeno (<100 mg/dL) fueron el factor independiente predictivo de mortalidad más importante ($P=0.012$). *Rourke et al.*⁸⁰ incluyeron a 517 pacientes traumáticos, y concluyeron que niveles bajos de fibrinógeno al ingreso fueron un factor independiente predictivo de mortalidad a las 24 horas y a los 28 días ($P<0.001$).

En el estudio que ocupa esta tesis doctoral, también se ha podido observar como los niveles de fibrinógeno de los pacientes tienen un impacto en la supervivencia, y como existe una correlación positiva entre niveles de fibrinógeno plasmáticos más altos y una mayor probabilidad de supervivencia. Al comparar los niveles de fibrinógeno plasmáticos iniciales entre los pacientes que sobreviven y mueren, tanto a las 24 horas como a los 7 días, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Además, se ha observado que tener niveles plasmáticos de fibrinógeno por debajo de 1 g/L es un claro factor pronóstico negativo. Por regresión logística, se ha observado que más altos niveles plasmáticos de fibrinógeno conseguidos tras la administración de CF están significativamente asociados con una mayor probabilidad de supervivencia a los 7 días. Es decir, se trata de unos resultados en concordancia con los estudios observacionales y retrospectivos publicados previamente, reforzando la importancia de la normalización de los niveles de fibrinógeno precozmente para mejorar la probabilidad de supervivencia del paciente.

*Weiss et al.*⁷³ realizaron un interesante análisis prospectivo, multicéntrico y observacional para analizar el uso del CF e pacientes con sangrado agudo. 28 hospitales alemanes y austríacos participaron, y 223 casos fueron incluidos, de los cuales 62 eran pacientes traumáticos. La terapia sustitutiva con CF fue iniciada tras una pérdida sanguínea de dos litros. Los pacientes tenían un fibrinógeno inicial medio de 1,45 g/L (en nuestro estudio: 1,49 g/L), y con una dosis media 12 g de fibrinógeno (4 g con CF y 8g con PFC), se normalizaron a unos niveles medios de 2,19 g/L. En la presente tesis, no ha sido calculada la dosis de fibrinógeno administrada con el PFC dada la naturaleza retrospectiva del estudio. La dosis media del CF ha sido de 2,87 g y los niveles medios de fibrinógeno plasmático posterior fueron de 2,29 g/L. La mortalidad global en el estudio germano fue del 27%, mientras que en el presente estudio fue del 30,89% a los 7 días. Globalmente, el estudio germano ha usado dosis más altas de CF, por lo que un 6% de los pacientes ha presentado niveles suprafisiológicos de fibrinógeno plasmático, y un 3% presentó complicaciones tromboembólicas como efecto adverso. Este hecho refuerza la recomendación de no sobredosificar al paciente con hemorragia crítica, a pesar de ser importante la precoz administración de la dosis adecuada de CF.

La necesidad de ensayos clínicos de alta calidad para determinar el beneficio-riesgo de la administración de CF ya ha sido señalada previamente en diferentes revisiones.^{31,82,83} Destaca la búsqueda sistemática que realizó la *Cochrane Collaboration*³¹, en la que se realizó la búsqueda de ensayos clínicos en más de 7 bases de datos hasta agosto de 2013. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan el CF con placebo u otro tratamiento en pacientes sangrantes, excluyendo neonatos y desordenes hereditarios. Se observó que el CF parece disminuir la necesidad transfusional, pero los ensayos clínicos incluidos carecían de potencia para detectar las diferencias en cuanto a mortalidad o beneficio clínico. Se concluyó que la evidencia que apoya el uso del fibrinógeno en la hemorragia crítica es débil y heterogénea, y que más investigación al respecto es necesaria.

En relación a esto, conviene tener en cuenta que el hecho de que haya pocos ensayos clínicos prospectivos realizados para estudiar el uso de CF en pacientes con hemorragia crítica responde a razones éticas en gran parte. La heterogeneidad y naturaleza aguda de la hemorragia crítica complica la posibilidad de realizar ensayos clínicos sin comprometer la seguridad de los pacientes y los principios deontológicos de la medicina.⁷³

Sin embargo, varios ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados (1:1), controlados con placebo y doble-ciego han sido recientemente llevados a cabo, pero sin resultados publicados todavía. El NCT01475344⁹⁰ se trata de un ensayo fase I-II, que se prevé que sea el ensayo piloto para evaluar la eficacia y seguridad del uso precoz del CF en pacientes traumáticos con tendencia al sangrado. La dosificación estudiada del CF es 50 mg/kg. El estudio ha incluido a 67 pacientes, y ha sido completado en diciembre de 2015. El NCT02203968 ("FiiRST study")⁹¹ también ha sido completado en diciembre de 2015, es también un ensayo fase I-II. Tiene como objetivo estudiar la eficacia y seguridad del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica, y tampoco tiene resultados publicados. En este caso la dosis de CF es mayor, 50 pacientes han sido aleatorizados a recibir 7 gramos de CF o placebo de solución salina fisiológica.

Finalmente, *Steinmetz et al.*⁹² tienen un ensayo clínico en marcha en el *Copenhagen University Hospital*. Los 40 pacientes son aleatorizados en una proporción 1:1 a una dosis de 60-70 mg/kg de CF o placebo, recibiendo todos el *standard of care* de CCHH, PFC y concentrados de plaquetas a una proporción 1:1:1 (según los algoritmos de resucitación locales), además de ATX (según el estudio CRASH-2). El principal objetivo es también estudiar la eficacia y seguridad del uso del CF en pacientes traumáticos.

Umbral recomendado para la administración del CF

El hecho de que el CF no tenga la indicación aprobada por ficha técnica³² como terapia sustitutiva en la hipofibrinogenemia adquirida es debido, entre otros motivos, a la falta de evidencia sólida que respalde su uso, pero también a la preocupación sobre las posibles complicaciones tromboembólicas que pudiera causar y a que continúe sin estar claro qué dosis administrar para controlar una hemorragia aguda.⁹³⁻⁹⁷

Con los objetivos secundarios, se ha podido dar respuesta a preguntas reales surgidas en el día a día de la práctica clínica de un área de traumatología: cuándo y con qué objetivo terapéutico utilizar el CF.

En base a que la recuperación biológica desciende por debajo del 100% cuando el CF se administra con niveles iniciales de fibrinógeno plasmático se por encima de 1,5 g/L, y a que se observa una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia a los 7 días en función de si los niveles iniciales de fibrinógeno plasmático están por encima o por debajo de 1,5 g/L, se ha podido determinar el umbral para la terapia de remplazo con CF. El límite para la óptima administración del CF en el presente estudio se sitúa en 1,5 g/L, en línea con el documento Hemomas³³, las *European Trauma Guidelines*³⁹⁻⁴¹, la *European Society of Anaesthesiology*⁴² y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*⁴³. Concretamente, las *European Trauma Guidelines*³⁹⁻⁴¹, actualizadas cada tres años, cambiaron el umbral para la recomendación de la terapia de reposición con CF de 1 g/L a 1,5g/L en su edición de 2007⁹⁸. No obstante, este umbral fue modificado de manera empírica, sin que hubiera una recomendación definitiva.

Dosificación del CF

Además, en la presente tesis se ha podido establecer un objetivo terapéutico tras la administración del CF: subir los niveles de fibrinógeno hasta 2,5 g/L después de la administración de CF. La concreción de este “Nivel objetivo” es útil en la fórmula (Figura 6) que propone la ficha técnica³² para calcular qué dosis administrar al paciente si se conocen sus niveles plasmáticos de fibrinógeno.

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

FIGURA 6. Fórmula propuesta en ficha técnica para el cálculo de la dosis de CF.³²

Así pues, habiendo podido determinar este objetivo terapéutico, que marca una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia, si se conoce el valor de fibrinógeno plasmático del paciente con CAT, se podrá ajustar adecuadamente la dosis que corresponde administrar a cada paciente para controlar la hemorragia crítica, minimizar el riesgo de reacciones adversas (como el tromboembolismo venoso) y controlar el gasto hospitalario.

A pesar de que el estudio fármaco-económico de la administración del CF no es uno de los objetivos de la presente tesis doctoral, merece la pena mencionar el impacto económico que el precio del CF tiene en el presupuesto del hospital. Actualmente, en el año 2016, al Hospital Universitario Valle de Hebrón le cuesta 410,78 € un vial de 1 g de CF. Sólo con que se personalizaran las dosis de CF, o en vez de pautarlo a 70 mg/kg se

pautara a 50 mg/kg, por lo menos en cada administración de CF se podría gastar un vial menos de CF, y, por tanto, se estaría dejando de gastar 410,78 € en cada administración. Si además de los pacientes traumáticos, se tienen en cuenta todas las patologías que pueden cursar con una hipofibrinogenemia adquirida (hepatopatías, neoplasias hematológicas, sepsis, hemorragias post-parto, etc), además de las intervenciones quirúrgicas, es notorio el ahorro que un simple ajuste de dosis puede suponer en el presupuesto hospitalario. Por todos los motivos mencionados, la dosis de CF debería ser ajustada a la situación clínica de cada paciente, y/o por ejemplo al tipo de cirugía al que va a ser sometido.

Cada vez más, la práctica de la transfusión masiva está dando paso al uso racional de los hemoderivados, a la personalización del tratamiento y a los *point-of-care testing*, siempre que la urgencia de la situación clínica del paciente lo permita. Es decir, administrar en su justa medida los hemoderivados, a la vez que guiar la continuación de la terapia sustitutiva con los resultados de la TEG o bien con los resultados de las analíticas (Figuras 7 y 8).

$$\begin{aligned} & \text{Fibrinogen concentrate dose (g)} \\ & = \text{desired increase in plasma fibrinogen level (g/L)} \\ & \quad \times \text{plasma volume (L)}. \end{aligned}$$

FIGURA 7. Fórmula para el cálculo de la dosis de CF en función del nivel deseado de fibrinógeno plasmático, siendo el volumen plasmático es un valor fijo. Levy JH, Welsby I, et Goodnough LT. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. TRANSFUSION 2014; 54:1389-1405.

$$\begin{aligned} & \text{Fibrinogen concentrate dose (g)} \\ & = (\text{target FIBTEM MCF [mm]} \\ & - \text{actual FIBTEM MCF [mm]}) \times (\text{body weight [kg]}/70) \\ & \quad \times 0.5 \text{ g/mm}. \end{aligned}$$

FIGURA 8. Fórmula para el cálculo de la dosis de CF en función de la amplitud máxima del coágulo deseado y del coágulo actual mediante la técnica de la TEG (MCF normal: 9-25mm). Levy JH, Welsby I, et Goodnough LT. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. TRANSFUSION 2014; 54:1389-1405.

Con idea de dar a conocer los dos datos prácticos señalados (el umbral recomendado para la óptima administración de CF y su objetivo terapéutico post-administración), así como para regular el consumo incremental de CF en el Hospital Universitario Valle de

Hebrón en los últimos años, se ha elaborado una propuesta de nota informativa a las unidades de curas intensivas y reanimación (Ver anexo 6).

Tratamientos concomitantes

En un estudio previo que incluyó a 323 pacientes, la concentración plasmática de fibrinógeno al ingreso hospitalario en urgencias ya mostró ser un predictor fiable de necesidades transfusionales del paciente.⁹⁹ En la misma línea, otro estudio que incluyó a 82 pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente por su escoliosis mostró que los niveles previos de fibrinógeno plasmático estaban asociados al volumen sanguíneo que iban a perder durante la intervención, y por tanto, a los requerimientos transfusionales que iban a tener.¹⁰⁰

Otro de los objetivos secundarios era describir qué otros tratamientos recibieron concomitantemente los pacientes para controlar la hemorragia crítica y su influencia en la recuperación de la correcta hemostasia. Como ya se ha mencionado en la introducción, el fibrinógeno humano, en presencia de la trombina, el factor XIII de la coagulación activado (F XIIIa) y los iones de calcio, se transforma en una red tridimensional de fibrina estable y elástica que origina la formación del coágulo.³² Es decir, para que se estabilice la trombina y se forme el coágulo, hace falta normalizar también los niveles de los otros factores de coagulación y los niveles de calcio. No es de extrañar pues que se haya observado en el presente estudio un notable porcentaje de otros tratamientos administrados concomitantemente con el CF: CCHH (78,86%), PFC (44,72%), concentrado de plaquetas y ácido tranexámico (30,89%), CCP (29,27%), vitamina K (8,94%) o cloruro de calcio (8,13%).

*Weiss et al.*⁷³ también estudiaron los tratamientos concomitantemente recibidos. De la misma manera que fueron más sobredosificados en cuanto a la dosis de CF, los pacientes germánicos también fueron globalmente más tratados que los pacientes del presente estudio. En el caso del estudio germano, los tratamientos más frecuentemente administrados fueron: PFC (92%), CCHH (93%), concentrados de plaquetas (52%), CCP (43%), concentrado de antitrombina (43%), ATX (34%), concentrado de factor XIII (10%), desmopresina (10%) y factor recombinante VIIa (3%). Resulta contradictorio encontrar entre los tratamientos concomitantes concentrado de antitrombina, un agente antitrombótico, en el contexto del tratamiento de una hemorragia crítica. Otra vez, este hecho resalta la necesidad de ajustar los tratamientos en la dosis justa, sin sobredosificar.

Limitaciones

Una limitación del estudio es que no se puede atribuir todo el éxito del control de la hemorragia crítica y de la mejora en la supervivencia a la administración del CF, dada la considerable tasa de otros tratamientos concomitantemente recibidos con el mismo objetivo.

Por otro lado, dada la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, en concordancia con los recursos disponibles y características de los pacientes estudiados (emergencia médica en la que la administración del CF no puede esperar) han existido ciertas limitaciones en cuanto a la recogida de datos. Este hecho ha implicado que no se dispusiera de la totalidad de los datos de los 123 pacientes (por ejemplo, sólo de unos 80 pacientes se disponía del nivel de fibrinógeno inicial), o que algunos valores analíticos no hayan sido recogidos justo en el momento que se quería estudiar.

Tampoco ha sido posible recopilar con certitud las dosis administradas de los otros tratamientos concomitantes. Por ejemplo, en el caso del PFC este hecho puede ser especialmente relevante ya que, aproximadamente, se calcula que 4 unidades de PFC aportan 1 gramo de fibrinógeno. Esto pudiera haber influido en el estudio de la efectividad del CF, ya que los pacientes recibiendo PFC estarían recibiendo más fibrinógeno de lo que se había registrado.

Merece la pena comentar que los datos de días de hospitalización y la frecuencia con la que los pacientes han recibido fluidoterapia como terapia de resucitación no se han tenido en cuenta finalmente en el estudio. En el caso de los días de hospitalización, por estar implicados muchos factores como altas a centros socio-sanitarios para continuar la rehabilitación, traslados a los hospitales de referencia o bien, debido a las defunciones. En el caso de la fluidoterapia, porque se ha detectado que no se registra adecuadamente en las historias clínicas como tratamiento de resucitación de las primeras horas de la coagulopatía.

Así pues, sería de gran interés continuar estudiando el uso de CF en pacientes traumáticos con estudios prospectivos, haciendo partícipes a los médicos de urgencias del área de traumatología, así como a intensivistas y a anestesiólogos. De esta manera, la recogida de datos analíticos, la recogida de los tratamientos concomitantes y de las dosis recibidas sería mucho más exacta.

De todos modos, en la actualidad, se continúa trabajando en un estudio multicéntrico a nivel estatal para ampliar la muestra poblacional.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Se demuestra que, en la fisiopatología de la CAT, se produce, al menos, un cierto grado de disfunción plaquetaria y endotelial, una activación de la proteína C, y una modificación de proteínas reguladoras de la coagulación, además de la hiperfibrinólisis. Ésta última lleva a una hipofibrinogenemia marcada, signo añadido de mal pronóstico en este tipo de pacientes.
2. Existe una relación estadísticamente significativa entre Tiempos de Quick inferiores al 80% y TTPAs prolongados, antes de la administración del CF, con un mayor riesgo de muerte tanto a las 24 horas como a los 7 días.
3. El valor de TTPA posterior a la administración de CF está significativamente relacionado con la supervivencia a las 24 horas.
4. Valores críticos de fibrinógeno ($< 1\text{g/L}$) son un factor predictivo de mortalidad a las 24 horas.
5. El valor inicial de fibrinógeno plasmático marca una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de supervivencia tanto a las 24 horas como a los 7 días.
6. El umbral para la administración de fibrinógeno es significativo por debajo de $1,5\text{ g/L}$. De igual manera, la recuperación biológica del fibrinógeno es superior al 100% (es decir, es eficiente) cuando los niveles de fibrinógeno están por debajo de $1,5\text{ g/L}$.
7. Existe una correlación significativa y directa entre mayores niveles plasmáticos de fibrinógeno después de la administración del CF y mayor probabilidad de supervivencia a los 7 días.
8. Se determina como objetivo terapéutico de la administración del CF conseguir unos niveles plasmáticos de fibrinógeno de al menos $2,5\text{ g/L}$ ya que marca una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia.
9. Se recomienda la administración del CF en pacientes traumáticos con hemorragia crítica con niveles plasmáticos de fibrinógeno inferiores a $1,5\text{ g/L}$, con el objetivo terapéutico de llegar a $2,5\text{ g/L}$ justo después de la administración del CF.
10. La dosificación de CF individualizada para el contexto clínico de cada paciente resulta aconsejable, dejando atrás los protocolos estándar de transfusión masiva con fórmulas fijas para todo tipo de paciente con hemorragia crítica.
11. Se propone el uso del CF en pacientes traumáticos con CAT, el cual debe ser racional, basado en un balance favorable riesgo-beneficio y en una evidencia científica de calidad que avale dicho uso, sustituyendo la práctica clínica del uso de CF en pacientes traumáticos avalado mayoritariamente por una evidencia basada en estudios observacionales y retrospectivos con pequeñas muestras de pacientes, revisiones sistemáticas en las que la mortalidad no es el objetivo primario, y en opiniones de expertos.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Injuries and violence: the facts; http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599375_eng.pdf; 2010. Accessed 07 Aug 2016.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015;385(9963):117–71.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997;349(9064):1498–504.
4. Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. *Curr Opin Hematol*, 2014; 21:404-409.
5. Brohi K, Singh J, Heron M, et al. *Acute traumatic coagulopathy*. *J Trauma*, 2003; 54: 1127-1130.
6. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, et al. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma*. *J Trauma*, 2003; 55: 39-44.
7. Oshiro A, Yanagida Y, Gando S. *Critical Care*, 2014; 18:R61 <http://ccforum.com/content/18/2/R61>. Accessed 03 Jan 2017.
8. Smith SA. *The cell-based model of coagulation*. *Vet Emerg Crit Care*, 2009; 19(1):3-10.
9. Hoffman M, Monroe DM. *A cell-based model of Hemostasis*. *Thromb Haemost*, 2001; 85:958-65.
10. Ross Davenport. *Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen*. *Critical Care*, 2014; 18:151 <http://ccforum.com/content/18/3/151>. Accessed 03 Jan 2017
11. Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. *A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients*. *J Trauma*, 2011; 71 (Suppl 3):S337-S342.
12. Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S, et al. *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. *J Am Coll Surg*, 2012; 214:739-746.
13. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. *Characterization of platelet dysfunction after trauma*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012; 73:13-19.
14. Sillesen M, Rasmussen LS, Jin G, et al. *Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014; 76:12-19.
15. Ostrowski SR, Johansson PI. *Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012; 73:60-66.
16. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. *Ann Surg*, 2012; 255:379-385.
17. Chesebro BB, Rahn P, Carles M, et al. *Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice*. *Shock*, 2009; 32:659-665.
18. Closa D, Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. *IUBMB Life*, 2004; 56:185-191.
19. Wood MJ, Helena Prieto J, Komives EA. *Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin*. *Biochim Biophys Acta*, 2005; 1703:141-147.
20. Burney PR, White N, Pfaendtner J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated domains of human fibrin D and alphaC regions*. *PloS One*, 2014; 9:e86981.
21. Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. *The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients*. *J Thromb Haemost*, 2013; 11:307-314.

22. Lustenberger T, Relja B, Puttkammer B, et al. *Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy.* *Thromb Res*, 2013;131:e26-30.
23. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy.* *Transfusion*, 2014; 54:1389-1405.
24. Schlimp CJ, Schöhl H. *The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy.* *Hämostaseologie*, 2014; 34(1):29-39.
25. Massimo Franchini, Giuseppe Lippi. *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature.* *Blood Transfus*, 2012; 10: 23-7.
26. Mosesson MW. *Fibrinogen and fibrin structure and functions.* *J Thromb Haemost*, 2005; 3:1894-904.
27. Rahe-Meyer N, Sørensen B. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding.* *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 1-5.
28. Aubron C, Reade MC, Fraser JF, et al. *Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients- a systematic review.* *Journal of Critical Care*, 2014; 29:471.e11-471.e17.
29. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document".* *Blood Transfus*, 2013; 11:585-610.
30. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica.* *Farm Hosp*, 2012; 36(6):209-235.
31. Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review).* *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Aug 29;8:CD008864.
32. AEMPS, Ficha técnica Riastap®, consultada el 06 de Agosto de 2016. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT_72725.pdf
33. Llau JV, Acosta J, Escolar G, et al. *Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document).* *Med Intensiva*, 2015; 39(8):483-504.
34. *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage.* *Anaesthesia*, 2010; 65:1153-61
35. *UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services. The handbook for transfusion medicine, 2007.* <http://www.transfusionguidelines.org.uk/red-book> Accessed 03 Jan 2017.
36. *British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, et al. Guidelines on the management of massive blood loss.* *Br J Haematol*, 2006; 135:634-41.
37. *Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al. Guidelines on the management of massive blood loss.* *Br J Haematol*, 2006; 135:634-41.
38. *American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report.* *Anesthesiology*, 2006; 105:198-208.
39. *Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition.* *Crit Care*, 2016; 20: 100. Published online 12 April 2016.
40. *Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline.* *Crit Care*, 2013; 17(2):R76.
41. *Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline.* *Critical Care*, 2010; 14:R52.
42. *Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology.* *Eur J Anaesthesiol*, 2013; 30:270-382.

43. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, et al. *Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products - Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel*. Crit Care, 2011; 15(6):242.
44. AEMPS, Ficha técnica Beriplex®, consultada el 14 de Agosto de 2016. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf
45. Leal-Noval SR, López-Irizaro R, Bautista-Paloma J, et al. *Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a retrospective, single center study*. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2013; 24:862-868.
46. Mendarte L, Munne M, Rodríguez S, et al. *Use of Human Prothrombin Complex Concentrate in patients with Acquired Deficiency an Active or in High-Risk Severe Bleeding*. Journal of Coagulation Disorders, 2010; 000:1-7.
47. Siddiq F, Jalil A, McDaniel C, et al. *Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care, 2008; 8:36-41.
48. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. *Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracranial hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates*. Stroke, 2006; 37:1465-70.
49. Herm Jan M Brinkman. *Global assays and the management of oral anticoagulation*. Thrombosis Journal, 2015; 13:9.
50. Babilonia K, Trujillo T. *The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants*. Thrombosis Journal, 2014; 12:8.
51. AEMPS, Ficha técnica Pradaxa®, consultada el 14 de Agosto de 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
52. AEMPS, Ficha técnica Praxbind®, consultada el 14 de Agosto de 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
53. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. Br J Haematol, 2004; 126:139-152.
54. Kozek-Langenecker, Sørensen B, Hess JR, et al. *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*. Critical Care, 2011; 15:R239.
55. Schimp CJ, Voelckel W, Kenji I, et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2013; 21:74.
56. Peyrou V, Lormeau JC, Hérault JP, et al. *Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood* Thromb Haemost, 1999; 81:400-406.
57. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2010; 376:23-32.
58. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. *Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study*. Arch Surg, 2012; 147:113-9.
59. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, et al. *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications*. Ann Intern Med, 2011; 154:529-40.
60. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. JAMA, 2012; 308(15):1566-72.

61. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. N Engl J Med, 2012; 367(2):124-134.
62. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med, 2008; 358(2):125-139.
63. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. N Engl J Med, 2012; 367(20):1901-1911.
64. AEMPS, notas informativas de octubre de 2013, consultada el 14 de Agosto de 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietyl-almidon.htm
65. González-Guerrero C, Montoro-Ronsano JB. *Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura*. Farm Hosp, 2015; 39(6):382-398.
66. Farriols-Danés A, Gallur-Cuenca L, Rodríguez-Bueno L, et al. *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding*. Vox Sanguinis, 2008; 94:221–226.
67. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. *Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations*. J Trauma, 2006; 60 (6 Suppl): S3–S11.
68. Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. *Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study*. Injury, 2012; 43(1):26–32.
69. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. *Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients*. Injury, 2007; 38(3):298–304.
70. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. *The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms*. J Trauma, 2008; 65(4):748–54.
71. Jensen NH, Stensballe J, Afshari A. *Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review*. Acta Anaesthesiol Scand, 2016 Apr 24. doi: 10.1111/aas.12734. [Epub ahead of print]
72. Pereira A. *Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection*. Haematologica, 2007; 92:846-849.
73. Weiss G, Lison S, Glaser M, et al. *Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011; 22(8):727-34.ste
74. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2013; 21:74.
75. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. *Handbook of Transfusion Medicine. 2014, 5th edition*. [Last consulted August 2016]. Available from: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/transfusion-handbook>
76. Hayakawa M, Gando S, Yuichi O, et al. *Fibrinogen Level Deteriorates before Other Routine Coagulation Parameters and Massive Transfusion in the Early Phase of Severe Trauma: A Retrospective Observational Study*. Semin Thromb Hemost, 2015; 41:35-42.
77. Deras P, Villiet M, Manzanera J, et al. *Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients*. J Trauma Acute Care Surg, 2014; 77(3):433-440.
78. Stinger HK, Spinella PC, Perkinset JG, et al. *The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital*. The Journal of Trauma Injury, Infection and Critical Care, 2008; 64:S79-S85.
79. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, et al. *Impact of Fibrinogen Levels on Outcomes after Acute Injury in Patients Requiring a Massive Transfusion*. J Am Coll Surg, 2013; 216:290-297.

80. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. *Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes*. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 2012; 10:1342-1351.
81. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. *Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEMR)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex Concentrate*. *Critical Care*, 2010; 14:R55.
82. Ozier Y, Hunt BJ. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use*. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 6–8.
83. Hiippala ST, Myllala GJ, Vahtera EM. *Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates*. *Anesth Analg*, 1995; 81:360–365.
84. Spahn DR, Roissant R. *Coagulopathy and blood component transfusion in trauma*. *Br J Anaesth*, 2005; 95:130–139.
85. Hardy JF, deMoerloose P, Samama CM. *Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management*. *Can J Anesth*, 2004; 51:293–310.
86. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. *Management of major blood loss: an update*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010; 54:1039–1049.
87. González-Guerrero C, Montoro-Ronsano JB. *Fibrinogen replacement in trauma uncontrolled bleeding: a review of the literature*. *European Journal of Clinical Pharmacy*, 2016; 18(1):43-7.
88. González-Guerrero C, Mestre-Galofré L, Brandariz-Nuñez D, et al. *Use of human prothrombin complex concentrate and human fibrinogen concentrate administration to patients with high-risk of severe bleeding in a trauma hospital*. 41st ESCP Symposium on *Clinical Pharmacy*. Barcelona, October 2012.
89. González-Guerrero C, Brandariz-Núñez D, Mena-Carmona D, et al. *Use of human fibrinogen in patients at high risk of severe bleeding in a trauma hospital*. 19th *European Association Hospital of Pharmacists (EAHP) Congress*. Barcelona, March 2014.
90. Clinicaltrials.gov, búsqueda “NCT01475344”, consultada el 10 de septiembre de 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01475344?term=NCT01475344&rank=1>
91. Clinicaltrials.gov, búsqueda “NCT02203968”, consultada el 10 de septiembre de 2016. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02203968?term=NCT02203968&rank=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02203968?term=NCT02203968&rank=1)
92. Steinmetz J, Sørensen AM, Henriksen HH, et al. *Pilot Randomized trial of Fibrinogen in Trauma Haemorrhage (PRooF-iTH): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 2016; 17:327.
93. Lunde J, Stensballe J, Wikkelso A, et al. *Fibrinogen concentrate for bleeding - a systematic review*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014; 58:1061–1074.
94. Gill R. *Practical Management of major blood loss*. *Anaesthesia*, 2015; 70(Suppl. 1),54-57.
95. Dietmar Fries. *The early use of fibrinogen, prothrombin complex concentrate, and recombinant-activated factor VIIa in massive bleeding*. *Transfusion*, 2013; 53:915-955.
96. Meyer MAS, Ostrowski SR, Windeløv NA, et al. *Fibrinogen concentrates for bleeding trauma patients: what is the evidence?* *Vox Sanguinis*, 2011; 101:185–190.
97. Khan S, Davenport R, Raza I, et al. *Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma haemorrhage*. *Intensive Care Med*, 2015; 41:239-247.
98. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. *Management of bleeding following major trauma: a European guideline*. *Crit Care*, 2007; 11:R17.
99. Schochl H, Cotton B, Inaba K, et al. *FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma*. *Crit Care*, 2011; 15:R265.

100. Carling MS, Jeppsson A, Wessberg P, et al. *Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery.* *Spine*, 2011; 36:549-55.
101. González-Guerrero C, Lozano-Andreu T, Roch-Santed M, et al. *Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders.* *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2016; accepted. Ahead of pub.

8.ANEXOS

ANEXO 1: APROBACIÓN CEIC

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 20 de diciembre de 2013 la propuesta del promotor:

Servei de Farmàcia-HUVH

para que sea realizado en este Centro, el Estudio Post Autorización código **FIBRINÓGENO2013** / EudraCTnº: -, titulado:

Estudio de utilización del fibrinógeno en pacientes con hemorragia masiva, grave o alto riesgo de padecer una hemorragia grave, en el Hospital Universitario Vall Hebrón (HUVH).

Y que tras emitir un Informe favorable condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio
- Y que este Comité acepta que dicho Estudio Post Autorización sea realizado por la Dra. CELIA GONZALEZ GUERRERO como investigadora principal.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es

la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico

Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química

Vocales : Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Armans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yenglé, Luz María. Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 27 de febrero de 2014.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://
www.catcert.cat/veridCAT (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.02.27 15:09:21 +01'00'

Firmado: Sra. Mireia Navarro
Secretaria del CEIC

ANEXO 2: DEFINICIÓN HEMORRAGIA CRÍTICA

8.2 DEFINICIÓN HEMORRAGIA CRÍTICA

En la presente tesis doctoral, el término hemorragia crítica hace referencia a una de las siguientes situaciones clínicas:

- a) **Hemorragia masiva:** entendida como pérdidas masivas de sangre superiores a 1500 ml (30% o más del volumen sanguíneo), paciente con más de 120 pulsaciones por minuto, bajos niveles de presión arterial y más de 30 inspiraciones por minuto, gasto urinario superior a 30 ml/min, paciente en estado de elevada ansiedad, confusión o letargia (clases III y IV de la clasificación de la *American College of Surgeons Advance Trauma Life Support "ACS/ATLS"*) o paciente hemodinámicamente inestable a pesar de haber recibido al menos 8 unidades de concentrado de hematíes (CH) en las últimas 8 horas o, al menos, 16 unidades en las últimas 24 horas. Alternativamente, pacientes con hemorragia de riesgo vital por su localización (SNC, pulmonar, hepática).³⁹⁻⁴¹
- b) **Hemorragia grave:** entendida como pérdidas de sangre entre 750 a 1500 ml (15-30% del volumen sanguíneo), paciente con más de 100 latidos por minuto, niveles bajos de presión arterial, 20 a 30 inspiraciones por minuto, gasto urinario de 20 a 30 ml/min, paciente con síntomas de ansiedad (clase II de la clasificación de la "American College of Surgeons Advance Trauma Life Support" ACS/ATLS) y/o hemorragia digestiva (no hepática), epistaxis incoercible, hematuria severa, hemorragia retroperitoneal y cualquier hemorragia con caída tensional o de > 2gr/dl de Hb.^{34, 39-41}
- c) **Hemorragia intracraneal:** pacientes con INR > 1,5 o fibrinógeno inferior a 1,5 g/l que presentan hemorragia intracraneal.²⁹⁻³⁰
- d) **Alto riesgo de hemorragia grave:** Pacientes con INR \geq 3 o fibrinógeno < 1,5 g/L y alto riesgo hemorragia cerebral o alto riesgo de hemorragia grave por necesidad de intervención quirúrgica urgente o requerir un procedimiento invasivo. Pacientes con intervenciones quirúrgicas en las que puedan presentarse una sección arterial de gran calibre (prótesis total de cadera, trasplante pulmonar, trasplante ortotópico de hígado...). Pacientes que sean sometidos a intervenciones quirúrgicas de cirugía cardiaca de larga duración (> 2 h) con circulación extracorpórea. Pacientes con

insuficiencia hepática y requerimiento de intervenciones quirúrgicas mayores o procedimientos invasivos.⁴⁶

**ANEXO 3: FICHA TÉCNICA DEL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO
(RIASTAP®)**

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riastap 1 g, polvo para solución inyectable o perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Riastap se presenta en forma de polvo para solución inyectable o perfusión, conteniendo por vial, 1 g de fibrinógeno humano.

El producto reconstituido con 50 ml de agua para preparaciones inyectables contiene, aproximadamente, 20 mg de fibrinógeno humano /ml.

El contenido en fibrinógeno coagulable se determina de acuerdo con la Monografía de la Farmacopea Europea para el fibrinógeno humano.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio por vial: hasta 164 mg (7,1 mmol)

Puede consultar la lista completa de excipientes en la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco para solución inyectable intravenosa o perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tenencia al sangrado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

Posología

La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la gravedad del trastorno, de la localización y la magnitud de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

Debe determinarse el nivel de fibrinógeno (funcional) a fin de calcular la dosis individual; asimismo, la cantidad y la frecuencia de administración deben calcularse para cada paciente a través de la medición periódica del nivel de fibrinógeno en plasma y de la continua supervisión del estado clínico del paciente y de otras terapias sustitutivas aplicadas.

El nivel normal de fibrinógeno en plasma se sitúa dentro del rango de 1,5 - 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno en plasma por debajo del cual existe la posibilidad de hemorragia es aproximadamente de 0,5 - 1,0 g/l. En caso de cirugía mayor, es indispensable el control de la terapia de sustitución mediante ensayos de coagulación.

Dosis inicial

Si no se conoce el nivel de fibrinógeno del paciente, la dosis recomendada es de 70 mg por kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa.

Dosis posteriores

El nivel objetivo (1 g/l) para casos leves (p. ej. epistaxis, hemorragia intramuscular o manorragia) debe mantenerse al menos durante tres días. El nivel objetivo (1,5 g/l) para casos importantes (p. ej. traumatismo craneal o hemorragia intracraneal) debe mantenerse durante siete días.

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

Dosificación para neonatos, bebés y niños

Se dispone de datos limitados procedentes de estudios clínicos relativos a la dosis de Riastap en niños. Como resultado de estos estudios, así como de una dilatada experiencia clínica con productos que contienen fibrinógenos, las dosis recomendadas en el tratamiento de niños son iguales a las recomendadas para los adultos.

Método de administración Perfundión o inyección intravenosa.

Riastap se debe reconstituir según se describe en la Sección 6.6. La solución reconstituida se debe atemperar a temperatura ambiente o a temperatura corporal antes de la administración. Inyectar o perfundir lentamente por vía intravenosa a una velocidad confortable para el paciente. La velocidad de administración (inyección o perfundión) no debe superar los 5 ml por minuto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe riesgo de trombosis cuando se trata a los pacientes con deficiencia congénita con concentrado de fibrinógeno humano, especialmente si se administran dosis elevadas o repetidas. Los pacientes tratados con concentrado de fibrinógeno humano deben ser sometidos a un control estricto para detectar signos o síntomas de trombosis.

En el caso de pacientes con historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes en período perioperatorio o postoperatorio, en neonatos, o en pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, deberá sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con concentrado de fibrinógeno plasmático humano frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se procederá con precaución y se realizará un control estricto.

En caso de producirse reacciones alérgicas o anafilácticas, se suspenderá inmediatamente la inyección o perfundión. En caso de choque anafiláctico, se deberán observar las pautas médicas actuales para el tratamiento del choque.

En caso de terapia sustitutiva con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones por anticuerpos, aunque actualmente no existen datos relativos al fibrinógeno.

Riastap contiene hasta 164 mg (7,1 mmol) de sodio por vial. Esto corresponde a 11,5 mg (0,5 mmol) de sodio por kilogramo de peso corporal del paciente, si se administra la dosis inicial recomendada de 70 mg/Kg de peso. Esto deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que estén observando una dieta controlada en sodio.

Seguridad vírica

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión

de pasos eficaces para eliminar o inactivar virus durante el proceso de fabricación. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC y para virus no encapsulados como el VHA.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados como el parvovirus B19.

El parvovirus B19 puede afectar con especial gravedad a las mujeres gestantes (infección del feto) y a individuos inmunocomprometidos o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, con anemia hemolítica).

En los pacientes tratados periódicos o repetidamente con medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, se recomienda una vacunación adecuada frente a la hepatitis (A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Riastap a un paciente, se deje constancia del nombre del paciente y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el momento no se conocen interacciones del concentrado de fibrinógeno plasmático humano con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizados estudios de reproducción en animales con Riastap (ver Sección 5.3). Ya que el principio activo es de origen humano, éste se cataboliza de la misma manera que las proteínas propias del paciente. No es de esperar que estos componentes fisiológicos de la sangre humana provoquen efectos indeseables sobre la gestación o sobre el feto.

La seguridad de uso de Riastap en pacientes embarazadas y durante el periodo de lactancia no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

La experiencia clínica con concentrado de fibrinógeno en el tratamiento de complicaciones obstétricas sugiere que no cabe esperar efectos nocivos durante la gestación o para la salud del feto o el neonato.

Lactancia

No se sabe si Riastap se segrega con la leche humana. El uso de Riastap en mujeres en periodo de lactancia no ha sido investigado en ensayos clínicos. Un riesgo para el lactante no puede ser descartado. Debe tomarse una decisión entre interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento con Riastap, frente al beneficio de la lactancia y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se disponen de datos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Riastap no tiene efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La experiencia poscomercialización y la literatura científica refieren las siguientes reacciones adversas. Se usan las categorías estandarizadas de frecuencia siguientes:

Muy común:	≥	1/10
Común:	≥	1/100 y < 1/10
No común:	≥	1/1.000 y < 1/100
Rara: Muy rara:	≥	1/10.000 y < 1/1000
rara:	<	1/10.000 (se incluyen casos descritos una sola vez)

Clase de órgano	Muy común	Común	No común	Rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas-anaafilácticas (como urticaria generalizada, eritema, caídas en la presión sanguínea, disnea)	
Trastornos vasculares					Episodios tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio y embolia pulmonar (ver también Sección 4.4)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				Aumento de la temperatura corporal	

Para información sobre seguridad respecto a agentes transmisibles, consulte la Sección 4.4.

4.9 Sobredosis

A fin de evitar una sobredosis, se recomienda el control periódico del nivel plasmático de fibrinógeno durante el tratamiento (ver Sección 4.2).

En caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, fibrinógeno humano.

Código ATC: B02BB01

El fibrinógeno humano (factor I de la coagulación), en presencia de la trombina, el factor XIII de la coagulación activado (F XIIIa) y los iones de calcio, se transforma en una red tridimensional de fibrina estable y elástica que origina la formación del coágulo.

La administración de concentrado de fibrinógeno humano ocasiona un aumento del nivel de fibrinógeno en plasma y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en pacientes con deficiencia de fibrinógeno.

En un estudio pivotal de fase II se evaluó la farmacocinética de dosis únicas (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas), asimismo se obtuvieron datos de eficacia usando el criterio indirecto de valoración de la Firmeza Máxima del Coágulo (MCF) y datos de seguridad.

El MCF se determinó individualmente, antes (valor inicial) y transcurrida una hora desde la administración de una dosis única de 70 mg/kg p.c. de Riastap. En la determinación por tromboelastografía, Riastap demostró ser efectivo en la potenciación de la firmeza del coágulo, en pacientes con déficit congénito de fibrinógeno (afibrinogenemia). Actualmente, la eficacia hemostática en los episodios agudos de hemorragia y su correlación con la MCF son objeto de verificación a través de un estudio post comercialización.”

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El fibrinógeno humano es un componente normal del plasma humano y actúa del mismo modo que el fibrinógeno endógeno. La vida media biológica del fibrinógeno en plasma es de 3 a 4 días. En lo que respecta a su degradación, Riastap se comporta del mismo modo que el fibrinógeno endógeno.

El producto se administra por vía intravenosa y así presenta biodisponibilidad inmediata dando lugar a una concentración plasmática equivalente a la dosis administrada.

Un estudio farmacocinético ha evaluado la farmacocinética de dosis única antes y después de la administración de concentrado de fibrinógeno humano en pacientes con afibrinogenemia. Este estudio prospectivo multicéntrico abierto y no controlado se realizó en 5 mujeres y 10 varones cuyas edades oscilaban entre 8 y 61 años (2 niños, 3 adolescentes, 10 adultos). La dosis media fue de 77,0 mg/kg de peso corporal (rango 76,6 - 77,4 mg/kg).

Se tomaron muestras de sangre de 15 individuos (14 mensurables) para determinar la actividad fibrinogénica inicial y hasta 14 días después de completar la perfusión. Además, la recuperación in vivo (RIV) en aumento, definida como el máximo aumento en los niveles de fibrinógeno en plasma por mg/kg de peso corporal aplicado, se determinó a partir de niveles obtenidos hasta 4 horas después de la perfusión. La mediana de recuperación in vivo adicional (RVI) fue de 1,7 (rango 1,30 - 2,73) mg/dl por mg/kg de peso corporal. La siguiente tabla muestra los resultados farmacocinéticos.

Resultados farmacocinéticos para la actividad fibrinogénica

Parámetro (n=14)	Media ± DE	Mediana (rango)
t _{1/2} [h]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73-117,26)
C _{máx} [g/l]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00-2,10)
ABC para una dosis de 70 mg/kg [h·mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Parte extrapolada del ABC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13-12,14)
AC [ml/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45-0,86)
TMR [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14-126,44)
V _d [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22-67,67)
RIV [mg/dl por mg/kg de peso corporal]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

t_{1/2} = vida media en la eliminación.

h = hora

C_{máx} = concentración máxima en 4 horas

ABC = área bajo la curva

AC = aclaramiento

TMR = tiempo medio de residencia

V_d = volumen de distribución en estado de equilibrio

DE = desviación estándar

RIV = recuperación in vivo

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos, como los estudios con dosis únicas de Riastap y estudios de seguridad farmacológica no ha relevado un riesgo especial para los humanos.

Los estudios preclínicos con dosis repetidas (toxicidad crónica, cancerogenicidad y mutagenicidad) son impracticables en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos tras la administración de proteínas humanas heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Albumina humana, clorhidrato de L-arginina, hidróxido sódico (para ajustar del pH), cloruro sódico, citrato sódico.

6.2 Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, disolventes o diluyentes, exceptuando los mencionados en la sección 6.6. Para la administración intravenosa de la solución reconstituida a temperatura ambiente se recomienda el uso de un kit estándar de perfusión.

6.3 Período de validez

5 años.

Tras la reconstitución, su estabilidad físico-química se ha demostrado durante 8 horas a temperatura ambiente (max. +25 °C). Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico y dado que Riastap no contiene ningún conservante, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, no debe conservarse más de 8 horas a temperatura ambiente. No refrigerar la solución tras la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial por debajo de 25 °C. No congelar. Mantener el vial en su envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos para perfusión de cristal incoloro, tipo II Ph. Eur., sellados con tapón de goma (bromobutilo), capsula de aluminio y disco de plástico.

Envase de 1 g

1 frasco contiene 1 g de fibrinogeno humano

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Instrucciones generales

- La reconstitución y el transvase deben realizarse en condiciones asepticas.
- Los productos reconstituidos deben examinarse visualmente para comprobar que no contiene partículas extrañas ni presentan decoloración antes de administrarlos al paciente.
- La solución debe ser prácticamente incolora o amarillenta, clara a ligeramente opalescente y de pH neutro. No use soluciones turbias o que contengan depósitos.

Reconstitución

- Atemperar el disolvente y el polvo en los frascos sin abrir a temperatura ambiente o a temperatura corporal (no superior a 37 °C).
- Riastap se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables (50 ml, no incluida en la presentación).
- Retirar la capsula del frasco de Riastap dejando expuesta la superficie central de los tapones de perfusión.
- Tratar la superficie del tapón de perfusión con solución antiséptica y dejar secar.
- Transferir el disolvente con un dispositivo de transferencia adecuado al interior del frasco de perfusión. Procurar la humectación completa del polvo.
- Agitar suavemente el frasco hasta la completa reconstitución del polvo y que la solución se encuentre lista para la administración. Evitar agitar energicamente puesto que ello daría lugar a la formación de espuma. La reconstitución completa del polvo tiene lugar en un máximo de 15 minutos (por lo general, de 5 a 10 minutos).
- El producto reconstituído debe administrarse inmediatamente a través de una línea de inyección/perfusión separada.
- Tener cuidado de que no penetre sangre en las jeringas que contienen el producto.

Cualquier cantidad de producto que no se haya usado o cualquier material residual debe eliminarse cumpliendo la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2010

ANEXO 4: COMUNICACIONES A CONGRESOS

41st ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Barcelona, October 2012

González-Guerrero C, Mestre Galofré L, Brandariz Nuñez D, *et al.* *Use of human prothrombin complex concentrate and human fibrinogen concentrate administration to patients with high-risk of severe bleeding in a trauma hospital.*

19th European Association Hospital of Pharmacists (EAHP) Congress, Barcelona, March 2014

González-Guerrero C, Brandariz-Núñez D, Mena-Carmona D, *et al.* *Use of human fibrinogen in patients at high risk of severe bleeding in a trauma hospital.*

USE OF HUMAN PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE AND HUMAN FIBRINOGEN CONCENTRATE ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH HIGH-RISK OF SEVERE BLEEDING IN A TRAUMA HOSPITAL

González-Guerrero, C., Mestre Galofré, L., Brandariz Nuñez, D., Juárez, J.C., Lalueza, P., Girona, L., Montoro, J.B.
Pharmacy Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background

Deficiency in prothrombin complex concentrates (PCC) and fibrinogen is a cause of massive haemorrhage whose correct management in emergency situations is controversial.

Methods

Retrospective observational study in a Trauma hospital. Patients with a documented life-threatening haemorrhage who received a PCC or fibrinogen prescription were included in the protocol, during a follow-up period of 6 months. Demographic data, treatment indication, INR (International Normalized Ratio) before and after treatment, admission diagnosis, PCC (II, VII, IX and X factors), fibrinogen dose, current oral anticoagulants (OAT) treatment, as well as data on administration of vitamin K, tranexamic acid or other hemoderivatives (red cells, platelets, plasma) was collected.

Results

A total of 18 patients were included in the study: 9 with PCC, 5 with fibrinogen, and 4 with both drugs. 60% and 71% of patients treated with PCC and fibrinogen, respectively, were women. Patient's mean age was 52 (range 18-90) for PCC and 58.12 (range 33-81) for fibrinogen.

- 20% of the patients who received PCC were being treated with oral anticoagulants (OAT) prior to the emergency bleeding.
- 64.71% had a politraumatism, and 82.35% were under surgical procedures when the PCC or fibrinogen was administered.

MEAN INR OF ALL PCC PATIENTS:

- PRIOR: 1.73 (SD 0.60).
- AFTER: 1.35 (SD 0,15)
- MEAN DOSE: 1680 UI (600 - 2400 UI). Being the dose referred to the IX factor.

MEAN INR OF OAT PATIENTS WITH PCC (20%):

- PRIOR: 2,60 (SD 0,40)
- AFTER: 1,31 (SD 0,05)

None of the anticoagulated patients were treated with fibrinogen.

FIBRINOGEN:

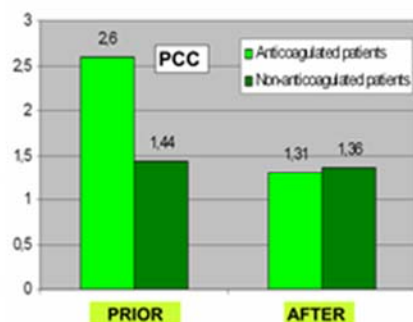
- PRIOR: fibrinogen mean levels were 1.95 (SD 1.18)
- AFTER: fibrinogen mean levels were 2,53 SD (1,04)
- MEAN DOSE: 2,38g. (1 - 4g.)
- BIOLOGIC RECUPERATION: 131.4 % (45 - 240 %). 1gr of fibrinogen causes an average increase of 0.47 g / L in fibrinogen plasma concentration.

Survival after seven days was:

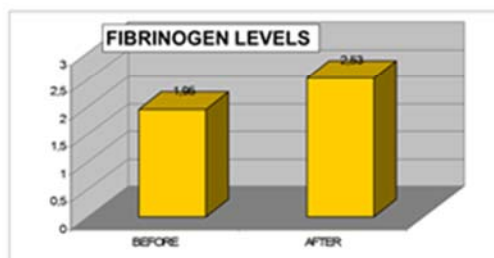
- For PCC:
Anticoagulated: 50% (2patients)
Non-anticoagulated: 100% (8 patients)
- For fibrinogen: 87,5% (8 patients)

Objective

To ascertain how PCC and fibrinogen are used in patients with life-threatening hemorrhagic disorders (trauma and surgery), especially in patients with underlying disease states that limit PCC synthesis or fibrinogen synthesis.



There is a estadistically significant difference between OAT and NON-OAT patients ($p=0,001$, t-student-Fisher)



Conclusions

- PCC treatment normalized INR among anticoagulated patients.
- Fibrinogen administration raised fibrinogen levels to the recommended serum levels range (according to the european guidelines).
- Consensus guidelines are needed for the appropriate therapeutic management of patients with severe bleeding.
- Clinical pharmacist should play an important role when managing patients with severe bleeding.



USE OF HUMAN FIBRINOGEN IN PATIENTS WITH HIGH-RISK OF SEVERE BLEEDING IN A TRAUMA HOSPITAL

González-Guerrero, C., Brandariz Núñez D., Mena Carmona D., Alcalde Rodrigo M., Juárez JC., Montoro, JB.
Pharmacy Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Spain

Background

Deficiency in human fibrinogen is a cause of massive haemorrhage whose management in emergency situations is the subject of debate.

Settings and Methods

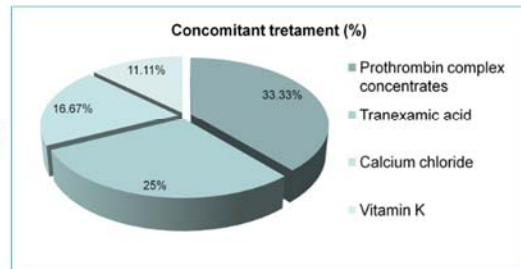
In a third-level Trauma hospital, patients with a documented life-threatening haemorrhage who received a human fibrinogen prescription were included in the protocol, over a period of 12 months. Demographic data, treatment indication, Quick index, haemoglobin and haematocrit before and after treatment; admission diagnosis, fibrinogen dose and concomitant blood product treatment were collected.

Results

- ❖ 36 patients (69.57% ♂ and 30.43% ♀)
- ❖ Mean age: 55.23 years (range 18 – 85)
- ❖ Average dose: 2.39g
- ❖ Global survival after seven days: 86.96%
- ❖ 80.43% of patients had received surgery

Objective

Prospective, observational study, to ascertain how human fibrinogen is used in patients with life-threatening haemorrhagic disorders (trauma and surgery), especially in patients with underlying disease states that limit fibrinogen synthesis. Moreover, it aims to assess the adherence to the European guideline recommendations.



FIBRINOGEN PLASMA LEVELS			
	Plasma fibrinogen before administration (g/L)	Plasma fibrinogen after administration (g/L)	Adjustment to the European Clinical Guidelines
<2g/L	1.1	2.23	58.62 % adjusted
>2gr/L	2.83	2.78	41.38 % did not adjust

BLOOD PARAMETERS				
	Before administration	After administration	After 3 days	After 7 days
QT (s / % / INR)	21.73 / 68.88 / 1,62	19.20 / 75.96 / 1,38	18.35 / 79.96 / 1,36	17.35 / 84.71 / 1,29
aTTP (s)	41,29	32,22	35,17	32,32
Hb (g/dL)/ Ht (%)	9.37 / 27.46	9.63 / 28.02	9.77 / 28.44	-

Conclusions

- Among the patients studied it has been observed a notorious improvement in the coagulation parameters, as well as in the haemoglobin and haematocrit levels.
- Regarding to the European Clinical Guidelines, a 41.38% did not follow the recommendations as their fibrinogen initial levels were superior to 2gr/L.

ANEXO 5: ARTÍCULOS PREVIOS

ANEXO 5.1: FARMACIA HOSPITALARIA



REVISIONES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura

Celia González Guerrero and José Bruno Montoro Ronsano

Servicio de Farmacia, Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona, Spain.

Abstract

Objetivos: to develop the different factors involved in the physiopathology of trauma-induced coagulopathy, through a review of publications on the matter; as well as to assess the evidence available on the treatment of critical bleeding and the recommendations by clinical practice guidelines.

Methods: a search has been conducted on the bibliography published about the physiopathology and treatment of critical bleeding in the PUBMED, BestPractice, UpToDate databases and the Cochrane Plus Library. The main key words used for this search were "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusion guidelines", "massive transfusion guidelines" and "fibrinogen replacement therapy". The most clinically relevant articles were selected for this review.

Conclusions: the physiopathology of the trauma-induced coagulopathy is a more complex matter and involves more factors than was initially assumed. The early treatment of the coagulopathy is critical for the initial management of the critical bleeding. However, the use of blood derivatives should be rational and based on homogeneous and high-quality scientific evidence.

The main cornerstones for the treatment of critical bleeding are: fluid therapy, fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate, plasma, erythrocyte or platelet concentrates, tranexamic acid, and calcium. Their administration

Resumen

Objetivos: desarrollar los factores implicados en la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo (CAT) mediante una revisión de la literatura publicada al respecto; además de revisar la evidencia disponible sobre el tratamiento de la hemorragia crítica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Métodos: se ha realizado una búsqueda de la bibliografía publicada sobre la fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica en las bases de datos PUBMED, BestPractice, UpToDate y la Biblioteca Cochrane Plus. Las principales palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusión guidelines", "massive transfusion guidelines" y "fibrinogen replacement therapy". Los artículos más clínicamente relevantes han sido seleccionados para la revisión.

Conclusiones: la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado. El tratamiento precoz de la coagulopatía es imprescindible para el manejo inicial de la hemorragia crítica. No obstante, el uso de hemoderivados debería ser racional y basado en una evidencia científica homogénea y de alta calidad.

Los principales pilares del tratamiento de la hemorragia crítica son la fluidoterapia, el concentrado de fibrinógeno, el concentrado de complejo protrombínico, el plasma, los concentrados de hematíes o de plaquetas, el ácido tranexámico y el calcio. Su

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: c.gonzalez@vhebron.net (Celia González Guerrero).

should be assessed depending on the clinical condition of each patient.

KEYWORDS

Treatment for critical bleeding; Physiopathology of the trauma-induced coagulopathy; Fibrinogen; Prothrombin complex; Blood derivatives.

Farm Hosp. 2015;39(6):382-398

Method

A search was conducted on the bibliography published about the physiopathology and treatment of critical bleeding in the PUBMED, BestPractice database, UpToDate database, and the Cochrane Plus Library. The main key words used for this search were: "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusion guidelines", "massive transfusion guidelines" and "fibrinogen replacement therapy". The most clinically relevant articles have been selected for this review.

Introduction

Critical bleeding is the main cause of avoidable death after trauma. A fourth of all trauma patients will present a trauma-induced coagulopathy (TIC). Patients with TIC have a five times higher risk of death within the first 24 hours, higher transfusion requirements, a longer hospital stay, and are susceptible to presenting more complications¹. Brohi² and MacLeod³ had already stated in 2003 that trauma itself is the trigger for trauma-induced coagulopathy.

Within the setting of trauma patients, coagulopathies can be classified into two groups: TIC in the strict sense, or iatrogenic TIC. TIC is a pathologic response due to a deregulation of hemostasis, secondary to a trauma injury. Iatrogenic TIC, on the other hand, is caused by previous treatment with oral anticoagulants, or by hemodilution due to an abundant fluid therapy administered after the critical bleeding¹.

Paradoxically, there are many similarities between disseminated intravascular coagulation with fibrinolytic phenotype (DIC) and TIC: low levels of fibrinogen (increased fibrinolysis and, therefore, increase in the fibrinogen and fibrin degradation products), low platelet count, prolonged prothrombin time, and low levels of proteins controlling coagulation (e.g. antithrombin levels are lowered, and therefore, hypercoagulation will develop; or there is a reduction in the alpha2-plasmin inhibitor, leading to higher fibrinolysis)⁴.

Thus, the objectives of the present paper are to develop which mechanisms are involved in the physiopathology of trauma-induced coagulopathy (TIC), through a review of literature published about this matter, as well as to review the evidence available on the treatment for

administración debería valorarse en función de las condiciones clínicas de cada paciente.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento de la hemorragia crítica; Fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo; Fibrinógeno; Complejo de protrombina; Hemoderivados

Farm Hosp. 2015;39(6):382-398

critical bleeding and the recommendations by clinical practice guidelines.

Results

Tic physiopathogenesis

Traditionally, TIC mechanisms were focused on the hemodilution + hypothermia + acidosis triad. Though this triad is still valid, recent studies on the physiopathology of TIC, besides the *Cell-based Model*^{5,6}, have demonstrated that this is a more complex matter which involves more factors than was initially assumed⁷ (Figure 1).

Other factors involved:

- **Platelet dysfunction:** The involvement of the platelet function was considered when sustained bleeding was observed in trauma patients with normal platelet counts. Multiple factors would be involved in platelet dysfunction: hypothermia (a consequence of bleeding and hemorrhagic shock), lesion severity, and the storage methods for platelet concentrates after donation by volunteers (media, temperatures, processing...) It is believed that platelet dysfunction would also be affected as a response, for example, to ADP (adenosine diphosphate) arachidonic acid, collagen, and thrombin receptor activating peptide^{1,8-10}.
- **Endothelial dysfunction:** Some endothelial cells generate proteins, in the context of trauma, which will favour patient anticoagulation. These proteins inhibit thrombin formation through the production of thrombomodulin. With the activation of the protein C endothelial receptor, they will also produce chondroitin and heparan sulfate¹, as well as a recently studied glycoprotein (sydecan-1)¹¹. Chondroitin sulfate increases the efficiency of the thrombin inhibition conducted by the thrombomodulin; while heparin sulfate increases the efficiency of thrombin inhibition conducted by antithrombin III. Ostrowski et Johansson¹² described an endogenous heparinization in 5% of those trauma patients studied, which corresponded to those patients with higher lesion severity, higher transfusion requirements, more prolonged prothrombin times, and higher evidence of endothelial damage.
- **Protein C activation:** Protein C plays a key role in TIC development. It presents a dual activity: cytoprotective and antiacogulant. On one hand, cytoprotective against

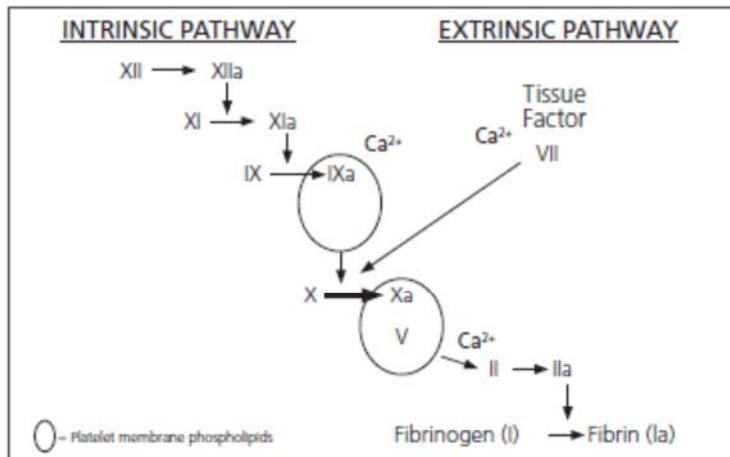


Figure 1. Traditional coagulation cascade, divided into intrinsic and extrinsic pathways.

cytotoxicity secondary to hypoperfusion after hemorrhagic shock, antiinflammatory and limiting endothelial permeability (higher permeability, higher inflammation and higher oedema); and on the other hand, anticoagulant inhibiting thrombin formation (inhibiting the FVa and FVIIIa factors) and promoting fibrinolysis (encouraging plasmin formation and inhibiting PAI-1, the physiological inhibitor of tPA and uPA, thus encouraging fibrin dot degradation and increasing the levels of fibrinogen degradation products)^{1, 13, 14}.

- **Oxidative modification of proteins involved in coagulation:** It is believed that the oxidative modification of certain domains of proteins involved in coagulation, such as PAI-1, C protein, thrombomodulin or fibrin, would encourage TIC development^{15, 16}. Burney et al.¹⁷ have recently provided data about the oxidation of a methionine located in the *alfa C-subdomain* of fibrin. This results in the alteration of the fibrin lateral aggregation during polymerization, with the subsequent involvement of compact clot formation. This oxidative damage would appear in the setting of oxidative stress, such as hemorrhagic shock secondary to trauma. Reactive oxygen species are liberated by leukocytes, platelets and endothelial cells after the activation of inflammatory pathways, endothelial lesion and tissue hypoperfusion.
- **Hyperfibrinolysis:** The vast majority of multiple trauma patients will present a certain degree of fibrinolysis, and approximately 5% (according to Raza et al.¹⁸) would present severe hyperfibrinolysis. Fibrinogen degradation is controlled by plasmin, which is generated through plasminogen activation by tPA and uPA. Plasmin will degrade the cross-links between fibrin molecules, dissolving the fibrinogen clot. This fibrinogen degradation process is inhibited by PAI-1, which deactivates tPA and uPA. The relationship between activated protein C,

which inhibits PAI-1, and hyperfibrinolysis, is reinforced. On the other hand, Lustenberger et al.¹⁹ have recently studied the TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*). This is a plasminogen activation inhibitor, and it has been observed to be reduced in patients with TIC. TAFI is activated by thrombin, and inhibits fibrinolysis by splitting a carboxy-terminal end of a lysine residue of the fibrin molecule to which plasminogen and tPA will bind (figure 2).

Critical bleeding treatment

Early treatment for coagulopathy, together with fast diagnosis and the control of the source of bleeding, are three key points in the initial management of critical bleeding. The initial replacement strategy consists essentially in the administration of fibrinogen, prothrombin complex (PCC) and fresh frozen plasma (FFP)

Fibrinogen

This is a glycoprotein synthesized in the liver, necessary both for platelet aggregation and fibrin formation. The conversion of fibrinogen to fibrin is catalyzed by thrombin, and fibrinogen levels will determine the quantity and complexity of the fibrin net formed during coagulation. If fibrinogen levels are reduced, the fibrin net will be more fragile and unstable, and will affect secondary hemostasis²⁰⁻²⁸.

On one hand, fibrinogen plays a key role in thrombus formation and stabilization; while it will also cause platelet activation and aggregation by binding with the GPIIb/IIIa platelet receptors. Low levels of fibrinogen have been associated with an increased risk of bleeding and a higher risk of mortality²⁰⁻²⁸.

Fibrinogen is the first plasmatic factor to become depleted in critical bleeding. There are three ways to supply

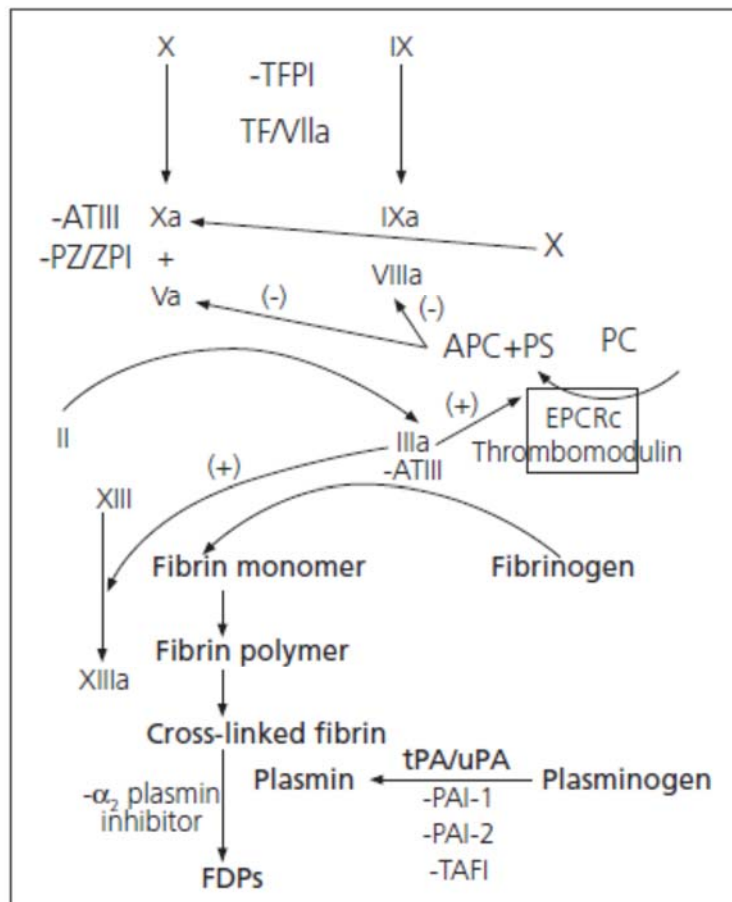


Figure 2. Factors regulating fibrin clot formation.

fibrinogen: fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and fibrinogen concentrate. The latter is the most frequently used, because it does not need refrigeration, does not require cross-tests, it does not cause hemodilution, and can be administered rapidly (up to 6g in under 3 minutes)^{26, 27}.

Though clinical guidelines recommend fibrinogen administration in order to reduce bleeding and/or transfusion rate (level 1C)^{26, 27, 34}, the indication according to label for fibrinogen concentrate administration is only for treatment of bleeding in patients with congenital hypo or afibrinogenemia with tendency to bleeding²⁹.

There is no universal consensus regarding the critical levels of fibrinogen for trauma patients, though the key role of fibrinogen in critical bleeding control is widely accepted. Low fibrinogen levels are a negative prognostic factor, and therefore the early correction of levels has been associated with a higher survival. English^{30, 31} and American³² guidelines recommend fibrinogen adminis-

tration when levels are below 1g/L. On the other hand, the *European Trauma Guidelines*³⁴, the *European Society of Anaesthesiology*³⁵ and the *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*³³ recommend maintaining fibrinogen levels above 1.5-2g/L.

Prothrombin Complex Concentrate (PCC)

Those PCCs marketed in Spain contain 4 coagulation factors (II, VII, IX and X). In order to minimize thrombogenicity, they also contain protein C, protein S, antithrombin III and/or heparin. The different commercial brands are equally potent in terms of activity, but they have certain differences in terms of composition. Typically prescribed doses refer to factor IX, and are usually dosed at a mean 20U/Kg (15-25U/Kg)^{26, 27, 34, 38}.

Though the indications approved in the product specifications³⁸ for PCCs are urgent reversal of anticoagulation

by vitamin K antagonists (normalization of INR between 10 and 30 minutes after administration) and perioperative treatment and prevention of bleeding by congenital deficiency of any of the coagulation factors depending on vitamin K, its *off-label* use has become increasingly common in non-anticoagulated patients, trauma patients, or those who present uncontrolled bleeding during surgery³⁶⁻³⁷. In fact, clinical guidelines recommend its use in patients not treated with vitamin K antagonists (VKAs), with coagulopathy in the context of trauma, perisurgical bleeding, or acute liver impairment with a level 2C of evidence / recommendation^{26,27,34}.

An increasing number of clinical guidelines are highlighting its numerous advantages vs. plasma. This is a concentrated product which does not worsen hemodilution or has any impact on the fluid balance of the patient. It can be stored at room temperature, and therefore does not require to be defrosted before administration. It can be administered regardless of blood type, with rapid administration and anticoagulation reversal. In intracranial hemorrhage, which is the most severe event associated with anticoagulation with vitamin K antagonists, studies have demonstrated a higher INR correction and bleeding control in patients treated with PCC vs. those treated with plasma^{39,40}.

Regarding the reversal of new oral anticoagulants, neither clinical guidelines nor product specifications have formally recommended its use, because efficacy and safety data are still very limited. As there is some experimental evidence which seems to support the use of activated prothrombin complex concentrates (e.g. FEIBA®), recombinant Factor VIIa or PCCs, their use could be considered in cases where there is an urgent need to reverse anticoagulation, such as, for example, an emergency surgical procedure⁴¹⁻⁴³.

Plasma

Clinical guidelines recommend (level 1B) an initial dose of 10-15ml/Kg for initial management of critical bleeding^{26,27,34}. Plasma contains both procoagulants (such as coagulation factors and fibrinogen) and coagulation cascade inhibitors; as well as other proteins such as albumin or immunoglobulins. But as has been previously mentioned, it presents certain disadvantages when compared with the fibrinogen concentrate or PCC separately. There are no special storage conditions for any of both concentrates, there is no need to defrost, no compatibility tests are required, they can be administered rapidly with the subsequent rapid effect, and they do not cause the hemodilution generated by plasma. Reviews on the clinical utility of plasma, and studies comparing its use vs. fibrinogen concentrate or PCCs, have questioned the use of plasma for the management of critical bleeding, due to the advantages presented by the latter products⁴⁴⁻⁴⁶.

Erythrocyte and Platelet Concentrates

The administration of Erythrocyte Concentrates (ECs) and Platelet Concentrates will be mostly conducted based

on test results. It is not recommended to use hematocrit as an isolated marker for critical bleeding (level 1B). However, the administration of erythrocyte concentrates is recommended in order to maintain hemoglobin levels between 70 and 90mg/L (level 1C)^{26,27-34}.

Primary hemostasis is well preserved with platelet levels of 100×10^9 platelets/L, as long as platelet function is adequate. It is recommended to administer platelet concentrates in order to maintain levels above 50×10^9 platelets/L (level 1C) to prevent thrombocytopenia from contributing to the bleeding^{26,27-34}. Thrombocytopenia will typically develop after factor deficiency (fibrinogen, prothrombin complex...) and after the clinical development of microvascular hemorrhage.

It is known that erythrocytes are involved in hemostasis by stimulating platelet activation and thrombin generation⁴⁷, and that hematocrit levels below 30% (Hb 9g/dl) will reduce the hemostatic efficacy of platelets. However, more studies are necessary in order to determine the hematocrit and haemoglobin levels required for controlling a massive bleeding.

Tranexamic Acid (TXA)

European clinical guidelines for management of critical bleeding in trauma patients recommend the use of antifibrinolytics (level 1B) in patients with hyperfibrinolysis^{26,27,34}. In the Update of the Seville Document, treatment with tranexamic acid (TXA) is recommended in order to reduce bleeding and/or transfusion rate in multiple trauma patients with significant bleeding (level 1B)^{26,27}.

Antifibrinolytics include TXA and Epsilon-aminocaproic acid: both are synthetic lysine analogues that competitively inhibit plasminogen binding to lysine residues on the fibrin surface, thus preventing the conversion of plasminogen into plasmin. TXA is 10 times more potent than Epsilon-aminocaproic acid. The recommended doses for TXA are 10-15mg/Kg followed by a 1-5mg/kg/h infusion; the Epsilon-aminocaproic acid doses are 100-150mg/Kg followed by a 15mg/Kg/h infusion^{26,27}.

Specifically, TXA is a very cost-effective drug, which has demonstrated in recent studies a reduction in the incidence of coagulopathy and in mortality^{48,49} (Table 1).

Calcium

Calcium is essential for the activation of coagulation factors in different stages, therefore it is necessary to maintain adequate levels of this cation. Guidelines recommend with an evidence / recommendation level 1C to monitor calcium levels in plasma in order to maintain them $>0,9$ mmol/l (therapeutic range 1.1-1.3 mmol/l) during massive transfusion. Low levels of plasma calcium at admission have been associated with a higher transfusion requirement and higher mortality. However, there are no data demonstrating that preventing hypocalcemia can reduce mortality among patients at risk of critical bleeding³⁴.

Table 1. Some clinically relevant publications about the use of hemoderivatives in critical bleeding

Hemoderivative assessed	Article	Contents
Fibrinogen	Farriols et al. ³⁶	69 patients were included in this observational and retrospective study; 62% of them presented hypofibrinogenemia due to consumptive coagulopathy. After a mean dose of 4g, a mean increase of 1.09g/L was observed in plasma fibrinogen. Coagulation parameters increased significantly (P<0.001). Mortality rates were 32.3% (after 24 hours), and 44.2% (after 72h). Through logistic regression, a relationship was established among patients with an acute fibrinogen deficiency between higher levels of plasma fibrinogen and a higher survival (P=0.014). In the rest of more chronic hypofibrinogenemias, only a trend was observed, without being significant.
Fibrinogen	The Cochrane Collaboration ²⁸	A systematic search was conducted in the following databases: the Cochrane Central Register of Controlled Trials; MEDLINE (from 1950 to August, 9th, 2013); EMBASE (from 1980 to August, 9th, 2013); International Web of Science (from 1964 to August, 9th, 2013); CINAHL (from 1980 to August, 9th, 2013); LILACS (from 1982 to August, 9th, 2013); and in the Chinese Biomedical Literature Database (until November, 10th, 2011); together with the databases for on-going clinical trials. All randomized clinical trials were included, which compared fibrinogen concentrate with placebo or another treatment in bleeding patients, excluding newborns and hereditary disorders. It was observed that the fibrinogen concentrate seems to reduce transfusion requirements, but those clinical trials included lacked the potency to detect differences regarding mortality or clinical benefit. Overall, the conclusion is that the evidence supporting the use of fibrinogen in critical bleeding is weak and heterogeneous, and that further research about it is required.
Fibrinogen vs. plasma	Kozek-Langenecker et al. ⁴⁵	Those studies that assessed blood loss, transfusion requirements, duration of hospital stay, survival, and plasma levels of fibrinogen when the fibrinogen concentrate or fresh plasma were used, were identified from databases (from 1995 to 2010). Scientific evidence does not seem to favour the use of plasma in the surgical setting, or for trauma patients with massive transfusion. The administration of the fibrinogen concentrate was generally associated with better outcomes.
PCC	Leal-Naval et al. ³⁶	142 patients treated with PCC were included in this observational and retrospective study. Patients were classified into three groups: those anticoagulated with VKA (receiving surgery or at risk of critical bleeding), anticoagulated with VKA and with intracranial bleeding, and non-anticoagulated patients at risk of critical bleeding. All patients received a mean dose of 1200UI (15U/Kg) of PCC, and their INR was reduced from 4±3 to 1.7±1.2 (P<0.01). INR normalization was significant in the three arms, but particularly in those with INR>4. Blood loss and transfusion requirements were also significantly reduced in the three arms.
TXA	CRASH-2 trial collaborators ⁴⁰	Blind and randomized clinical trial conducted in 274 hospitals from 40 countries. 20211 adult trauma patients at risk or with critical bleeding were included. These were randomized within the 8 hours after admission to TXA (loading dose of 1g in 10min, followed by 1g every 8 hours), or to placebo. TXA reduced mortality (for any cause) safely and significantly, as well as the risk of bleeding. Mortality in the TXA group: 1463 [14.5%] vs placebo: 1613 [16.0%]; relative risk 0.91, 95% CI 0.85–0.97; p=0.0035. The risk of death due to critical bleeding was reduced from the TXA arm [4.9%] vs. placebo 574 [5.7%]; relative risk 0.85, 95% CI 0.76–0.96; p=0.0077.

PCC (Prothrombin Complex Concentrate); VKA (Vitamin K antagonists); TXA (Tranexamic Acid).

Activated Factor VII (rFVII)

Its authorization in Europe extends to patients with selective factor VII deficiency and Glanzmann thrombasthenia. Its off-label use has been relegated, in patients with bleeding refractory to surgical hemostasis and usual hemotherapy support, as previously mentioned (level 2C)^{26,27,34}. It will only be effective if the sources of active

bleeding are controlled, and if the levels of fibrinogen, platelets, hematocrit, plasma calcium, plasma pH, etc., have been minimally normalized³⁴.

A systematic review³⁰ where rFVII was assessed in 5 indications (intracranial hemorrhage, cardiac surgery, trauma, liver transplant, and prostatectomy) concluded that there is no evidence for reduction in mortality with rFVIIa, and that in some of the indications, such as intra-

cranial hemorrhage after traumatic brain injury, it increased the risk of thromboembolism. That is why there is a recommendation against its use in this indication, with a level 2C^{26,27,34}.

Fluid Therapy

Clinical guidelines recommend an early initiation of fluid therapy in those patients with active bleeding and hypotension (level 1A). Hypovolaemia correction through fluid administration is the first measure to take for any type of severe bleeding, because the body has a much lower tolerability to hypovolaemia than to anaemia^{26,27}.

It is recommended that crystalloids should represent the initial option for volemia restoration (level 1B). The most widely used crystalloids are: isotonic saline solution at 0.9%, Ringer's solution, and other "balanced" solutions (Plasmalyte[®], containing acetate; Ringer's lactate[®], containing lactate). The lactate in the latter can be metabolized into bicarbonate, and in theory could be useful to treat the metabolic acidosis of the lethal triad in these patients; but lactate metabolism is inhibited during shock. On the other hand, Ringer's lactate has been considered a more physiological source of chloride (109mmol/L) than isotonic saline solution at 0.9% (150mmol/L). Some studies⁵¹ have even suggested the association between the use of fluid therapy regimens restricted in chloride and a lower incidence of renal impairment and requirement for renal replacement, but results have not been conclusive. That is why, in order to reduce the risk of metabolic disorders during resuscitation or volemia reposition, it is recommended that balanced saline solutions (Ringer's lactate[®] or acetate) should replace normal saline at 0.9% (level 1B); as long as there is no traumatic brain injury^{26,27}.

The main adverse effect of resuscitation with crystalloids is dilutional coagulopathy. For this reason, when crystalloids are not enough, the use of colloids should be assessed. Those colloids available are: hydroxyethyl starches, gelatins, and human albumin. The disadvantages of gelatins are their low molecular weight, their limited ability to expand (70-80%), and their short half-life (2-3 hours). Albumin has a major volume expanding effect (albumin 5%: 100%; albumin 20%: 200-400%) with fast onset of action and sustained action, but its use is not recommended in the context of the bleeding patient. The problem it presents is that it is not contained exclusively in the intravascular space, and it could worsen the interstitial and pulmonary oedema; at the same time, it could cause coagulation disorders and hemostasis by inhibiting platelet function and increasing the effect of antithrombin III, leading to a state of hypocoagulability. Besides, this is a hemoderivative, with their associated problems (high price, limited source of supply, etc.) Therefore, the solutions that contain hydroxyethyl starches are the most widely used for volume expansion

when the single infusion of crystalloids is not considered enough. These must be used at the minimal effective doses and during the shortest period of time possible.

After the safety warnings published in 2013, the European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) confirmed that those solutions for intravenous perfusion that contain hydroxyethyl starch must not be used in patients with sepsis, patients in critical condition, or burnt patients, due to a higher risk of severe renal failure and higher mortality. These solutions will only be indicated in case of hypovolemia due to acute bleeding, for a maximum of 24 hours, and watching renal function during at least 90 days, as long as treatment with crystalloid solutions is not considered enough, and taking into account all contraindications and precautions for use⁵²⁻⁵⁵.

Thromboelastography (TEG): Bedside management of coagulation

TEG assesses the viscoelastic properties of coagulation during clot formation and lysis. This technique represents an advance in coagulopathy diagnosis, because it allows to make early bedside clinical decisions. In less than 10 minutes, results are obtained graphically, allowing a fast assessment of overall coagulation, and to replace those coagulation factors that the patient is really lacking^{26,27}.

Discussion

It is worthwhile knowing the physiopathology of trauma-induced coagulopathy, because critical bleeding is the main cause of avoidable death after trauma. Besides, in the majority of cases the patient is a healthy individual who could return to their basal situation once they have overcome the coagulopathy, and the trauma if possible. Therefore, it is important also to know in which conditions the use of hemoderivatives will be optimal for critical bleeding management.

Both the hemodilution, hypothermia and acidosis triad used to explain TIC, as the traditional coagulation cascade clearly differentiated between the intrinsic and extrinsic pathways, are very useful from an educational point of view in order to understand the physiopathology of critical bleeding, but they have been gradually relegated. In the new theories, TIC physiopathology would be much more complex, with many more interrelated factors involved.

Undoubtedly, it is also necessary to continue studying which conditions of use are optimal for each hemoderivative, in order not to use them indiscriminately. On one hand, current evidence supporting the use of said hemoderivatives is weak and of low quality. On the other hand, there is a certain wrong perception of the innocuousness of hemoderivatives, regardless of their associated problems. These are not free from adverse reactions (ana-

phylactic reactions, increased risk of thromboembolism, dilutional coagulopathy, etc.), from a minimal risk of infectious disease transmission, limited sources of supply, and a high economic cost upon hospital budgets.

Conclusions

Trauma-induced coagulopathy is a multifactorial condition, and the components of the coagulation cascade are much more interrelated than was traditionally believed.

Early treatment of coagulopathy is essential for the initial treatment of critical bleeding. However, there should be a rational use of hemoderivatives. The benefit-risk balance should be individually assessed and justified by biochemical tests, blood count test, or thromboelastography.

More studies are required in order to homogenize the recommendations by clinical guidelines, and determine when it will be optimal to use each hemoderivative in the context of trauma-induced critical bleeding.

Bibliography

- Cardenas JC., Wade CE., et Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. *Curr Opin Hematol* 2014; 21:404-409.
- Brohi K., Singh J., Heron M. et Coats C. *Acute traumatic coagulopathy*. *J Trauma* 2003; 54:1127-1130.
- MackLeod JBA, Lynn M, Mckenney MG, Cohn SM et Murtha M. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma*. *J Trauma* 2003; 55:39-44.
- Oshiro et al. *Critical Care* 2014; 18:R61 <http://ccforum.com/content/18/2/R61>.
- Stephanie A. Smith. *The cell-based model of coagulation*. *Vet Emerg Crit Care* 2009;19(1):3-10.
- Hoffman M., Monroe DM. *A cell-based model of Hemostasis*. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.
- Ross Davenport. *Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen*. *Critical Care* 2014; 18:151 <http://ccforum.com/content/18/3/151>.
- Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. *A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients*. *J Trauma* 2011; 71 (Suppl 3):S337-S342.
- Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S, et al. *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. *J Am Coll Surg* 2012;214:739-746.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. *Characterization of platelet dysfunction after trauma*. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:13-19.
- Sillescu M., Rasmussen LS, Jin G. et al. *Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model*. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:12-19.
- Ostrowski SR., Johansson PI. *Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy*. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:60-66.
- Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. *Ann Surg* 2012;255:379-385.
- Chesebro BB, Rahn P., Carles M., et al. *Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice*. *Shock* 2009;32:659-665.
- Closa D., Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. *IUBMB Life* 2004;56:185-191.
- Wood MJ., Helena Prieto J., Komives EA. *Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin*. *Biochim Biophys Acta* 2005;1703:141-147.
- Burney PR, White N, Pfandner J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions*. *PLoS One* 2014;9:e86981.
- Raza I., Davenport R., Rourke C., et al. *The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients*. *J Thromb Haemost* 2013;11:307-314.
- Lustenberger T., Relja B., Puttkammer B., et al. *Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy*. *Thromb Res* 2013;131:e26-30.
- Levy JH et al. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. *TRANSFUSION* 2014; 54:1389-1405.
- Schlump C.J., Schöhl H. *The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy*. *Hämostaseologie* 2014; 34.
- Massimo Franchini, Giuseppe Lippi. *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. *Blood Transfus* 2012; 10: 23-7
- Mosesson MW. *Fibrinogen and fibrin structure and functions*. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1894-904.
- Rahe-Meyer N, Sørensen B. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding*. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1-5.
- Aubron C, Reade M.C et al. *Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients- a systematic review*. *Journal of Critical Care* 2014; 29:471.e11-471.e17.
- Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document"*. *Blood Transfus* 2013; 11: 585-610.
- Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Allogénica*. *Farm Hosp.* 2012;36(6):209-235.
- Wikkelsa A, Lunde J, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 29;8:CD008864.
- AEMPS, Ficha técnica Riastap®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT_72725.pdf.
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. *Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage*. *Anaesthesia* 2010;65:1153-61.
- UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services. *The handbook for transfusion medicine. 2007. [cited 2014 August 6]. Available from: http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm_edition-4_all-pages.pdf*.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report*. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208.
- National Advisory Committee on Blood and Blood Products. *Guidelines for massive transfusion. 2011. [cited 2014 August 6]. Available from: <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/massive-transfusion.html>*.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. *Crit Care* 2013;17:R76.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- Leal-Naval SR., López-Irizaro R., et al. *Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a re-*

- rospective, single center study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2013, 24: 862-868.
37. Mendarte L, Munne M et al. *Use of Human Prothrombin Complex Concentrate in patients with Acquired Deficiency an Active or in High-Risk Severe Bleeding*. *Journal of Coagulation Disorders* 2010.
 38. AEMPS, Ficha técnica Berplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/vt69890/FT_69890.pdf.
 39. Siddiq F, Jallil A, et al. *Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage*. *Neurocrit Care* 2008;8:36-41.
 40. Huttner HB, Schellinger PD, et al. *Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracranial hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates*. *Stroke* 2006;37:1465-70.
 41. Herm Jan M Brinkman. *Global assays and the management of oral anticoagulation*. *Thrombosis Journal* (2015) 13:9.
 42. Babilonia K. and Trujillo T. *The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants*. *Thrombosis Journal* 2014, 12:8.
 43. AEMPS, Ficha técnica Pradaxa®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
 44. Stanworth SJ, Brunskill SJ, et al. *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. *Br J Haematol* 2004, 126:139-152.
 45. Kozek-Langenecker et al. *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*. *Critical Care* 2011, 15:R239.
 46. Schimp et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (RBTM) in major trauma: a retrospective study*. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013, 21:74.
 47. Peyrou V, Lormeau JC, Hierault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. *Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood Thromb Haemost* 1999, 81:400-406.
 48. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2010;376:23-32.
 49. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. *Military Application of Tranexamic Acid In Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study*. *Arch Surg* 147:113-9.
 50. Yank V, Tsuchi CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications*. *Ann Intern Med*. 2011;154:529-40.
 51. Yunus NM, Bellomo R, et al. *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. *JAMA* 2012; 308(15):1566-72
 52. Perner, A. et al. *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
 53. Brunkhorst, F.M. et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-139.
 54. Myburgh, J.A. et al. *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-1911.
 55. AEMPS, October 2013: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietyl-almidon.htm.
 56. A. Fariols Danés et al. *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding*. *Vox Sanguinis* (2008) 94:221-226.

Método

Se ha realizado una búsqueda de la bibliografía publicada sobre la fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica en las bases de datos PUBMED, BestPractice, UpToDate y La Biblioteca Cochrane Plus. Las principales palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusion guidelines", "massive transfusion guidelines" y "fibrinogen replacement therapy". Los artículos más clínicamente relevantes han sido seleccionados para la revisión.

Introducción

La hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presentan una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT). Los pacientes con CAT tienen cinco veces más riesgo de muerte en las primeras 24h, más requerimientos transfusionales, una mayor estancia hospitalaria, y son susceptibles de más complicaciones¹, *Broh*² y *MacLeod*³ en el 2003 ya reafirmaban que el traumatismo por sí mismo es la causa desencadenante de la coagulopatía asociada al traumatismo.

Las coagulopatías en el contexto del paciente traumático se pueden clasificar en dos tipos: la CAT propiamente ó la coagulopatía iatrogénica. La CAT es una respuesta patológica debida a una desregulación en la hemostasis, secundaria a una lesión traumática. La coagulopatía iatrogénica, en cambio, es debida al tratamiento previo con anticoagulantes orales, ó bien, a la hemodilución debida a la abundante fluidoterapia administrada tras la hemorragia crítica⁴.

Paradójicamente, existen muchas similitudes entre la coagulación intravascular diseminada con fenotipo fibrinolítico (CID) y la CAT: niveles bajos de fibrinógeno (fibrinólisis aumentada, y por tanto, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina), recuento bajo de plaquetas, tiempo de protrombina prolongado, y niveles bajos de proteínas que controlan la coagulación (p.ej, bajan los niveles de antitrombina y se produce, en consecuencia, la hipercoagulación; ó disminuyen los niveles del inhibidor de la alfa2-plasmina produciéndose más fibrinólisis)⁴.

Así pues, el presente trabajo tiene como objetivos desarrollar qué mecanismos están implicados en la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo (CAT) mediante una revisión de la literatura publicada al

respecto; además de revisar la evidencia disponible sobre el tratamiento de la hemorragia crítica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Resultados

Fisiopatología de la cat

Tradicionalmente, los mecanismos de la CAT se habían focalizado en la triada hemodilución + hipotermia + acidosis. Aunque esta triada sigue vigente, estudios recientes sobre la fisiopatología de la CAT, además del *Cell-based Model*^{5,6}, han demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado⁷ (Figura 1).

- Otros factores implicados:
- **Disfunción plaquetaria:** se planteó la afectación de la función plaquetaria al observarse hemorragias sostenidas en pacientes traumáticos con recuentos plaquetarios normales. En la disfunción plaquetaria se verían implicados múltiples factores: la hipotermia (consecuencia de la hemorragia y del shock hemorrágico), la gravedad de las lesiones, y los métodos de conservación de los concentrados de plaquetas tras las donaciones de los voluntarios (medios, temperaturas, procesamiento...). Se cree que la disfunción plaquetaria también se vería afectada en respuesta, por ejemplo, al ADP (adenosina difosfato), al ácido araquidónico, al colágeno y al péptido activador del receptor de trombina^{7, 8-10}.
 - **Disfunción endotelial:** algunas células endoteliales generan proteínas, en el contexto del traumatismo, que favorecen la anticoagulación del paciente. Estas proteínas inhiben la formación de trombina mediante la producción de trombomodulina. Con la activación

del receptor endotelial de la proteína C, también producen condroitin y heparán sulfato¹, además de una recién estudiada glicoproteína (la sydecin-1)¹¹. El condroitin sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la trombomodulina; mientras que el heparán sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la antitrombina III. *Ostrowski et Johansson*¹² describieron una heparinización endógena en el 5% de los pacientes traumáticos estudiados, que correspondía con aquellos pacientes con mayor gravedad de las lesiones, mayores requerimientos transfusionales, mayor prolongación de los tiempos de protrombina y más evidencia de daño endotelial.

- **Activación de la proteína C:** la proteína C tiene un papel clave en el desarrollo de la CAT. Tiene una actividad dual: citoprotectora y anticoagulante. Por un lado, citoprotectora frente a la citotoxicidad secundaria a la hipoperfusión tras el shock hemorrágico, anti-inflamatoria y limitante de la permeabilidad del endotelio (más permeabilidad, más inflamación y más edema). Por otro lado, anticoagulante inhibiendo la formación de la trombina (inhibiendo los factores FVa y FVIII) y promoviendo la fibrinólisis (estimulando la formación de plasmina e inhibiendo al PAI-1, el inhibidor fisiológico de la tPA y de la uPA, favoreciendo así la degradación del coágulo de fibrina y aumentando los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno)^{1, 13,14}.
- **Modificación oxidativa de proteínas implicadas en la coagulación:** se cree que la modificación oxidativa de ciertos dominios de proteínas implicadas en la coagulación como el PAI-1, la proteína C, la trombomodulina o la fibrina favorecería el desarrollo de la CAT^{15,16}. *Burney et al.*¹⁷ recientemente han aportado datos sobre la oxidación de una metionina situada en

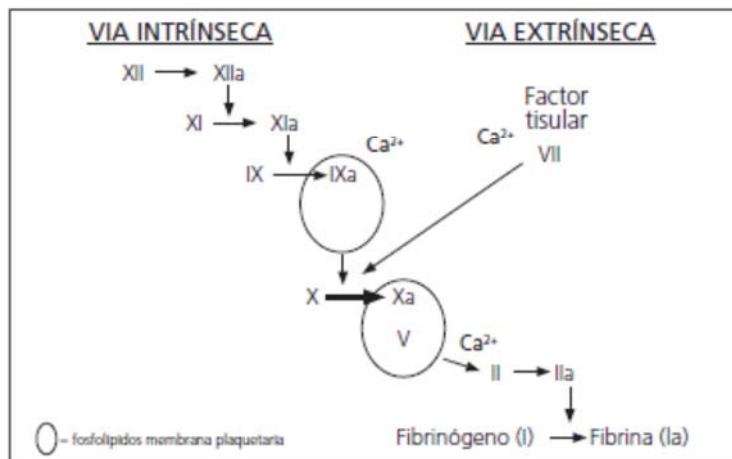


Figura 1. Cascada de coagulación clásica, dividida en la vía intrínseca y extrínseca.

el dominio *alfaC-subdomain* de la fibrina. Esto resulta en la alteración de la agregación lateral de la fibrina durante la polimerización, con el consecuente compromiso de la formación del coágulo compacto. Este daño oxidativo aparecería en el contexto del estrés oxidativo como sería el caso de shock hemorrágico secundario a traumatismo. Especies reactivas de oxígeno son liberadas por leucocitos, plaquetas y células endoteliales tras la activación de vías inflamatorias, lesión endotelial e hipoperfusión tisular.

- **Hiperfibrinólisis:** la gran mayoría de pacientes con politraumatismos presentan cierto grado de fibrinólisis, y un 5% aprox. (según Raza et al.¹⁸) presentarían una hiperfibrinólisis grave. La degradación del fibrinógeno está controlada por la plasmina, la cuál es generada a partir de la activación del plasminógeno por la tPA y la uPA. La plasmina degrada los enlaces cruzados entre moléculas de fibrina, disolviendo el

coágulo de fibrinógeno. Este proceso de degradación del fibrinógeno es inhibido por el PAI-1, que inactiva la tPA y la uPA. Se refuerza la relación entre la proteína C activada, que inhibe el PAI-1, y la hiperfibrinólisis. Por otro lado, *Lustenberger et al.*¹⁹ han estudiado recientemente el TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*). Se trata de un inhibidor de la activación del plasminógeno que se ha observado que se encuentra disminuido en pacientes con CAT. El TAFI se activa por la trombina, e inhibe la fibrinólisis al escindir un extremo carboxi-terminal de un residuo de lisina de la molécula de fibrina al que se une el plasminógeno y la tPA (Figura 2).

Tratamiento de la hemorragia crítica

El tratamiento precoz de la coagulopatía, junto con el rápido diagnóstico y el control del foco de sangrado son

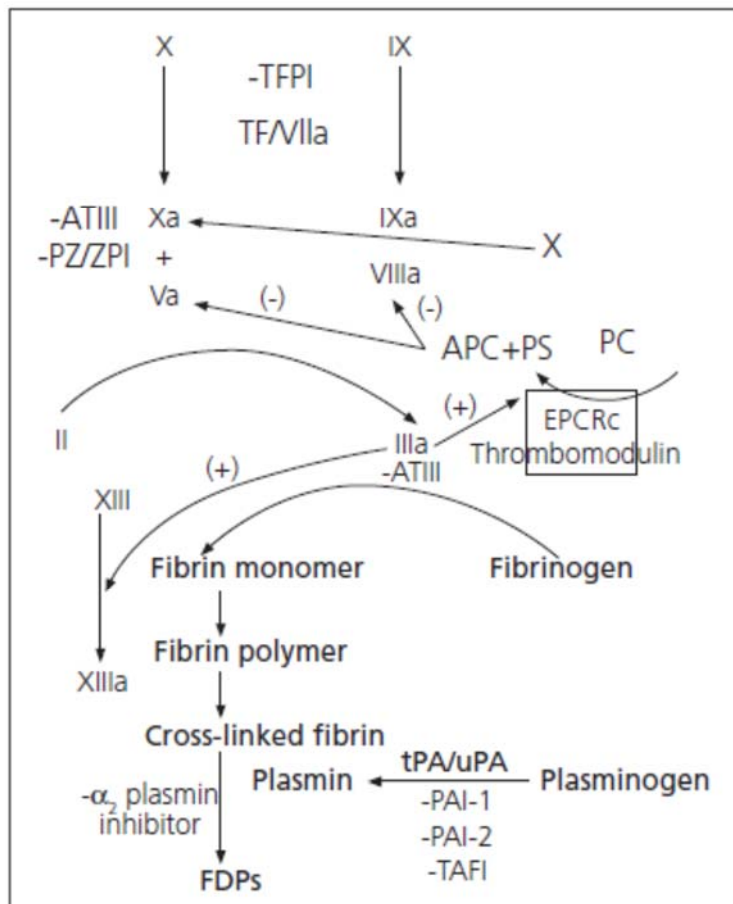


Figura 2. Factores reguladores de la formación del coágulo de fibrina.

tres puntos clave en el manejo inicial de la hemorragia crítica. La estrategia de remplazo inicial consiste fundamentalmente en la administración de fibrinógeno, de complejo protrombínico (CCP) y de plasma (FFP).

Fibrinógeno

Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, necesaria tanto para la agregación plaquetaria como para la formación de la fibrina. La conversión del fibrinógeno a fibrina es catalizada por la trombina, y los niveles de fibrinógeno determinan la cantidad y la complejidad de la malla de fibrina formada durante la coagulación. Si los niveles de fibrinógeno están disminuidos, la malla de fibrina es más frágil e inestable, y compromete a la hemostasia secundaria^{20,28}.

Por un lado, el fibrinógeno juega un papel clave en la formación y estabilización del trombo; mientras que también induce la activación y agregación plaquetaria al unirse al receptor de las plaquetas GPIIb/IIIa. Los niveles bajos de fibrinógeno han sido asociados con un riesgo aumentado de sangrado y un mayor riesgo de mortalidad^{20,28}.

El fibrinógeno es el primer factor plasmático en depleccionarse en la hemorragia crítica. Hay tres formas de aportar fibrinógeno: plasma fresco congelado, crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno. Este último es el que más frecuentemente se utiliza dado que no necesita de refrigeración, no requiere pruebas cruzadas, no produce hemodilución y se puede administrar rápidamente (hasta 6g en menos de 3 minutos)^{26, 27}.

A pesar de que las guías clínicas recomiendan la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (grado 1C)^{26,27,34}, la indicación de la administración del concentrado de fibrinógeno según ficha técnica es tan sólo el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado²⁹.

Tampoco existe un consenso universal respecto a los niveles críticos de fibrinógeno para los pacientes traumáticos, aunque el papel clave del fibrinógeno en el control de la hemorragia crítica es ampliamente aceptado. Niveles de fibrinógeno bajos son un factor pronóstico negativo, por lo que la corrección precoz de los niveles ha sido asociada a una mayor supervivencia. Las guías clínicas inglesas^{30,31} y americanas³² recomiendan la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 1g/L. Por otro lado, las *European Trauma Guidelines*³⁴, la *European Society of Anaesthesiology*³⁵ y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*³³ recomiendan mantener unos niveles de fibrinógeno por encima de 1,5-2g/L.

Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)

Los CCP comercializados en España contienen 4 factores de coagulación (II, VII, IX y X). Para minimizar la trombogenicidad contienen además proteína C, protei-

na S, antitrombina III y/o heparina. Las diferentes marcas comerciales son equipotentes en cuanto a actividad, pero tienen ciertas diferencias en cuanto a su composición. Las dosis prescritas típicamente hacen referencia al factor IX, y suelen pautarse a una media de 20UI/Kg (15-25UI/Kg)^{26,27,34,38}.

Aunque las indicaciones aprobadas en ficha técnica³⁸ para los CCP son la reversión urgente de la anticoagulación por antagonistas de la vitamina K (normalización del INR entre 10 y 30 minutos después de la administración) y el tratamiento y profilaxis perioperatorios de sangrado por deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, su uso *off-label* es cada vez más habitual en pacientes no anticoagulados, traumáticos o que presenten una hemorragia descontrolada durante la cirugía³⁶⁻³⁷. De hecho, las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia perquirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un grado de evidencia/recomendación 2C^{26,27,34}.

Cada vez más guías clínicas destacan sus numerosas ventajas frente al plasma. Se trata de un producto concentrado que no agrava la hemodilución ni tiene impacto en el balance hídrico del paciente. Se conservan a temperatura ambiente, y por tanto, no requieren ser descongelados previamente a su administración. Pueden ser administrados independientemente del grupo sanguíneo, además de su rápida administración y rápida reversión de la anticoagulación. En la hemorragia intracranial, el evento más grave asociado a la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, estudios han demostrado la mayor corrección del INR y del control del sangrado en los pacientes tratados con CCP que en los tratados con plasma^{39,40}.

En cuanto a la reversión de los nuevos anticoagulantes orales, ni las guías clínicas ni las fichas técnicas recomiendan formalmente su uso ya que los datos en cuanto a eficacia y seguridad son todavía muy escasos. Al haber cierta evidencia experimental que parece apoyar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA®), Factor VIIa recombinante o los CCPs, su uso podría ser contemplado en casos de necesidad urgente de revertir la anticoagulación, por ejemplo, ante una intervención quirúrgica de urgencia⁴¹⁻⁴³.

Plasma

Las guías clínicas recomiendan (grado 1B) una dosis inicial de 10-15ml/Kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica^{26,27,34}. El plasma contiene tanto pro-coagulantes (como factores de coagulación y fibrinógeno) como inhibidores de la cascada de coagulación; así como otras proteínas como la albúmina o inmunoglobulinas. Pero como ya se ha mencionado previamente, en comparación con el concentrado de fibrinógeno o el CCP por separado, presenta ciertas desventajas. Ambos concen-

trados no requieren de condiciones especiales de conservación, no requieren ser descongelados, no requieren de pruebas de compatibilidad, pueden ser administrados rápidamente con el consecuente rápido efecto, y no producen la hemodilución producida por el plasma. Revisiones sobre la utilidad clínica del plasma y estudios que han comparado el uso de éste con el concentrado de fibrinógeno o los CCP cuestionan el uso del plasma en el manejo de la hemorragia crítica dada las ventajas que éstos segundos presentan^{44,46}.

Concentrados de hematíes y de plaquetas

La administración de concentrados de hematíes (CCHH) y de plaquetas se realizará sobretodo en base al control analítico. No se recomienda el uso del hematocrito como marcador aislado de hemorragia crítica (grado 1B). En cambio, sí se recomienda la administración de concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90mg/L (grado 1C)^{26,27,34}.

La hemostasia primaria está bien conservada con cifras de plaquetas de 100×10^9 plaquetas/L, siempre y cuando la función plaquetaria sea correcta. Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de 50×10^9 plaquetas/L (grado 1C) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia^{26,27,34}. La aparición de trombocitopenia es generalmente posterior al déficit de factores (fibrinógeno, complejo de protrombina...) y a la aparición clínica de hemorragia microvascular.

Se sabe que los eritrocitos contribuyen a la hemostasia estimulando la activación plaquetaria y la generación de la trombina⁴⁷, y que los hematocritos por debajo del 30% (Hb 9g/dl) reducen la eficacia hemostática de las plaquetas. Sin embargo, más estudios son necesarios para determinar los niveles requeridos de hematocrito y hemoglobina para el control de la hemorragia masiva.

Ácido tranexámico (ATX)

Las guías clínicas europeas para el manejo de la hemorragia crítica del paciente traumático recomiendan el uso de antifibrinolíticos (grado 1B) en pacientes con hiperfibrinólisis.^{26,27,34} En la actualización del documento Sevilla se recomienda el tratamiento con ácido tranexámico (ATX) para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (grado 1B)^{26,27}.

Dentro de los antifibrinolíticos se encuentran el ATX y el ácido épsilon aminocaproico, ambos son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico. Las dosis recomendadas de ATX son de 10-15mg/Kg seguidas de una infusión de 1-5mg/kg/h; las de ácido épsilon aminocaproico son de 100-150mg/Kg seguidas de una infusión de 15 mg/Kg/h^{26,27}.

Concretamente, el ATX es un fármaco muy coste-efectivo, que en estudios recientes ha demostrado una disminución en la incidencia de coagulopatía y en la mortalidad^{48,49} (Tabla 1).

Calcio

El calcio es imprescindible para la activación de los factores de coagulación en las distintas fases, por lo que será necesario mantener unos correctos niveles de este catión. Las guías recomiendan con un grado de evidencia/recomendación 1C la monitorización de los niveles plasmáticos de calcio para mantenerlos >0.9 mmol/l (intervalo terapéutico 1.1-1.3 mmol/l) durante la transfusión masiva. Niveles bajos de calcio plasmático al ingreso han sido asociados con mayor necesidad transfusional y una mayor mortalidad. No obstante, no hay datos que demuestren que la prevención de la hipocalcemia pueda reducir la mortalidad entre los pacientes con riesgo de hemorragia crítica³⁴.

Factor VII activado (rFVII)

En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombastenia de Glanzmann. Su uso *off-label* ha quedado relegado a un segundo plano, en pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia quirúrgica y al soporte hemoterápico habitual, previamente mencionado (grado 2C)^{26,27,34}. Tan sólo será efectivo si los focos de hemorragia activa son controlados, y si los niveles de fibrinógeno, plaquetas, hematocrito, calcio plasmático, pH plasmático, etc han sido mínimamente normalizados³⁴.

Una revisión sistemática⁵⁰ en la que se evaluó el rFVII en 5 indicaciones (hemorragia intracraneal, cirugía cardíaca, trauma, trasplante hepático y prostatectomía) concluyó que no hay evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y que, en algunas de las indicaciones como en la con hemorragia intracraneal después de un traumatismo craneo-encefálico, aumentaba el riesgo de tromboembolismo. Es por eso que se desaconseja su uso en ésta indicación con un grado 2C^{26,27,34}.

Fluidoterapia

Las guías clínicas recomiendan que la fluidoterapia sea iniciada precozmente en los pacientes con sangrado activo y con hipotensión arterial (grado 1A). La corrección de la hipovolemia mediante la administración de fluidos es la primera medida ante cualquier tipo de hemorragia grave, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia^{26,27}.

Se recomienda que los cristaloides constituyan la opción inicial para restablecer la volemia (grado 1B). Los cristaloides más empleados son la solución salina isotónica al 0.9%, la solución de Ringer y otras soluciones "equilibradas" (Plasmalyte®, conteniendo acetato; Ringer lactato® conteniendo lactato). El lactato de este último puede metabolizarse a bicarbonato, y podría teó-

Tabla 1. Algunas publicaciones clínicamente relevantes sobre el uso de hemoderivados en la hemorragia crítica

Hemoderivado evaluado	Artículo	Contenido
Fibrinógeno	<i>Farriols et al.</i> ³⁶	69 pacientes fueron incluidos en este estudio observacional y retrospectivo, de los cuales el 62% eran una hipofibrinogenemia por coagulopatía de consumo. Tras una dosis media de 4g, se observó un incremento medio de 1.09g/L en el fibrinógeno plasmático. Los parámetros de coagulación mejoraron significativamente ($P < 0.001$). Las tasas de mortalidad fueron del 32.3% (después de 24h), y del 44.2% (después de 72h). Mediante una regresión logística se estableció, entre los pacientes con una deficiencia aguda de fibrinógeno, una relación entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor supervivencia ($P = 0.014$). En el resto de hipofibrinogenemias más crónicas tan sólo se observó una tendencia, sin que ésta llegara a ser significativa.
Fibrinógeno	<i>The Cochrane Collaboration</i> ²⁸	Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; <i>MEDLINE</i> (de 1950 a 9 de Agosto 2013); <i>EMBASE</i> (de 1980 a 9 Agosto 2013); <i>International Web of Science</i> (de 1964 a 9 Agosto 2013); <i>CINAHL</i> (de 1980 a 9 de Agosto 2013); <i>LILACS</i> (de 1982 a 9 de Agosto 2013); y en la <i>Chinese Biomedical Literature Database</i> (hasta el 10 de Noviembre de 2011); junto a bases de datos de ensayos clínicos en curso. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan el concentrado de fibrinógeno con placebo u otro tratamiento en pacientes sangrantes, excluyendo neonatos y desordenes hereditarios. Se observó que el concentrado de fibrinógeno parece disminuir la necesidad transfusional, pero los ensayos clínicos incluidos carecían de potencia para detectar las diferencias en cuanto a mortalidad ó beneficio clínico. En general, se concluye que la evidencia que apoya el uso del fibrinógeno en la hemorragia crítica es débil y heterogénea, y que más investigación al respecto es necesaria.
Fibrinógeno vs. plasma	<i>Kozek-Langenecker et al.</i> ⁴⁵	Estudios que evaluaran la pérdida de sangre, los requerimientos transfusionales, la duración de la hospitalización, la supervivencia y los niveles plasmáticos de fibrinógeno cuando el concentrado de fibrinógeno o el plasma fresco eran utilizados fueron identificados de las bases de datos (desde 1995 a 2010). La evidencia científica parece no favorecer el uso de plasma en el contexto quirúrgico ó de pacientes traumáticos masivamente transfundidos. La administración del concentrado de fibrinógeno fue generalmente asociada con mejores resultados.
CCP	<i>Leal-Naval et al.</i> ³⁶	142 pacientes tratados con CCP fueron incluidos en este estudio observacional y retrospectivo. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: anticoagulados con AVK (recibiendo cirugía o en riesgo de sangrado crítico), anticoagulados con AVK y con hemorragia intracraneal, y pacientes no anticoagulados con riesgo de hemorragia crítica. Todos los pacientes recibieron una dosis media de 1200UI (15UI/Kg) de PCC, y el INR disminuyó en de 4 ± 3 a 1.7 ± 1.2 ($P < 0.01$). La normalización del INR fue significativa en los tres grupos, pero especialmente en los que tenían un INR > 4 . La pérdida de sangre y los requerimientos transfusionales también se redujeron significativamente en los tres grupos.
ATX	<i>CRASH-2 trial collaborators</i> ⁴⁸	Ensayo clínico ciego y aleatorizado llevado a cabo en 274 hospitales de 40 países. 20211 pacientes adultos traumáticos con riesgo o con hemorragia crítica fueron incluidos. Éstos fueron aleatorizados en las 8h posteriores al ingreso a ATX (dosis de carga de 1g en 10min, seguido de 1g cada 8h) o a placebo. ATX redujo de manera segura y significativa la mortalidad (por todas las causas) y el riesgo de sangrado. Mortalidad en el grupo del ATX 1463 [14.5%] vs placebo 1613 [16.0%]; riesgo relativo 0.91, 95% CI 0.85-0.97; $p = 0.0035$. El riesgo de muerte por hemorragia crítica fue reducido del grupo del ATX 489 [4.9%] vs placebo 574 [5.7%]; riesgo relativo 0.85, 95% CI 0.76-0.96; $p = 0.0077$.

CCP (Concentrado de Complejo Protrombínico); AVK (Antagonistas de la Vitamina K); ATX (Ácido Tranexámico).

ricamente ser útil para tratar la acidosis metabólica de la triada letal de éstos pacientes; pero durante el shock el metabolismo del lactato está inhibido. Por otro lado, el Ringer lactato® ha sido considerado una fuente más fisiológica de cloruro (109mmol/L) que la solución salina isotónica al 0.9% (150mmol/L). Algunos estudios⁵¹

incluso han sugerido la asociación del uso de regímenes de fluidoterapia restrictivos en cloruros con una menor incidencia de insuficiencia renal y de necesidad de remplazo renal, pero los resultados no han sido concluyentes. Es por esto, que para reducir el riesgo de trastornos metabólicos en la reanimación ó reposición volémica,

se recomienda que las soluciones salinas equilibradas (Ringer lactato® ó acetato) sustituyan al salino normal al 0.9% (grado 1B); siempre y cuando no haya traumatismo craneoencefálico^{26,27}.

El principal efecto adverso de la resucitación con cristaloides es la coagulopatía dilucional. Por este motivo, cuando los cristaloides no sean suficientes, cabe valorar el uso de coloides. Los coloides disponibles son los hidroxietilalmidones, las gelatinas y la albúmina humana. Las gelatinas presentan como inconvenientes su bajo peso molecular, su capacidad expansora limitada (70-80%), y su vida media corta (2-3 horas). La albúmina tiene un gran efecto expansor de volumen (albúmina 5%: 100%; albúmina 20%: 200-400%) de inicio rápido y acción mantenida, pero no se recomienda su uso en el contexto del paciente sangrante. El problema que presenta es que no se retiene exclusivamente en el espacio intravascular, pudiendo agravar el edema intersticial y pulmonar; a la vez que puede provocar trastornos en la coagulación y hemostasia al inhibir la función plaquetaria y acentuar el efecto de la antitrombina III, dando lugar a un estado de hipocoagulabilidad. Además, se trata de un hemoderivado con la problemática asociada (alto precio, fuente de suministro limitada, etc). Por lo tanto, las soluciones que contienen hidroxietilalmidones son las más usadas para la expansión de volumen cuando la infusión única de cristaloides no se considere suficiente. Deben ser utilizadas a las dosis mínimas efectivas y durante el periodo de tiempo más breve posible.

Tras las alertas de seguridad publicadas en 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) confirmó que las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietilalmidón no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad. Estas soluciones sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides, y respetando todas las contraindicaciones y precauciones de uso⁵²⁻⁵⁵.

La tromboelastografía (TEG): manejo de la coagulación a la cabecera del paciente

La TEG valora las propiedades viscoelásticas de la coagulación durante la formación y lisis del coágulo. Esta técnica representa un avance en el diagnóstico de la coagulopatía ya que permite la toma de decisiones clínicas precozmente a la cabecera del paciente. En menos de 10 minutos se obtienen los resultados gráficamente permitiendo una rápida valoración de la coagulación global y pudiendo reponer los factores de coagulación de los que realmente el paciente es deficiente^{26,27}.

Discusión

Merece la pena conocer la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo puesto que la hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Además, en la mayoría de casos se trata de un individuo sano que podría volver a su situación basal una vez supere la coagulopatía y, si es posible, el traumatismo. Por tanto, resulta importante también conocer en qué condiciones el uso de los hemoderivados utilizados en el manejo de la hemorragia crítica es óptimo.

Tanto la triada hemodilución, hipotermia y acidosis para explicar la CAT, como la clásica cascada de coagulación claramente diferenciada en la vía intrínseca y extrínseca son de gran utilidad didáctica para comprender la fisiopatología de la hemorragia crítica, pero han ido quedando relegadas a un segundo plano. En las nuevas teorías, la fisiopatología de la CAT sería mucho más compleja, con muchos más factores implicados, e interrelacionados entre ellos.

Indiscutiblemente, es también necesario continuar estudiando qué condiciones de utilización son óptimas para cada hemoderivado para no utilizarlos indiscriminadamente. Por un lado, la evidencia actual que respalda el uso de dichos hemoderivados es débil y de baja calidad. Por el otro lado, existe una cierta percepción errónea de la inocuidad de los hemoderivados, a pesar de su problemática asociada. Éstos no están exentos de reacciones adversas (reacciones anafilácticas, riesgo incrementado de tromboembolismo, coagulopatía dilucional, etc), de un mínimo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, de fuentes de suministro limitadas y de un alto impacto económico en los presupuestos de los hospitales.

Conclusiones

La coagulopatía asociada al traumatismo es multifactorial, y los componentes de la cascada de la coagulación están mucho más interrelacionados que lo que tradicionalmente se había creído.

El tratamiento precoz de la coagulopatía es imprescindible para el manejo inicial de la hemorragia crítica. No obstante, el uso de hemoderivados debería ser racional. El balance beneficio-riesgo debería ser valorado individualmente y estar justificado por pruebas bioquímicas, hemograma ó por tromboelastografía.

Más estudios son necesarios para homogenizar las recomendaciones de las guías clínicas y determinar cuando el uso de cada hemoderivado es óptimo en el contexto de la hemorragia crítica asociada a un traumatismo.

Bibliografía

1. Cardenas JC., Wade CE., et Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. *Curr Opin Hematol* 2014, 21:404-409.

2. Brohi K., Singh J., Heron M. et Coats C. *Acute traumatic coagulopathy*. J Trauma 2003; 54:1127-1130.
3. MackLeod JBA, Lynn M, Mckenney MG, Cohn SM et Murtha M. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma*. J Trauma 2003; 55:39-44.
4. Oshiro et al. *Critical Care* 2014, 18:R61 <http://ccforum.com/content/18/2/R61>.
5. Stephanie A. Smith. *The cell-based model of coagulation*. Vet Emerg Crit Care 2009;19(1):3-10.
6. Hoffman M., Monroe DM. *A cell-based model of Hemostasis*. Thromb Haemost 2001;85:958-65.
7. Ross Davenport. *Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen*. Critical Care 2014, 18:151 <http://ccforum.com/content/18/3/151>.
8. Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. *A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients*. J Trauma 2011; 71 (Suppl 3):S337-S342.
9. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, et al. *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. J Am Coll Surg 2012;214:739-746.
10. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. *Characterization of platelet dysfunction after trauma*. J Trauma Acute Care Surg 2012;73:13-19.
11. Sillesen M., Rasmussen LS, Jin G. et al. *Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model*. J Trauma Acute Care Surg 2014;76:12-19.
12. Ostrowski SR., Johansson PI. *Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy*. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:60-66.
13. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. Ann Surg 2012;255:379-385.
14. Chesebro BB, Rahn P., Carles M., et al. *Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice*. Shock 2009;32:659-665.
15. Closa D., Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. IJBBMB Life 2004;56:185-191.
16. Wood MJ., Helena Prieto J., Komives EA. *Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin*. Biochim Biophys Acta 2005;1703:141-147.
17. Burney PR, White N, Pfandtner J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions*. PLoS One 2014;9:e86981.
18. Raza L, Davenport R., Rourke C., et al. *The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients*. J Thromb Haemost 2013;11:307-314.
19. Lustenberger T, Rejla B., Puttkammer B., et al. *Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy*. Thromb Res 2013;131:e26-30.
20. Levy JH et al. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. TRANSFUSION 2014; 54:1389-1405.
21. Schlimp CJ., Schöhl H. *The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy*. Hämostaseologie 2014; 34.
22. Massimo Franchini, Giuseppe Lippi. *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. Blood Transfus 2012; 10: 23-7
23. Mosesson MW. *Fibrinogen and fibrin structure and functions*. J Thromb Haemost 2005; 3: 1894-904.
24. Rahe-Meyer N, Sørensen B. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding*. J Thromb Haemost 2011; 9: 1-5.
25. Aubron C., Reade M.C et al. *Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients- a systematic review*. Journal of Critical Care 2014; 29:471.e11-471.e17.
26. Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document"*. Blood Transfus 2013; 11: 585-610.
27. Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Aloténica*. Farm Hosp. 2012;36(6):209-235.
28. Wikkelse A, Lunde J, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;8:CD008864.
29. AEMPS, Ficha técnica Rlastap®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT_72725.pdf.
30. *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage*. Anaesthesia 2010;65:1153-61.
31. *UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services. The handbook for transfusion medicine. 2007. [cited 2014 August 6]. Available from: http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm_edition-4_all-pages.pdf.*
32. *American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report*. Anesthesiology 2006; 105:198-208.
33. *National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Guidelines for massive transfusion. 2011. [cited 2014 August 6]. Available from: <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/massive-transfusion.html>.*
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2013;17:R76.
35. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. *Management of severe perioperative bleeding: guideline s from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.
36. Leal-Naval SR., López-Inzo R., et al. *Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a retrospective, single center study*. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013, 24: 862-868.
37. Mendarte L, Munne M et al. *Use of Human Prothrombin Complex Concentrate in patients with Acquired Deficiency an Active or In High-Risk Severe Bleeding*. Journal of Coagulation Disorders 2010.
38. AEMPS, Ficha técnica Berplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf.
39. Siddiq F, Jallil A, et al. *Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care 2008;8:36-41.
40. Huttner HB, Schellinger PD, et al. *Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracranial hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates*. Stroke 2006;37:1465-70.
41. Herm Jan M Brinkman. *Global assays and the management of oral anticoagulation*. Thrombosis Journal (2015) 13:9.
42. Babilonia K. and Trujillo T. *The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants*. Thrombosis Journal 2014, 12:8.
43. AEMPS, Ficha técnica Pradaxa®, consultada el 23 de Agosto de 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_information/human/000829/NC500041059.pdf.
44. Stanworth SJ, Brunskill SJ, et al. *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. Br J Haematol 2004, 126: 139-152.
45. Kozek-Langenecker et al. *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*. Critical Care 2011, 15:R239.

46. Schimp et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FBTEM) in major trauma: a retrospective study.* Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2013; 21:74.
47. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. *Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood.* Thromb Haemost 1999; 81:400-406.
48. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;376:23-32.
49. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. *Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study.* Arch Surg 2012;147:113-9.
50. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Elsenhut R, et al. *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications.* Ann Intern Med. 2011;154:529-40.
51. Yunus NM, Bellomo R, et al. *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults.* JAMA 2012; 308(15):1566-72.
52. Pernier, A. et al. *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis.* N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.
53. Brunkhorst, F.M. et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.* N Engl J Med 2008; 358(2):125-139.
54. Myburgh, J.A. et al. *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.* N Engl J Med 2012; 367(20):1901-1911.
55. AEMPS, October 2013: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxi-etil-almidon.htm.
56. A. Fariols Danés et al. *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding.* Vox Sanguinis (2008) 94:221-226.

ANEXO 5.2: *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY*

REVIEW

**FIBRINOGEN REPLACEMENT
IN TRAUMA UNCONTROLLED BLEEDING:
A REVIEW OF THE LITERATURE**

GONZÁLEZ GILBERG CELIA, MONTEIRO ROSANO JOSÉ BRUNO

ABSTRACT

There are many theoretical reasons to consider the fibrinogen replacement in the patient with Trauma-Induced Coagulopathy (TIC), but not many conclusive high-quality prospective studies have been carried out to determine its optimal efficacy and safety. The fibrinogen use is based on scarce observational data and empiric experience, while uncontrolled post-traumatic bleeding is still the leading cause of potentially preventable death among trauma patients.

This review aims to collect the data available in PubMed about the use of fibrinogen replacement in patients with TIC.

TREATMENT FOR CRITICAL BLEEDING – TRAUMA-INDUCED COAGULOPATHY – FIBRINOGEN – BLOOD DERIVATES

RESUMEN

La teoría apoya el uso del concentrado de fibrinógeno en la coagulopatía asociada al traumatismo; sin embargo, no se dispone de resultados concluyentes obtenidos de ensayos clínicos prospectivos de alta calidad para determinar qué circunstancias son óptimas para su uso o para estudiar su seguridad. A pesar de que la hemorragia crítica asociada al traumatismo es la principal causa de muerte evitable entre los pacientes traumatizados, el uso del concentrado de fibrinógeno, hasta el momento, se ha basado en datos observacionales y en experiencia empírica.

Esta revisión pretende recoger la evidencia disponible en la base de datos PubMed sobre el tratamiento de la hemorragia crítica asociada al traumatismo.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA – COAGULOPATÍA ASOCIADA AL TRAUMATISMO – FIBRINOGENO – HEMODERIVADOS

González Celia, MD PhD U.
Monteiro Rosano José, PhD

Flebología, Servicio de Urología Hospital, H. de
Luzán, Spain

Both authors are currently doing some research on fibrinogen, and CEL Brunos has worked essentially in the research project.

Am J Clin Pharm 2015; 13(1): 43-51.

Received: 27/02/2015.
Accepted: 23/06/2015.
(No. 2256)

INTRODUCTION

Uncontrolled post-traumatic bleeding is the leading cause of potentially preventable death among trauma patients. Excessive and uncontrolled bleeding, commonly referred to as Trauma-Induced Coagulopathy (TIC), affects a quarter of all trauma patients and it is associated with substantial injuries, increased transfusion requirements, and poor outcomes.^{1,2}

Despite the limitation of a clear definition of TIC, evidence supports a role for platelet dysfunction, endothelial activation, endogenous anticoagulation, oxidative modification of proteins involved in the coagulation process, protein C activation and low fibrinogen levels. A variety of causes for fibrinogen depletion in major trauma have been identified, such as blood loss or dilution, consumption, hyperfibrinolysis, hypothermia and acidosis.³⁻²²

Normal hemostasis is critically dependent on fibrinogen as a substrate for clot formation. Fibrinogen is usually the most vulnerable coagulation factor, reaching lower critical levels during the course of a severe injury. Fibrinogen is a plasma glycoprotein synthesized solely in the liver, and it plays a key role for both platelet aggregation and fibrin formation and stabilization. It has been described that low fibrinogen concentrations are associated with an increased risk of bleeding and a higher mortality.²³

The plasma concentration of fibrinogen in healthy subjects ranges from 2-4.5 g/L; nevertheless, in patients with various congenital or acquired conditions, fibrinogen is markedly reduced and sometimes even undetectable with current methods of determination. The techniques for the fibrinogen measurement are also controversial.

While laboratory measurement of fibrinogen, classically by Clauss, is time consuming and prone to errors at the extremes of values; point-of-care tests consisting on functional measurements of fibrin polymerization (for example, thromboelastometry or thromboelastography) are increasingly being used.

The fibrinogen level at which treatment is required is open to debate. According to some recent reviews,¹² there is no universally accepted critical fibrinogen concentration in trauma patients, although the key role of fibrinogen in the control of life-threatening hemorrhages is widely accepted. British^{20, 21, 4} and American²² guidelines are the most restrictive, recommending the fibrinogen replacement if the concentration falls below 1 g/L. Meanwhile, the current European Trauma Guidelines,^{23, 24} the ones from the European Society of Anaesthesiology²⁵ and the Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products²⁶ recommend a plasma fibrinogen concentration in trauma patients not lower than 1.5–2 g/L. However, these recommendations are not definitive as they are based on scarce observational data.

LITERATURE REVIEW

Ozler et al.²⁷ back in 2010 wrote an article in order to deplore the indiscriminate use of fibrinogen supplementation. On one hand, they claimed that there are many reasons to consider fibrinogen supplementation in the patient with a coagulopathy caused by excessive bleeding as fibrinogen is the first haemostatic factor to decrease critically. They even took into consideration the fibrinogen prophylactic administration to prevent the postpartum and cardiac surgery hemorrhage, based on the pre-procedure critical fibrinogen plasma concentrations which are considered to be independent predictors of excessive bleeding. On the other hand, unfortunately, no randomized or blinded study has been carried out to support this prophylactic administration. In this article, the authors claim that large, well-conducted clinical trials are required to measure clinically significant outcomes such as transfusion requirements. Moreover, the possible negative effects of using fibrinogen (for example, increased rate of postoperative venous thromboembolism) should be studied in order to obtain a full-risk/benefit analysis.

Hayakawa et al.²⁸ have recently published a retrospective observational study which aimed to elucidate the time-dependent changes in platelet count and coagulation variables, including fibrinogen levels, during the early phase of severe trauma. Eighty trauma patients were enrolled; and 35 were diagnosed with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). The results of laboratory tests on arrival at the emergency department show some remarkably elevated Fibrin/fibrinogen Degradation Products (TDP) and D-dimer levels, whereas fibrinogen levels are consequently lower among these patients. It demonstrates that fibrinogen reaches its critical level before the other routine coagulation parameters in trauma patients. A clear consumption of platelets and coagulation factors is also observed during the early phase of DIC.

Deras et al.²⁹ retrospectively reviewed 653 trauma patients. At admission, 105 patients (20%) had severe coagulopathy, 215 (32%) had moderate coagulopathy, and 313 (47%) had no coagulopathy. The number of patients with a fibrinogen level of less than 1.5 g/L at admission increased with the severity of the coagulopathy: 57% (severe), 29% (moderate) and 1% (without coagulopathy), $p < 0.001$. It concluded that the severity of coagulopathy at admission was an independent risk factor of the occurrence of fibrinogen deficit within the first 24 hours ($p < 0.001$).

Several studies have established a relationship between plasma fibrinogen levels and survival in acquired fibrinogen deficiency. Kenji et al.³⁰ retrospectively reviewed a cohort of massively transfused trauma patients. They carried out a 12-year study period in which 758 patients required a massive transfusion. Only in 260 patients a fibrinogen level was obtained on admission, 92 patients had normal admission fibrinogen levels (> 180 mg/dL); 114 had abnormal admission fibrinogen levels (≥ 10 to ≤ 180 mg/dL), and 54 patients had critical levels (≤ 100 mg/dL). Patients with a critical fibrinogen level had significantly higher mortality at 24 hours compared with patients with abnormal (31.5% vs 5.3%; $p < 0.001$) and normal fibrinogen levels (31.5% vs 4.3%; $p < 0.001$). A critical fibrinogen level was the most important independent predictor of mortality ($p = 0.012$).

Rourke et al.³¹ carried out a prospective cohort study that included 517 patients. Fibrinogen levels were determined with the Clauss method, and global hemostatic competence was assessed with thromboelastometry. Low admission fibrinogen level was independently associated with injury severity score ($p < 0.01$), shock ($p < 0.001$), and prehospital fluid volume ($p < 0.001$). It is to highlight that fibrinogen level was an independent predictor of mortality at 24 hours and 28 days ($p < 0.001$).

A unique analysis among injured soldiers on an army combat was performed by Sanger and associates.³² It supports the importance of fibrinogen replacement in the early phase of the trauma-induced coagulopathy. The optical density of fibrinogen within each blood product was used to calculate a fibrinogen-to-Red Blood Cells (RBC) ratio. Patients were divided depending on the transfusions received and such ratio: low (< 0.2 g fibrinogen/RBC Unit) or high (≥ 0.2 g fibrinogen/RBC Unit). A strong association between increasing fibrinogen-to-RBC ratios and survival was observed.

Schöchl et al.³³ investigated administration of fibrinogen concentrate as first-line of haemostatic therapy in trauma patients with severe bleeding; additional PCC therapy was administered if recent on-treatment or prolonged clamping time. These treatments were guided by thromboelastometry which is claimed to be a huge improvement in the coagulopathy diagnosis as it precisely tells which coagulation factors are missing. The observed mortality (24.4%) was compared with the theoretical mortality calculated by the TRISS (Trauma Injury Severity Score) mortality (33.7%, $p = 0.032$) and the RISC (Revised Injury Severity Classification) score of 28.7% ($p > 0.05$). As

TABLE 1

Authors	Context	Fibrinogen assessment method	Conclusion
Oxer et al. ²¹	Reasons to consider fibrinogen supplementation in the patient with a coagulopathy		Well-conducted clinical trials are required to perform a full risk-benefit analysis.
Hayashi et al. ²²	Observational retrospective study. 80 trauma patients enrolled to elucidate the time-dependent changes in platelet count and coagulation variables, including fibrinogen levels, during the early phase of severe trauma.	Standard laboratory tests; any available fibrinogen level value on admission was used.	Fibrinogen reaches its critical level before the other routine coagulation parameters in trauma patients. A clear consumption of platelets and coagulation factors is also observed during the early phase of TBI.
Doms et al. ²³	Observational retrospective study. 663 trauma patients included. The results of coagulation tests and plasma fibrinogen levels at admission were studied.	Plasma fibrinogen levels were measured by the Claus method, using the same analyser.	"The severity of coagulopathy at admission was an independent risk factor in the occurrence of fibrinogen deficit within the first 24 hours ($p < 0.001$).
Konji et al. ²⁴	Observational, retrospective study. 758 patients required a massive transfusion. Fibrinogen levels at admission and survival were studied.	Standard laboratory tests; any available fibrinogen level value on admission was used.	A critical fibrinogen level (<100 mg/dL) was the most important independent predictor of mortality ($p = 0.012$).
Rourke et al. ²⁵	Prospective cohort study. 517 trauma subjects included. The overall objective was to characterize the changes and role of fibrinogen in major trauma patients.	Fibrinogen levels determined by the Claus method. Global haemostatic competence assessed with thromboelastometry.	Low admission fibrinogen level was independently associated with injury severity score ($p < 0.01$), shock ($p < 0.001$), and blood loss ($p < 0.001$). Fibrinogen level was an independent predictor of mortality at 24 hours and 28 days ($p < 0.01$).
Singer and associates ²⁶	Observational retrospective study. 253 patients at a US Army combat support hospital who received a massive transfusion were divided depending on the transfusion received and such ratio: low (<0.2 g fibrinogen/RBC U/L) or high (≥ 0.2 g fibrinogen/RBC U/L).	Fibrinogen levels on hospital admission were not available.	A strong association between increasing fibrinogen-to-RBC ratios and survival was observed.
Schöchl et al. ²⁷	Observational retrospective study. 131 major trauma patients included. Fibrinogen concentrate was administered as first-line haemostatic therapy, guided by thromboelastometry.	Coagulation management was guided by thromboelastometry (ROTEM).	The observed mortality (24.7%) was compared with the theoretical mortality calculated by the TRISS (Trauma Injury Severity Score) mortality (33.7%, $p = 0.032$) and the RISC (Revised Injury Severity Classification) score of 23.7% ($p = 0.05$).
Farré et al. ²⁸	Observational retrospective study. 89 patients suffering from various forms of acquired severe hyperfibrinogenemia with life-threatening consumptive thrombo-haemorrhagic disorders (surgery, trauma and digestive haemorrhage), or underlying disease states that limit fibrinogen synthesis (hepatic dysfunction, haematological malignancies) were included. The aim of the study was to assess the efficacy and safety of the fibrinogen administration.	Standard laboratory tests.	A direct relationship between plasma fibrinogen levels and survival in acquired fibrinogen deficiency. After a median dose of 4 g, a mean absolute increase of 1.56 g/L in plasma fibrinogen was measured and coagulation parameters were significantly improved ($p < 0.001$).

a consequence, it can be concluded that an early normalization of the fibrinogen levels improves the expected survival.

Farrionis et al.⁴ carried out a study including all forms of acquired severe hyperfibrinogenemia, not only trauma patients. 69 patients were included, and the 62% corresponded to consumptive hyperfibrinogenemia. The mean initial fibrinogen plasma level was 0.76 g/L. After a median dose of 4 g, a mean absolute increase of 1.09 g/L in plasma fibrinogen was measured and coagulation parameters were significantly improved ($p < 0.001$). These data indicate a direct relationship between plasma fibrinogen levels and survival in acquired fibrinogen deficiency (Table 1).

Finally, the epidemiology and overall effect of hyperfibrinolysis were recently described by Raza et al.,²⁸ showing that the vast majority of patients exhibit some degree of fibrinolysis, and that 5% of patients develop severe hyperfibrinolysis. This was not due to hypothermia or iatrogenic complications, suggesting that this condition is a distinct disease entity and contribute to TIC. Fibrinolysis is controlled by plasmin that is generated following activation of plasminogen by tPA and uPA. Plasmin degrades fibrin clots by cleaving cross-linked fibrin, a process that is inhibited by PAI-1, as PAI-1 inactivates tPA and uPA. The protein C activation, for instance, inhibits PAI-1 so it does not inhibit the fibrinolysis performed by plasmin, and contributing to the endogenous anticoagulation.

CONCLUSION

After reviewing the recent literature on PubMed, there are many reasons to consider fibrinogen supplementation in the patient with trauma-induced coagulopathy. The studies have supported that fibrinogen is the first haemostatic factor to decrease critically, as it reaches its critical level before the other routine coagulation parameters.

It has also been observed that a critical fibrinogen level on admission is an independent predictor of mortality, and the direct relationship between the severity of the coagulopathy on admission and the fibrinogen deficit. As a consequence, it seems logical to assume that the early normalization of the critical fibrinogen levels would improve the expected survival.

However, there is no consensus about where to establish the critical threshold for the fibrinogen supplementation. Globally, supplementing when fibrinogen plasma levels are above 2 g/L would be groundless; and, on the contrary, the replacement is of highly urgency when they are below 1 g/L. The clinical situation of the patient should have the last word for administering or not fibrinogen when its plasma levels values are among 1 g/L and 2 g/L.

Moreover, the fibrinogen supplementation has to be prescribed in each rational background. The risk-benefit analysis of the fibrinogen replacement when fibrinogen plasma levels are correct is not favourable. It should not be forgotten that fibrinogen is a blood product with its associated efficiencies (high cost, purification and sterility of the product, limited supply and increased risk of venous thromboembolism). [E]

REFERENCES

1. Terry JE, et al. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of clinical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54: 1789-905.
2. Schilling CJ, Schulz F. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Minerva Anestesiologica* 2012; 46: 34.
3. Fanchini M, Fopp G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; 10: 23-7.
4. Meenan MW. Fibrinogen and fibrin structure and function. *J Thromb Haemostasis* 2005; 3: 1894-904.
5. Rahe-Meyer N, Sørensen B. Fibrinogen concentrations for management of bleeding. *J Thromb Haemostasis* 2011; 9: 1-5.
6. Acheson C, Rando MC, et al. PT/INR and safety of fibrinogen concentrate in emergency: a systematic review. *J Crit Care* 2014; 29: 171.e11-17.
7. Leal Nave S, Muñoz M, Aguirre M, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2012 update of the «Seville Declaration». *Blood Transfus* 2013; 11: 585-615.
8. Condeelis TS, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 25: 424-9.
9. Brohi K, Singh J, Heron M, Genta F. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 117-42.
10. Koch-Laud G, Lyau M, Meisner MC, Cook SD, Wu W. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2009; 65: 39-44.
11. Oshiro A, Yasugida Y, et al. Hemostasis during the early stages of traumatic hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Critical Care* 2014; 18: 1661.
12. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *Nat Emerg Crit Care* 2009; 19: 3-10.
13. Hoffman M, Warrna M. A cell-based model of Hemostasis. *Thromb Haemostasis* 2010; 89: 958-66.
14. Rhee D, et al. Coagulopathy following major trauma is neurogenic, lysic, lethal and a lack of fibrinogen. *Critical Care* 2014; 18: 151.
15. Brown LM, Coffield M, Krueger-Klauson M, et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011; 71 (Suppl 3): S757-61.
16. Wolfhagen MV, Moore EE, Thomas S, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 739-45.
17. Kinsler ME, Kozick BJ, McClosky RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 15-21.
18. Silvestri Y, Easomson LS, Ju G, et al. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 12-5.
19. Ostrowski SK, Jørgensen PL. Endothelial glycoprotein degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 90-6.
20. Golze MJ, Coll M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and liver organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012; 255: 179-85.
21. Cheschoo DD, Rahn P, Carles M, et al. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock* 2009; 32: 657-63.
22. Cloas D, Frick Pay Z. Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response. *WORM Life* 2004; 35: 185-93.

a consequence, it can be concluded that an early normalization of the fibrinogen levels improves the expected survival.

Parriols et al.¹ carried out a study including all forms of acquired severe hyperfibrinogenemia not only trauma patients. 69 patients were included, and the 62% corresponded to consumptive hyperfibrinogenemia. The mean initial fibrinogen plasma level was 0.76 g/L. After a median dose of 4 g, a mean absolute increase of 1.09 g/L in plasma fibrinogen was measured and coagulation parameters were significantly improved ($p < 0.001$). These data indicate a direct relationship between plasma fibrinogen levels and survival in acquired fibrinogen deficiency (Table 1).

Finally, the epidemiology and overall effect of hyperfibrinolysis were recently described by Raza et al.,²⁷ showing that the vast majority of patients exhibit some degree of fibrinolysis, and that 5% of patients develop severe hyperfibrinolysis. This was not due to hypothermia or iatrogenic complications, suggesting that this condition is a distinct disease entity and contributor to TIC. Fibrinolysis is controlled by plasmin that is generated following activation of plasminogen by tPA and uPA. Plasmin degrades fibrin clots by cleaving cross-linked fibrin, a process that is inhibited by PAI-1, as PAI-1 inactivates tPA and uPA. The protein C activation, for instance, inhibits PAI-1 so it does not inhibit the fibrinolysis performed by plasmin, and contributing to the endogenous anticoagulation.

CONCLUSION

After reviewing the recent literature on PubMed, there are many reasons to consider fibrinogen supplementation in the patient with trauma-induced coagulopathy. The studies have supported that fibrinogen is the first haemostatic factor to decrease critically, as it reaches its critical level before the other routine coagulation parameters.

It has also been observed that a critical fibrinogen level on admission is an independent predictor of mortality, and the direct relationship between the severity of the coagulopathy on admission and the fibrinogen level. As a consequence, it seems logical to assume that the early normalization of the critical fibrinogen levels would improve the expected survival.

However, there is no consensus about where to establish the critical threshold for the fibrinogen supplementation. Globally, supplementing when fibrinogen plasma levels are above 2 g/L would be groundless; and, on the contrary, the replacement is of highly urgency when they are below 1 g/L. The clinical situation of the patient should have the last word for administering or not fibrinogen when its plasma levels values are among 1 g/L and 2 g/L.

Moreover, the fibrinogen supplementation has to be prescribed in such rational background. The risk-benefit analysis of the fibrinogen replacement when fibrinogen plasma levels are constant is not favourable. It should not be forgotten that fibrinogen is a blood product with its associated difficulties (high cost, purification and sterility of the product, limited supply and increased risk of venous thromboembolism).²⁸

REFERENCES

1. Levy JJ, et al. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement. *Thromb Haemostasis* 2014; 94: 1389-405.
2. Schelling CJ, Schöhl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Hämostaseologie* 2014; 34.
3. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; 13: 23-7.
4. Mosman MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 2003; 3: 1384-904.
5. Kalle-Meyer N, Sørensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1-5.
6. Aubron C, Reade MC, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients—a systematic review. *J Crit Care* 2011; 26: 471 e11-17.
7. Leal-Pérez SR, Muñoz M, Asensio M, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2011 update of the «Seville Documents». *Blood Transfus* 2013; 13: 585-612.
8. Cardenas JC, Wade CE, Halcerek JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Hematol* 2014; 20: 497-9.
9. Brohi K, Singh J, Ellison M, Coats C. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2007; 64: 1127-30.
10. Moore FA, JBA, Lynn M, Moore MJ, Cohn SM, Martin M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55: 29-44.
11. Ochoa A, Yezeghida Y, et al. Hemostatic curing, the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Critical Care* 2014; 18: R61.
12. Smith EA. The cell-based model of coagulation. *Nat Emerg Crit Care* 2009; 19: 3-10.
13. Hoffman M, Marder DR. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemostasis* 2001; 85: 958-65.
14. Hess DR, et al. Coagulopathy following major trauma hemorrhage: fibrin, fibrinogen, and a lack of fibrinogen. *Critical Care* 2014; 18: 151.
15. Brown LM, Cal MB, Margaret Kamison M, et al. A normal fibrinogen count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011; 71 (Sup. 3): 3217-12.
16. Waldman MV, Moore EE, Thomas S, et al. Early platelet dysfunction and unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 739-46.
17. Kuebler ME, Redick EL, McCresy RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 12-9.
18. Sillescu M, Rasmussen LS, Jin G, et al. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 12-9.
19. Ostrowski SB, Johansson P. Endothelial glycocalyx dysfunction induces endogenous hyperfibrinolysis in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 60-6.
20. Cohen MJ, Cal M, Nelson M, 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.
21. Cheskov BI, Rahn P, Carles M, et al. Increase in serum protein C indicates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock* 2005; 18: 659-65.
22. Cloas D, Feldt Foy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *BJRMO Libr* 2004; 56: 185-91.

23. Wood MJ, Samsa G, Shin B. *Fibrinogen*
24. Bailey P, McQuinn A, and RC. *Fibrinogen*
25. Raza J, D. *Fibrinogen*
26. Bossa A. *Fibrinogen*
27. Spahn DR, and coagulopathy guidelines.
28. Kozak-Larant. *Fibrinogen*
29. Srinivas. *Fibrinogen*
30. American. *Fibrinogen*
31. American. *Fibrinogen*
32. Joint. *Fibrinogen*
33. De. *Fibrinogen*
34. Ochoa. *Fibrinogen*
35. Hayakawa. *Fibrinogen*

ANEXO 5.3: BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS

Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders

Celia González-Guerrero^a, Toni Lozano-Andreu^b, Maria Roch-Santed^a, Lucas Rivera-Sánchez^a, David Brandariz-Núñez^a, Lourdes Pastó-Cardona^b, Victoria Arellano-Orden^c, Juan C. Juárez-Giménez^a and Jose B. Montoro-Ronsano^a

The aim of the study was to assess the influence of fibrinogen concentrate on survival when it is used in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders. Secondly, to evaluate when the fibrinogen concentrate administration maximizes its efficacy, and to describe what other concomitant treatment the patients received in order to control their life-threatening hemorrhage. Retrospective, observational, and multicenter study was carried out in three trauma areas between June 2013 and June 2014. The totality of trauma patients with a documented life-threatening hemorrhage who received a fibrinogen concentrate prescription was included in the study. Demographic and analytical data, admission diagnosis, treatment indication, fibrinogen concentrate dose, survival after 1 and 7 days, hospitalization time, and concomitant blood product treatment were collected. One hundred and twenty-three patients were finally included. The mean dose of fibrinogen concentrate administered was 2.87 g. The mean initial fibrinogen plasma level was 1.49 g/l, which rose to 2.26 g/l. The number of patients who survived after 24 h was 80.49%, and 69.11% after 7 days. Lower fibrinogen plasma levels are statistically associated with a higher probability of death after 7 days ($P=0.004$). The most suitable threshold to

recommend the fibrinogen concentrate administration has been found to be 1.5 g/dl ($P=0.006$, after 24 h; $P=0.032$, after 7 days). Finally, the most common concomitant treatment was the erythrocytes concentrate. A statistically significant relationship between lower fibrinogen plasma levels and a higher probability of death after 7 days has been found. Our data support the threshold of 1.5 g/l as the recommended level to administer fibrinogen concentrate in trauma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27:000–000 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2016, 27:06–30

Keywords: blood product, fibrinogen, life-threatening hemorrhage, trauma patients

^aPharmacy Service, University Hospital of Vall d'Hebron, ^bPharmacy Service, University Hospital of Bellvitge, Barcelona and ^cCritical Care Unit, Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Correspondence to: Celia González-Guerrero, Pharmacy Vall d'Hebron, 119-126, 08035 Barcelona, Spain
E-mail: celia.ggl@iguh.com

Received 9 December 2015 Accepted 1 January 2016

Introduction

Uncontrolled post-traumatic bleeding is the leading cause of potentially preventable death among trauma patients with 55% mortality. Approximately one-half of trauma patients with hemorrhage present with coagulopathy on hospital admission. The presence of an early coagulopathy makes trauma patients significantly more likely to die, to suffer from multiple organ failure, or to have a prolonged stay in hospital. Moreover, up to 20% of trauma-associated deaths are potentially preventable if blood loss and coagulopathy could be early controlled. Thus, when facing a critical hemorrhage a remarkable goal should be the early treatment and control of the coagulopathy [1–7].

The early treatment of the coagulopathy consists mainly of the rapid diagnosis and control of source of bleeding by surgical methods, and on the replacement therapy of defective clotting factors. According to the specific deficit, the replacement will involve the administration of

fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate (PCC), and/or fresh frozen plasma (FFP) [8–11].

Fibrinogen is a plasma glycoprotein synthesized solely by the liver, and it plays a key role for both platelet aggregation, and fibrin formation and stabilization. It has been described that low fibrinogen concentrations are associated with an increased risk of bleeding and a higher mortality. In addition, fibrinogen is usually the most vulnerable coagulation factor, reaching low critical levels during the course of a severe injury. A variety of causes for fibrinogen depletion in major trauma have been identified, such as blood loss or dilution, consumption, hyperfibrinolysis, hypothermia, and acidosis [12–15].

Fibrinogen concentrate is produced from pooled human plasma using the Cohn-Onkey cryoprecipitation procedure. The benefits of fibrinogen concentrate compared to FFP are that the concentration is standardized, its

0957-0555 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/MBC.00000000000000643

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

administration does not require blood matching, it is stored as a lyophilized powder at room temperature, and it can be easily reconstituted with sterile water, needing low infusion volumes (the lyophilized human fibrinogen concentrate is typically reconstituted in 50 ml of sterile water to a final concentration of 20 g/l) [12–16].

The current European Trauma Guidelines [8,17] and the Guidelines from the European Society of Anaesthesiology [9] recommend plasma fibrinogen levels in trauma patients not lower than 1.5–2.0 g/l (grade 1C). The fibrinogen concentrate administration is also recommended when a significant bleeding is accompanied by thrombelastometric signs of a functional fibrinogen deficit. FFP is also highly recommended with an initial dose of 10–15 ml/kg (grade 1B). Regarding the PCC use, it is only indicated for the emergency reversal of vitamin K-dependent oral anticoagulants and in hemophilic patients. Its 'off-label' use for the treatment of uncontrolled bleeding of a massive/uncontrolled trauma patient is recommended with a grade 2C [10,17].

It is a common understanding that fibrinogen concentrate plays a key role in the treatment of critical hemorrhage, when it is not due to vitamin K-dependent oral anticoagulants. Thus, the fibrinogen concentrate consumption has kept increasing in our background. However, there is also suspicion that fibrinogen concentrate is not always used as the guidelines recommend.

The current study aims to assess the influence of fibrinogen on survival when it is used in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders. The secondary objectives are to evaluate when the fibrinogen concentrate administration maximizes its efficacy, and to describe what other concomitant treatment the patients received in order to control their life-threatening hemorrhage.

Methods

Study design

Analytical, observational, retrospective, and multicenter study carried out in three trauma areas of three third-level trauma hospitals between June 2012 and June 2014. The three hospitals were: the University Hospital of Vall d'Hebron (Barcelona), the University Hospital of Bellvitge (Barcelona), and the University Hospital of Virgen del Rocío (Sevilla). The study was favorably evaluated by each Institution's Ethics Committee.

Patients were identified from pharmacy-dispensing records. The totality of trauma patients with a documented life-threatening hemorrhagic disorder who received a human fibrinogen concentrate (Biasap, CSL Behring, Bern, Switzerland) prescription were included in the study over a period of 24 months.

Parameters of evaluation

Clinical records were consulted and the data collected were as follows: demographic data, admission diagnosis,

treatment indication, fibrinogen dose; plasma fibrinogen levels, activated partial thromboplastin time (aPTT), Quick time, hemoglobin, and hematocrit before and after treatment; survival after 1 and 7 days, hospitalization time, and concomitant blood product treatment.

To evaluate the efficacy of fibrinogen concentrate, the following parameters were analyzed: changes in blood tests before and after fibrinogen replacement, the mean plasma fibrinogen increase, the mean fibrinogen biological recovery, and the relationship between fibrinogen plasma levels and survival after 24 h and 7 days.

Fibrinogen analysis

Fibrinogen plasma levels were determined by an optical coagulometer, as daily clinical practice. Firstly, they were determined by a derived fibrinogen measurement. If levels were below 2 g/l, Clauss fibrinogen was used.

Statistical analysis

With regard to the statistical analysis, for descriptive purposes, data are expressed as frequencies, mean, and SD, or median and interquartile range, depending on the nature of the variable. As a general rule, the paired Student's *t* test was used to compare means (Mann-Whitney *U* test, when necessary). The chi-square test (Fisher's exact test, when necessary) was used to compare proportions.

The Student's *t* test for paired data was used to evaluate plasma fibrinogen differences before and after administration of the drug. To evaluate the association between plasma fibrinogen concentration previous and after the treatment, and 24-h and 7-day patient survival, a logistic regression was performed.

Statistical analysis was performed using the SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) software package. For single-outcome comparisons, the treatment effect was considered significant, if *P* values were 0.05 or less.

Results

A total of 140 trauma patients, having a prescription of fibrinogen concentrate (Biasap), and with a documented life-threatening hemorrhage episode or in high-risk of a severe bleeding, were identified and initially considered to be included in the study. Full evidence of fibrinogen concentrate administration and available analytic data about fibrinogen plasma levels, before and after the fibrinogen administration, according to their clinical records, was finally found and confirmed in 123 patients.

Patients' mean age was 53 years (range 18–88), 35% were women, and 65% men. The most frequent backgrounds that led to the life-threatening hemorrhage or high risk of severe bleeding were polytraumatism (48.10%), sepsis (18.99%), and severe burns (7.99%). Among the patients, 76% underwent surgery, whereas 88% suffered from an

active hemorrhage. The mean hospitalization period was 38 days (0–189 days). The percentage of patients that survived after 24 h of follow-up was 80.49% (normally 19.51%), and 69.11% (30.89%) survived after 7 days.

The mean dose of fibrinogen concentrate administered was 2.87 g (SD 1.69 g). Initially, fibrinogen plasma level was 1.49 g/dl (SD 1.05 g/dl), which rose after fibrinogen concentrate administration, to 2.26 g/dl (SD 1.05 g/dl). The mean absolute increase in plasma fibrinogen level was 0.61 g/dl (SD 1.02 g/dl), which represents an 82.86% of relative increase. The biological recovery was 100%.

Before the fibrinogen concentrate administration, hemoglobin and hematocrit were 9.79 g/dl and 29.23%, respectively. Regarding the coagulation parameters, the Quick time and aTTP were 57.55% and 50.44%. After the fibrinogen concentrate administration, hemoglobin and hematocrit increased to 10.06 g/dl and 29.44%, without statistical significance. After 3 days, the values were maintained at 9.73 g/dl and 28.76%. Quick time and TTPa, both significantly improved to 66.72% ($P=0.006$) and 42.98% ($P=0.032$). A trend to the stabilization is generally observed after 3 and 7 days (85.17% and 32.36% after 7 days). When assessing the results, it will have to be taken into account that other blood derivatives were concomitantly administered and somehow influence the hemostatic recovery.

The mean fibrinogen plasma levels before the fibrinogen concentrate administration of those who survived after 24 h was 1.59 g/dl, and 1.09 g/dl for those who died ($P=0.018$). If fibrinogen plasma levels before the fibrinogen concentrate administration are compared between those who were alive after 7 days, and those who died, the difference is even greater: 1.65 and 1.13 g/dl ($P=0.005$). When a logistic regression is performed, it is observed that lower fibrinogen plasma levels before the fibrinogen concentrate administration are associated with a higher risk of death at 7 days ($P=0.004$).

Moreover, the logistical regression shows a statistically significant relationship between fibrinogen plasma levels after the fibrinogen concentrate administration and survival at 24 h ($P=0.024$), and 7 days ($P=0.008$). If fibrinogen plasma levels after the fibrinogen concentrate administration are compared between those who survived and those who died, the difference is only statistically significant after 7 days – 2.42 and 1.84 g/dl ($P=0.008$), respectively.

In order to look for the most suitable threshold to recommend the fibrinogen concentrate administration, patients were classified, depending on their initial fibrinogen plasma level (\leq or >1 g/dl; $<$ or >1.5 g/dl; and $<$ or >2 g/dl). It turned out that the difference in survival between groups below and above 2 g/dl was not statistically significant ($P=0.727$, after 24 h; $P=0.070$, after 7 days). However, the difference was statistically

significant for the threshold established at 1.5 g/dl ($P=0.006$, after 24 h; $P=0.032$, after 7 days). Logically, the difference between groups when the threshold is established at 1 g/dl was also statistically significant ($P=0.002$, after 24 h; $P=0.097$, after 7 days).

Similarly, stratification was carried out to set up a therapeutic goal for the fibrinogen concentrate administration. Patients were this time classified depending on their fibrinogen plasma level after the fibrinogen concentrate administration, and group's survival was compared. Reaching a fibrinogen plasma level of 2.5 g/dl made a statistically significant difference ($P=0.008$).

The most common concomitant treatment was the erythrocytes concentrate (78.67%), followed by the administration of FFP (45%). Platelet concentrates and tranexamic acid were administered to 50.67% of the patients. PCC (29.33%) and vitamin K (9.33%) were found in fourth and fifth place, respectively. Other less frequent treatment in the critical hemorrhage was calcium chloride (8%). Fluid therapy, either crystalloids or colloids, has been considered to be under-reported as records were only found for 17.33% of the patients.

Although safety outcomes were not a specifically defined endpoint, any adverse drug reaction or thromboembolic events were recorded during the first 24 h after the fibrinogen administration.

Discussion

Fibrinogen is a key protein in the new 'cell-based' model of hemostasis that involves four consecutive overlapping stages (initiation, amplification, propagation, and stabilization), in which the conversion of fibrinogen to a covalently linked fibrin network is the final stage [18,19]. It has been observed that fibrinogen is the first coagulation factor to fall to a suboptimal level early during bleeding and dilutional coagulopathy. Thus, fibrinogen monitoring and supplementation, if necessary, is recommended in patients with massive bleeding to maintain plasma fibrinogen levels above 1.5–2.0 g/l [8–11].

The main objective of this retrospective study was to assess the influence of fibrinogen on survival when it is used in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders. It has been found a significant positive correlation between survival and higher fibrinogen plasma levels after the fibrinogen concentrate administration, both after 24 h ($P=0.024$), and after 7 days ($P=0.008$). Moreover, lower initial fibrinogen plasma levels are statistically associated with a higher probability of death after 7 days ($P=0.004$). This fact seems to support the early administration of the fibrinogen concentrate when fibrinogen plasma levels are low, in order to improve the probability of survival.

Previous studies have also established a relationship between plasma fibrinogen levels and survival in

acquired fibrinogen deficiency [13,20]. Fariello-Danés *et al.* [13] carried out a study including all forms of acquired severe hypofibrinogenemia, not only trauma patients. Sixty-nine patients were included, and 62% corresponded to consumptive hypofibrinogenemia. After a median dose of 4 g, the mean fibrinogen biological recovery was 109.1% (in the current study: 106%). When focusing on the 11 trauma patients, the initial fibrinogen plasma levels were 0.91 + 1.35 g/l (in the current study: 1.49 + 0.61 g/l).

According to some recent reviews [21–23], there is no universally accepted critical fibrinogen concentration in trauma patients, although the key role of fibrinogen in the control of life-threatening hemorrhages is widely accepted. British [24,25] and American [26] guidelines recommend administering fibrinogen if the concentration falls below 1 g/l. Meanwhile, the current European Trauma Guidelines [8,17], the ones from the European Society of Anaesthesiology [9], the Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products [27], and Hemomas [11] recommend a plasma fibrinogen concentration in trauma patients not lower than 1.5–2.0 g/l.

In the current study a threshold for the fibrinogen concentrate administration has been pointed out to be 1.5 g/dl. This fact would support the threshold (1.5 g/dl) recommended by the current European Trauma Guidelines [8,17], the ones from the European Society of Anaesthesiology [9], the Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products [27], and the recently published Spanish Hemomas [11]. Apart from this, a therapeutic goal for the fibrinogen administration to reach has been suggested: 2.5 g/l.

The most common concomitant treatment was the erythrocytes concentrate (78.67%) as they need to be replaced after the critical hemorrhage. When it comes to the red line, target hemoglobin of 7–9 g/dl has been recommended (grade 1C), but the effects of the hemostatic on blood coagulation have not been fully elucidated [8–11].

The FFP (45%) is found as the second more often concomitant treatment. Typically, standard preparation FFP contains 2.0 g/l (range 0.9–3.2 g/l) of fibrinogen, as well as other pro and anticoagulant factors found in plasma, acute-phase proteins (cytokines), electrolytes, immunoglobulin, and albumin. Thus, the increase in the fibrinogen plasma levels and the improvement in the coagulation parameters should not be exclusively attributed to the fibrinogen concentrate administration.

Interestingly, FFP was more often concomitantly used with fibrinogen concentrate than PCC (45 vs. 29.33%). However, clinical guidelines for the management of critical hemorrhage are increasingly recommending the PCC off-license use as the advantages of PCC over FFP

are manifold. PCCs are concentrated and have minimal effect on fluid balance (large volumes of FFP increase blood volume, dilute platelets, and red blood cells, and may overload a fragile cardiac and renal system); they are easily stored (temperatures < 25°C), and, unlike FFP, do not require special conditions (FFP requires thawing). Finally, PCCs can be administered independently of blood type (FFP requires blood-type matching) and can be administered within a short time. For the most critical benefit of PCCs is the rapid onset of effect and speed in which anticoagulation can be reversed [8–11].

The administration of platelet concentrates (30.67%) and tranexamic acid (30.67%) was found in the third place. The recommendation is generally to administer platelet concentrate to maintain the platelet count above 50×10^9 platelets/l, as platelet function decreases exponentially below this point [1]. When it comes to tranexamic acid, its pros and cons have to be taken into account. On one hand, recent randomized controlled studies have shown its cost-effectiveness, whereas, on the other hand, it has been associated with hypercoagulability states and an increased thrombotic risk in determined patients [8–11].

Although none of the patients was currently anticoagulated with oral vitamin K-dependent anticoagulant, PCC (29.33%) and vitamin K (9.33%) were found in fourth and fifth places, respectively.

In massive hemorrhage, fluid therapy also plays an essential role in restoring intravascular volume. Nevertheless, the optimal fluid resuscitation strategy has not yet been determined. The main side effect of volume resuscitation using crystalloids is dilutional coagulopathy, whereas artificial colloids such as starches and gelatins additionally impair fibrin polymerization. The controversial studies about hydroxyethyl starch that had shown a major necessity of renal replacement and a major mortality in septic, critical, or burnt patients has led some health agencies to warn about its side effects [28–32]. However, fluid therapy, either crystalloids or colloids, has been considered to be under-reported in the current study as clinical records were only found for 17.33% of the patients.

In another report, Schläpfer *et al.* [33] studied the impact of fibrinogen concentrate alone or with PCC (±FFP) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma. Standard coagulation tests reflected the more severe was the coagulopathy, the more complex was the haemostatic therapy administered. Total 24-h fibrinogen concentrate dose also increased with complexity of hemostatic therapy. As it has also been observed in our study, coagulation therapy based on fibrinogen concentrate was largely effective for maintaining plasma fibrinogen levels. Supranormal levels were not observed, either on single-dose or repeated dose. This might be due to the hemostatic monitoring and to the ongoing consumption at the site of injury and surgery.

Similarly to the current study, Schöchl *et al.* [34] investigated administration of fibrinogen concentrate as first-line hemostatic therapy in trauma patients with severe bleeding; additional PCC therapy was administered if recent coumarin intake or prolonged clotting time was observed. These treatments were guided by thrombelaesometry, which is claimed to be a huge improvement in the coagulopathy diagnosis as it precisely tells what coagulation factors are missing. The observed mortality (24.4%) was compared with the theoretical mortality calculated by the Trauma Injury Severity Score (TRISS) mortality (33.7%; $P=0.032$) and the Revised Injury Severity Classification (RISC) score of 28.7% ($P>0.05$). The overall mortality of the current study was 30.89% (69.11% patients survived after 7 days).

The study was a retrospective (observational one, and potential errors are inherent in this type of analysis. As a retrospective chart review was used, the data set was limited and could be subjected to bias. Moreover, patients were concomitantly transfused and received other therapies (platelets and erythrocytes concentrates, PCC, FFP, vitamin K, tranexamic acid, etc.) in addition to the fibrinogen replacement, and the exact contribution of each one cannot be determined. Finally, for future studies, it would be interesting to have a control group to compare with, as well as to collect some additional data as lactate (indirect marker of oxygen deficiency), base deficit values (indirect estimation of global tissue acidosis due to the impaired perfusion), body temperature (direct marker of hypothermia), SBP (direct marker of oxygen perfusion), and fibrinogen degradation products (direct marker of fibrinogen consumption and hyperfibrinolysis).

In conclusion, a statistically significant association has been established between the lower fibrinogen plasma levels (<1.5 g/l) before the fibrinogen concentrate administration and a higher risk of death. Apart from this, reaching the therapeutic goal of 2.5 g/l after the fibrinogen concentrate administration made a statistically significant difference. Thus, the current study has supported the recommendation made by the current European Trauma Guidelines [8,17], the ones from the European Society of Anaesthesiology [9], Hemomas [11], and the Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products [27], about a plasma fibrinogen concentration in trauma patients not lower than 1.5 g/l.

Acknowledgements

Conflicts of interest

C.G.-G. and J.B.M.-R. are currently doing some research on fibrinogen, and CSL Behring has economically contributed to the research project.

References

1. Biele K, Singh J, Heen M, Coles T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2008; 64:1127–1130.
2. MacLennan JM, Lynn M, McKeown MG, Cohn SM, Hurta N. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55:379–83.

3. Kauer DB, Lehning R, Wark CE. Impact of hemorrhage on trauma outcomes: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2008; 65 (Suppl 3):S3–S11.
4. Flossard B, Rogier L, Fume A, Saint-Denis M, Bouje MA, Peugeot D, *et al.* Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012; 43:29–33.
5. Magro M, Lehning R, Tassi M, Tassin T, Fume D, Palfuss T, *et al.* Early coagulopathy is a major injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8734 patients. *Injury* 2007; 38:298–304.
6. Hess JR, Biele K, Dubler NP, Heuser CJ, Holcomb JB, Klein Y, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65:748–754.
7. Caporin TJ, Bendall TL, Reynolds SA, Bendall MD. Effect of a voluntary trauma system on preventable death and inappropriate care in a rural state. *J Trauma* 2003; 54:902–909.
8. Scales DB, Boulton B, Cerry Y, Coles T, Curran J, Fernandez-Monje E, *et al.* Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2012; 17:R76.
9. Koch-Langendoerfer SA, Almeri A, Alshelke P, Santilena CA, De Robertis E, Filippini DG, *et al.* Management of severe peroperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 38:275–282.
10. Leal-Rovet DR, Muñoz M, Ayerra R, Cortes E, Ochoa-Era JA, Liu JY, *et al.* Spanish Consensus Statement on algorithms to optimize blood transfusion: the 2013 update of the 'Berlín Document'. *Blood Transfus* 2013; 11:889–910.
11. Liu JY, Kozicki J, Escobar O, Fernandez-Monje E, Quirós F, Marco P, *et al.* Multi-institutional consensus document on the management of massive hemorrhage (MEMOMA document). *Med Intensiva* 2013 [Epub ahead of print].
12. Moushavi MH. Fibrinogen and fibrin structure and function. *J Thromb Haemost* 2005; 5:1889–1904.
13. Parodi-Guàrdia A, Gallo-Cuerva L, Rodríguez-Guerra L, Mendirretche-Santesteban L, Maroto-Ruizcuso B. Efficacy and tolerability of Fibrinogen concentrate administered to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Var Saopaulo* 2008; 94:201–206.
14. Franchin M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; 10:223–27.
15. Rahn-Meyer N, Rojarsan B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1–5.
16. Perera A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who successfully receive a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging haemolysin-mediated infant on. *Haematologica* 2007; 92:808–809.
17. Rossaint R, Bouillon-B, Cerry Y, Coles T, Ducloux J, Fernandez-Monje E, *et al.* Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010; 14:R10.
18. Stephane A. Smith. The cell-based model of coagulation. *Intensive Care Med* 2008; 13:3–10.
19. Holbrook M, Murray DR B. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 80:958–965.
20. Wiese G, Lissin B, Glaser M, Hattenger B, Johanning K, Brasser T, *et al.* Descriptive study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage evaluation of a multicenter register. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22:727–734.
21. Bohling CJ, Schöchl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Haemostasis* 2014; 38:20–29.
22. Levy B, Waseley L, Goodrough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54:1339–1425.
23. British Committee for Standards in Haematology (BSH) G, MacLennan B, Tansik D, Isser J, Henslie PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 136:524–541.
24. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wae M, Clyburn P, Walker L, Smith L, *et al.* Blood transfusion and the postoperative management of massive hemorrhage. *Anaesthesia* 2010; 65:1100–1181.
25. UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services. The handbook for transfusion medicine. 2007. http://www.transfusionguidelines.org.uk/documents_welland_4_Library.pdf. [Accessed 8 August 2014].
26. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjunct Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjunct therapies: an updated report. *Anesthesiology* 2006; 105:1190–205.
27. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Guidelines for massive transfusion. 2011. <http://www.nacbt.ca/resources/guidelines/massive-transfusion.html>. [Accessed 8 August 2014].

- 28 Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1099–1105.
- 29 Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 108:905–917.
- 30 Perner A, Haase N, Gulltormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134.
- 31 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.
- 32 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billet L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911.
- 33 Schlump CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Schöchl H. Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (± fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013; 21:74.
- 34 Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thrombelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14:R55.

**ANEXO 6: NOTA INFORMATIVA DEL SERVICIO DE FARMACIA A
LAS UNIDADES CLÍNICAS**

NOTA INFORMATIVA DE FARMÀCIA A LES UNITATS CLÍNiques

S'acaba de publicar a la revista *Blood Coagulation & Fibrinolysis* un estudi observacional i retrospectiu realitzat a l'Àrea de Traumatologia del nostre hospital, en col·laboració amb altres dos centres sobre la utilització del concentrat de fibrinogen (CF) en pacients traumàtics amb hemorràgia crítica o risc de patir-la.¹

Les conclusions a les que s'ha arribat han sigut:

- S'observa una relació estadísticament significativa entre nivells plasmàtics de fibrinogen per sota de 1,5 g/L i un increment en la mortalitat en pacients traumàtics amb hemorràgia crítica.
- Després de l'administració del CF, l'objectiu terapèutic és normalitzar els nivells plasmàtics a 2,5 g/L.

Per tant, es recomana l'administració de CF quan els nivells plasmàtics de fibrinogen del pacient traumàtic es trobin per sota de 1,5 g/L, amb l'objectiu d'incrementar-los fins 2,5 g/L just després de l'administració.

Agraïm la vostra col·laboració. En cas de dubte o necessitat de més informació no dubteu en posar-vos en contacte amb el Servei de Farmàcia (ext. 3650, 6475).

REFERÈNCIES

1. González-Guerrero C, Lozano-Andreu T, Roch-Santed M, et al. *EVALUATION OF THE EFFICIENCY UNDER CURRENT USE OF HUMAN FIBRINOGEN CONCENTRATE IN TRAUMA PATIENTS WITH LIFE-THREATENING HEMORRHAGIC DISORDERS. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2016; Accepted. Ahead of pub.*

**ANEXO 7: SESIÓN CLÍNICA EN EL SERVICIO DE FARMACIA DEL
HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA**

EFFECTIVIDAD DEL CF EN PACIENTES TRAUMÁTICOS CON HEMORRAGIA CRÍTICA

Celia González Guerrero
J Bruno Montoro Ronsano



INTRODUCCIÓN



- Los traumatismos severos incluyen desde accidentes de tráfico, homicidios, suicidios o guerras, hasta caídas domésticas. Estas lesiones traumáticas representan **una de cada 10 muertes**.
- Concretamente, la **hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo**. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presenta una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT).
- Los pacientes con CAT tienen cinco veces **más riesgo de muerte** en las primeras 24h, **más requerimientos transfusionales**, una **mayor estancia hospitalaria**, y son susceptibles de **más complicaciones**.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CAT

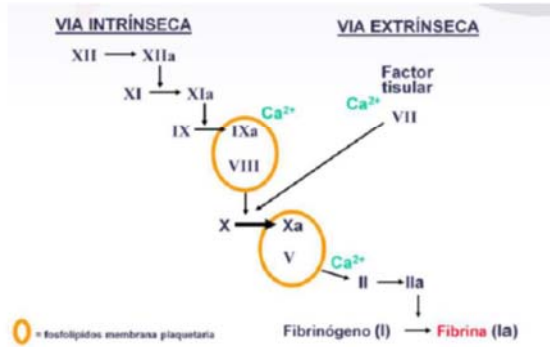
- Dos tipos de coagulopatías en el contexto del paciente traumático:
 - **la CAT propiamente:** es una respuesta patológica debida a una desregulación en la hemostasis, secundaria a una lesión traumática.
 - **La coagulopatía iatrogénica,** en cambio, es debida al tratamiento previo con anticoagulantes orales, ó bien, a la hemodilución debida a la abundante fluidoterapia administrada tras la hemorragia crítica.
- La CAT se trata de un cuadro muy similiar a la CID. Comparten:
 - **niveles bajos de fibrinógeno** (fibrinólisis aumentada, y por tanto, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina),
 - **recuento bajo de plaquetas,**
 - **tiempo de protrombina prolongado,**
 - **niveles bajos de proteínas que controlan la coagulación** (p.ej, bajan los niveles de antitrombina y se produce, en consecuencia, la hipercoagulación; ó disminuyen los niveles del inhibidor de la alfa2-plasmina produciéndose más fibrinólisis).

FISIOPATOGENIA DE LA CAT

Tradicionalmente:

- *Cell-based Model*
- Mecanismos CAT focalizados en la **triada hemodilución + hipotermia + acidosis**.

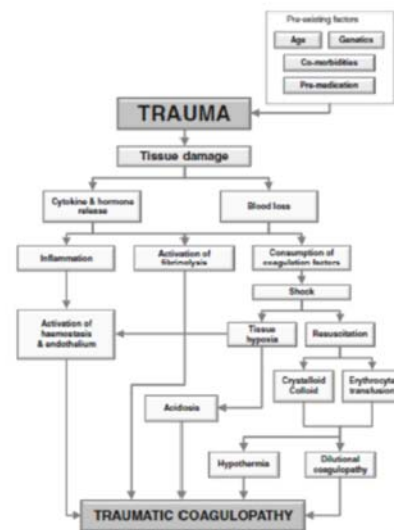
Pero, la CAT ha demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado.



FISIOPATOGENIA DE LA CAT

Otros factores implicados:

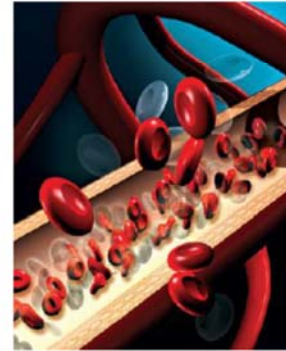
- **DISFUNCIÓN PLAQUETARIA**
- **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**
- **ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA C:** la proteína C tiene una actividad dual:
 - **Citoprotectora** frente a la citotoxicidad secundaria a la hipoperfusión tras el shock hemorrágico, anti-inflamatoria y limitante de la permeabilidad del endotelio (más permeabilidad, más inflamación y más edema).
 - **Anticoagulante**, inhibiendo la formación de la trombina (inhibiendo los factores FVa y FVIIIa) y promoviendo la fibrinólisis.
- **MODIFICACIÓN OXIDATIVA DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA COAGULACIÓN**
- **HIPERFIBRINÓLISIS**



MANEJO DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA

El **tratamiento** (terapia de remplazo) precoz de la coagulopatía, junto con el **rápido diagnóstico** y el **control del foco de sangrado** son tres puntos clave en el manejo inicial de la hemorragia crítica.

- **Concentrado de fibrinógeno (CF)**
- Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)
- Plasma fresco congelado (PFC)
- Concentrados de hematíes y de plaquetas
- Ácido tranexámico (ATX)
- Calcio
- Fluidoterapia.



CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP)



- Los CCP comercializados en España contienen **4 factores de coagulación (II, VII, IX y X)**.
- **Indicaciones aprobadas en ficha técnica:**
 - **reversión urgente de la anticoagulación** por antagonistas de la vitamina K (normalización del INR entre 10 y 30 minutos después de la administración)
 - **tratamiento y profilaxis perioperatorios de sangrado por deficiencia congénita** de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K
- Pero, su **uso off-label es cada vez más habitual** en pacientes no anticoagulados.
- Las guías clínicas para el manejo de la hemorragia crítica en pacientes traumáticos recomiendan su uso en pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia perquirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un **grado de evidencia/recomendación 2C**.
- Cada vez más guías clínicas destacan sus numerosas **ventajas frente al plasma** (concentrado que no agrava la hemodilución, conservación a TA, administración independiente del grupo sanguíneo, rápida administración y rápida reversión de la anticoagulación).

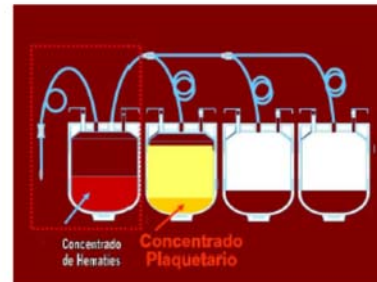
PLASMA (PFC)



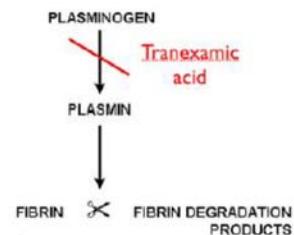
- Las guías clínicas recomiendan (**grado 1B**) una dosis inicial de 10-15ml/Kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica.
- El PFC contiene **pro-coagulantes** (como factores de coagulación y fibrinógeno), **inhibidores de la cascada de coagulación, albúmina y inmunoglobulinas**.
- Aproximadamente se calcula **4 unidades de PFC aportan 1 gramo de fibrinógeno**.
- **Desventajas** frente al CF o al CCP: ambos concentrados no requieren de condiciones especiales de conservación, no requieren ser descongelados, no requieren de pruebas de compatibilidad, pueden ser administrados rápidamente con el consecuente rápido efecto, y no producen la hemodilución producida por el plasma.

CCHH Y CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

- Se recomienda la administración de concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90mg/L (**grado 1C**).
- Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de 50×10^9 plaquetas/L (**grado 1C**) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia.



ÁCIDO TRANEXÁMICO (ATX)



- Las guías clínicas europeas para el manejo de la hemorragia crítica del paciente traumático recomiendan el uso de **antifibrinolíticos (grado 1B)** en pacientes con hiperfibrinólisis.
- En la actualización del documento Sevilla se recomienda el tratamiento con **ATX** para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (**grado 1B**).
- El **ATX** es 10 veces **más potente** que el ácido épsilon aminocaproico.
- Las **dosis** recomendadas de ATX son de 10-15mg/Kg seguidas de una infusión de 1-5mg/kg/h.

CALCIO

- El calcio es **imprescindible para la activación de los factores de coagulación** en las distintas fases, por lo que será necesario mantener unos niveles correctos.
- Las guías recomiendan con un **grado de evidencia/recomendación 1C** la monitorización de los niveles plasmáticos de calcio para mantenerlos >0.9 mmol/l (intervalo terapéutico 1.1-1.3 mmol/l) durante la transfusión masiva.
- **Niveles bajos** de calcio plasmático al ingreso han sido asociados con **mayor necesidad transfusional y una mayor mortalidad**.



FLUIDOTERAPIA

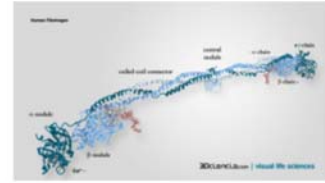


- Las guías clínicas recomiendan que la fluidoterapia sea iniciada precozmente en los pacientes con sangrado activo y con hipotensión arterial (**grado 1A**).
- Es la primera medida ante cualquier tipo de hemorragia grave, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia.
- Se recomienda que los **crystaloides** constituyan la opción inicial para restablecer la volemia (**grado 1B**). Los crystaloides más empleados son la solución salina isotónica al 0.9%, la solución de Ringer y otras soluciones “equilibradas” (Plasmalyte®, conteniendo acetato; Ringer lactato® conteniendo lactato).
- El principal efecto adverso de la resucitación con crystaloides es la **coagulopatía dilucional**. Por este motivo, **cuando los crystaloides no sean suficientes**, cabe **valorar el uso de coloides**.

FLUIDOTERAPIA: COLOIDES

- Las **gelatinas** presentan como inconvenientes su bajo peso molecular, su capacidad expansora limitada (70-80%), y su vida media corta (2-3 horas).
- La **albúmina** tiene un gran efecto expansor de volumen (albúmina 5%: 100%; albúmina 20%: 200-400%) de inicio rápido y acción mantenida, pero no se recomienda su uso en el contexto del paciente sangrante. Se retiene exclusivamente en el espacio intravascular, pudiendo **agravar el edema intersticial y pulmonar** + puede provocar **trastornos en la coagulación**.
- **Hidroxiethylalmidones** son los más usados para la expansión de volumen cuando la infusión única de cristaloides no se considere suficiente. Deben ser utilizadas a las dosis mínimas efectivas y durante el periodo de tiempo más breve posible.*
- **Alertas de seguridad** publicadas en 2013 por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) **hidroxiethylalmidones** no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Estas soluciones **sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas** y vigilando la función renal durante al menos 90 días, cuando el tratamiento con cristaloides sea insuficiente.

EL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (CF)



- El primer factor de coagulación en alterarse en la CAT es el fibrinógeno (=factor I de la coagulación). Es el más sensible.
- Glicoproteína de **síntesis hepática**, semivida de 4-5 días y una ratio de recambio catabólico (no patológico) diario del 25%.
- El fibrinógeno juega un **papel clave en el equilibrio hemostático**. Está implicado tanto en la fase de **agregación plaquetaria** como en la **formación del coágulo de fibrina y en su estabilización**. El resultado final del equilibrio entre la formación del coágulo de fibrina y la fibrinólisis determinará las manifestaciones clínicas: hemorragia, trombosis o equilibrio hemostático.
- Se considera que la concentración plasmática de fibrinógeno debería situarse en el rango de **2,0 - 4,5g/L** para mantener una correcta hemostasia.

EL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (CF)

- Existen **tres formas de aportar fibrinógeno**: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno (CF).
- El CF es el que más se utiliza: no necesita de refrigeración, no pruebas cruzadas, no hemodilución y administración rápida (hasta 6g en menos de 3 minutos).
- El CF se comercializa en forma de polvo para solución inyectable o perfusión, 1 g de fibrinógeno humano/vial, por lo que se comportará igual que el fibrinógeno endógeno.
- **Indicación aprobada**: tratamiento de hemorragias en pacientes con **hipo o afibrinogenemia congénita** con tendencia al sangrado, pero no la hipofibrinogenemia adquirida, como sería el caso de la CAT.
- Su **uso off-label** respaldado por guías clínicas con un grado de recomendación/evidencia **1C**. Se sabe que **niveles de fibrinógeno bajos son un factor pronóstico negativo de supervivencia**.

DOSIFICACIÓN DEL CF

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

- **La dosis de CF debe ser ajustada individualmente** para cada paciente ya que existe riesgo de trombosis. Necesaria la monitorización estrecha de los niveles de fibrinógeno, además del control estricto para detectar signos o síntomas de trombosis.
- **¿Límite óptimo para la reposición de fibrinógeno plasmático?**
 - Las guías clínicas inglesas, irlandesas y americanas: <1g/L.
 - El documento Hemomas, las *European Trauma Guidelines*, la *European Society of Anaesthesiology*, y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*: <1,5g/L.
 - El Documento Sevilla: <2,0g/L.
- La **evidencia disponible al respecto es débil**, basada en estudios observacionales con muestras pequeñas de pacientes y en opiniones de expertos.





The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Ikemi Iboillon², Vladimir Cerny^{2,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A.M. Neugebauer¹⁴, Yves Olier¹⁵, Louis Ridder¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn¹⁹

ARTICULO ESPECIAL

2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica

Actualización del Documento «Sevilla»

S. R. Leal-Noval^{1,3*}, M. Muñoz^{2,3}, M. Asuero³, E. Contreras³, J. A. García-Erce³, J. V. Llau³, V. Moral³, J. A. Páramo³ y M. Quintana³

¹Coordinador General. ²Vicecoordinador General. ³Coordinador de bloque temático.



INCREMENTO CONSUMO DE CF



- En trauma se detecta un **incremento del consumo** del CF, sobretudo en los años 2013 y 2014.
- **Alta variabilidad** entre las recomendaciones de las **guías clínicas**, y en la **práctica clínica** según el médico responsable.
- **Margen de intervención por parte del farmacéutico** de cara a mejorar la utilización de fibrinógeno:
 - Realización estudios observacionales,
 - Validación de tratamientos,
 - Participación en la elaboración protocolos.



REVISIONES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica:
una revisión de la literatura

Celia González Guerrero and José Bruno Montoro Ronsano

FIBRINOGEN REPLACEMENT IN TRAUMA UNCONTROLLED BLEEDING: A REVIEW OF THE LITERATURE

GONZÁLEZ GUERRERO CELIA, MONTORO RONSANO JOSÉ BRUNO

ABSTRACT

There are many theoretical reasons to consider the fibrinogen replacement in the patient with Trauma-Induced Coagulopathy (TIC), but not many conclusive high-quality prospective studies have been carried out to determine its optimal efficacy and safety. The fibrinogen use is based on scarce observational data and empiric experience; while uncontrolled post-traumatic bleeding is still the leading cause of potentially preventable death among trauma patients.

This review aims to collect the data available in PubMed about the use of fibrinogen replacement in patients with TIC.

TREATMENT FOR CRITICAL BLEEDING – TRAUMA-INDUCED COAGULOPATHY –
FIBRINOGEN – BLOOD DERIVATES



PUBLICACIÓN PRINCIPAL



Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders

Celia González-Guerrero^a, Toni Lozano-Andreu^b, Maria Roch-Santed^a, Lucas Rivera-Sánchez^a, David Brandariz-Núñez^a, Lourdes Pastó-Cardona^b, Victoria Arollano-Ordén^c, Juan C. Juárez-Giménez^a and Jose B. Montoro-Ronsano^a

The aim of the study was to assess the influence of fibrinogen concentrate on survival when it is used in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders. Secondly, to evaluate when the fibrinogen concentrate administration maximizes its efficacy, and to describe what other concomitant treatment the patients received in order to control their life-threatening hemorrhage. Retrospective, observational, and multicenter study was carried out in three trauma areas between June 2012 and June 2014. The totality of trauma patients with a documented life-threatening hemorrhage who received a fibrinogen concentrate prescription was included in the study. Demographic and analytical data, admission diagnosis, treatment indication, fibrinogen concentrate dose, survival after 1 and 7 days, hospitalization time, and concomitant blood product treatment were collected. One hundred and twenty-three patients were finally included. The mean dose of fibrinogen concentrate administered was 2.87 g. The mean initial fibrinogen plasma level was 1.49 g/L, which rose to 2.26 g/L. The number of patients who survived after 24 h was 80.49%, and 69.1% after 7 days. Lower fibrinogen plasma levels are statistically associated with a higher probability of death after 7 days ($P=0.004$). The most suitable threshold to

recommend the fibrinogen concentrate administration has been found to be 1.5 g/dl ($P=0.006$, after 24 h; $P=0.032$, after 7 days). Finally, the most common concomitant treatment was the erythrocytes concentrate. A statistically significant relationship between lower fibrinogen plasma levels and a higher probability of death after 7 days has been found. Our data support the threshold of 1.5 g/l as the recommended level to administer fibrinogen concentrate in trauma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27:000–000 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2016, 27:000–000

Keywords: blood product, fibrinogen, life-threatening hemorrhage, trauma patients

^aPharmacy Service, University Hospital of Virgen del Rocío, ^bPharmacy Service, University Hospital of Bellvitge, Barcelona and ^cCritical Care Unit, Virgen del Rocío, Seville, Spain

Correspondence to: Celia González-Guerrero, Pharmacy Unit #1100, 119-120, 41015, Seville, Spain
Email: celia.gg@igul.com

Received 9 December 2015 Accepted 1 January 2016



OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

Evaluar la influencia que la administración del CF tiene en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica.

2.2 Objetivos secundarios:

2.2.1 Evaluar la **efectividad** de la administración del CF.

2.2.2 Evaluar **cuando la efectividad** de la administración del CF **es óptima**.

2.2.3 Determinar un **objetivo terapéutico** para conseguir con la administración del CF.

2.2.4 **Describir qué otros tratamientos** recibieron los pacientes traumáticos incluidos en el estudio para controlar la hemorragia crítica.

METODOLOGÍA

- Estudio **multicéntrico, observacional y retrospectivo**, llevado a cabo en tres áreas de traumatología (HUVH, Bellvitge y Virgen del Rocío).
- **Población**: la totalidad de los pacientes tratados con una prescripción médica de CF (Riastap®) y con una hemorragia crítica documentada entre Junio de 2012 y Junio de 2014.
- **Datos recogidos**:
 - **datos demográficos**: edad, sexo, dosis de CF, indicación, diagnóstico al ingreso, presencia de hemorragia activa, si cirugía, supervivencia a las 24 horas y a los siete días,
 - **datos bioquímicos** recogidos antes y después de la administración de CF, y a los tres y siete días:
 - fibrinógeno plasmático,
 - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada,
 - Tiempo de Quick,
 - recuento de plaquetas,
 - hemoglobina,
 - hematocrito,
 - **administración concomitante de otros productos hemoderivados.**
- Una **base de datos (Excel)** ha sido creada para el procesamiento de los datos.



RESULTADOS: DESCRIPCIÓN POBLACIÓN



- 140 pacientes traumáticos con una prescripción de CF inicialmente incluidos.
- Finalmente, **123** con administración de CF confirmada,
- Edad media: **53 años** (18-88 años),
- **65% hombres**,
- **Diagnósticos** más frecuentes: politraumatismo (48,10%), sepsis (18,99%), quemaduras severas (7,59%) y traumatismo craneoencefálico (6,67%).
- El 76% requirió cirugía, el 88% sufrió una hemorragia activa.
- **Supervivencia a las 24 horas: 80,49%** (= mortalidad del 19,51%),
- **Supervivencia a los 7 días: 69,11%** (= mortalidad del 30,89%).

**RESULTADOS:
EVALUAR LA EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL CF**

	Valores de referencia	Antes	Después	A los 3 días	A los 7 días
Hemoglobina (g/dL)	12-18	9,79	10,06	9,73	-
Hematocrito (%)	36-52	29,23	29,44	28,76	-
Plaquetas 1,49(x10 ⁹ plaquetas/L)	140-400	218,5	171,64	145,63	-
Tiempo de Quick (%)	80-120%	57,55	66,72	78,73	85,17
TTPA (s)	20-40	50,44	42,98	34,65	32,36
Fibrinógeno (g/L)	2-4,5	1,49	2,26	-	-

RESULTADOS: ¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA?

Estudio de la **asociación** de los parámetros **hemoglobina**, **hematocrito**, **Tiempo de Quick** y **TTPA** antes de la administración del CF con la **supervivencia a las 24 horas**.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a las 24h	9,74	29,03	62,07	45,18
Pacientes que mueren a las 24h	10,06	30,25	46,57	67,64
Significación	P>0,05	P>0,05	0,031	0,035

Estudio de la **asociación** de los parámetros **hemoglobina**, **hematocrito**, **Tiempo de Quick** y **TTPA** antes de la administración del CF con la **supervivencia a los 7 días**.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a los 7 días	9,71	29,00	63,86	42,76
Pacientes que mueren a los 7 días	10,06	30,04	44,44	69,57
Significación	P>0,05	P>0,05	0,003	0,004

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINÓGENO Y LA SUPERVIVENCIA

- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmáticos iniciales entre los pacientes que **murieron en las primeras 24h** con aquellos que **sobrevivieron**, se observa una diferencia estadísticamente significativa (**1,09g/L vs 1,59g/L, p=0,018**).
- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmático iniciales entre los pacientes que **murieron a los 7 días** con los que **sobrevivieron**, la diferencia es aún mayor (**1,13g/L vs 1,65g/L, p=0,003**).
- **Niveles de fibrinógeno plasmático más altos** tras la administración de CF están significativamente asociados con una **mayor probabilidad de supervivencia a los 7 días** (**p=0,05**).
- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmáticos **tras la administración de CF** entre los pacientes que **murieron a los 7 días** con aquellos que **sobrevivieron**, se observa una diferencia estadísticamente significativa (**1,84g/L vs 2,42g/L, p=0,008**).

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINÓGENO Y LA SUPERVIVENCIA

Comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno (fb) previo $< o >$ a 1g/L.

	Fb inicial (g/L)	Fb posterior (g/L)	Mortalidad a las 24 horas (%)	Mortalidad a los 7 días (%)
$> 1g/L$	2,19	2,71	10,53	17,54
$< 1g/L$	0,72	1,86	29,03	35,48
Significación			0,027	P>0,05

- Los pacientes con valores iniciales de fibrinógeno plasmático inferiores a 1g/L mueren casi el triple que los que tienen valores superiores a 1g/L (29,03% vs 10,53%, $p=0,027$).
- **Valores plasmáticos de fibrinógeno por debajo de 1 g/L es un factor pronóstico negativo de muerte a las 24 horas.**

LÍMITE ÓPTIMO PARA LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON CF

Significación estadística entre grupos según los niveles plasmáticos de fibrinógeno iniciales y la supervivencia a las 24h y a los 7 días.

Grupos comparados según niveles de fibrinógeno plasmático previos	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a las 24h	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a los 7 días
< o > 2 g/L	P>0,05	P>0,05
< o > 1,5 g/L	P=0,006	P=0,047
< o > 1g/L	P=0,002	P>0,05

Efectividad: análisis por intervalos de niveles plasmáticos.

	Diferencia media niveles antes y después de la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
<1 g/L	1,13	3,03	147,99
1 - 1,5 g/L	0,97	3,94	104,34
1,5 -2 g/L	0,45	2,33	66,92
>2 g/L	0,44	2,17	63,39

A niveles más bajos de fibrinógeno plasmático, mayores dosis de CF administradas, pero también mayor rendimiento.

OBJETIVO TERAPÉUTICO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CF

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/L)} - \text{nivel medido (g/L)}]}{0.017 \text{ (g/L por mg/kg de peso corporal)}}$$



	Mortalidad a los 7 días (%)	Significación
<0> 1,5 g/L	80 / 17	P=0.01
<0> 2,0 g/L	38 / 16	P = 0.008
<0> 2,5	33 / 10	P = 0.008
<0> 3,0	29 / 12	P = 0.09
<0> 3,5	26 / 21	P = 0.744

Se establece que **conseguir unos niveles de fibrinógeno plasmático superiores a la administración del CF superiores a 2,5 g/L marca una diferencia estadísticamente significativa** en la probabilidad de supervivencia a los 7 días (P=0,008).

RESULTADOS: DESCRIBIR LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Tratamiento	Porcentaje (%)
CCHH	78,86
PFC	44,72
Concentrados de plaquetas	30,89
ATX	30,89
CCP	29,27
Vitamina K	8,94
Calcio	8,13

La fluidoterapia con 17,33% ha sido considerada como infra-reportada.

LIMITACIONES

- No todo el mérito debido al CF. **Considerable tasa de otros tratamientos concomitantemente recibidos** con el mismo objetivo.
- **Observacional y retrospectivo:** limitaciones en cuanto a la **recogida de datos**.
 - No ha sido posible recopilar con fidelidad las dosis administradas de los otros tratamientos concomitantes,
 - algunos valores analíticos no fueron pedidos en el momento justo estudiado, o bien no pudieron ser recogidos.



CONCLUSIONES



- La **fisiopatología de la CAT** ha demostrado ser un cuadro más **complejo y multifactorial** que la tradicional triada hemodilución + hipotermia + acidosis.
- Actualmente el CF en pacientes traumáticos se sigue usando avalado mayoritariamente por una **evidencia basada en estudios observacionales y retrospectivos** con pequeñas muestras de pacientes, **revisiones sistemáticas** en las que la mortalidad no es el objetivo primario, **y en opiniones de expertos**.
- **Importancia de la dosificación de CF individualizada** para el contexto clínico de cada paciente, dejando atrás los protocolos estándar de transfusión masiva con fórmulas fijas para todo tipo de paciente con hemorragia crítica.

CONCLUSIONES



- Valores críticos de fibrinógeno ($<1\text{g/L}$) son un **factor predictivo de mortalidad** a las 24 horas.
- **Niveles** plasmáticos de fibrinógeno **más bajos** están asociados mediante regresión logística a un **mayor riesgo de muerte a los 7 días**.
- **Correlación significativa y directa** entre mayores **niveles plasmáticos de fibrinógeno** después de la administración del CF **y mayor probabilidad de sobrevivir**, tanto a las 24 horas post-administración como a los 7 días.
- **Límite** para la indicación de fibrinógeno, de $1,5\text{g/L}$ previo.
- **Objetivo terapéutico**, de $2,5\text{g/L}$ tras la administración del CF.

