



## 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

*Objectives:* 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 complications<sup>1</sup>, Brohi<sup>2</sup> and MacLoad<sup>3</sup> 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 bleeding<sup>1</sup>.

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)<sup>4</sup>.

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.

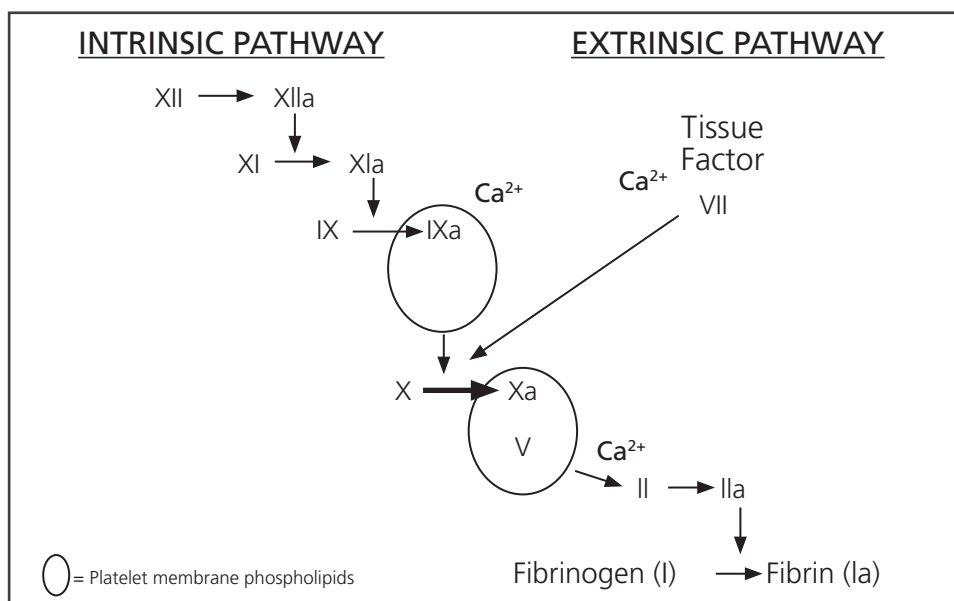
## Results

### 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*<sup>5,6</sup>, have demonstrated that this is a more complex matter which involves more factors than was initially assumed<sup>7</sup> (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<sup>1, 8-10</sup>.
- **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 sulfate<sup>1</sup>, as well as a recently studied glycoprotein (sydecan-1)<sup>11</sup>. 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 Johansson*<sup>12</sup> 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 clot degradation and increasing the levels of fibrinogen degradation products)<sup>1, 13, 14</sup>.

- **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<sup>15, 16</sup>. Burney *et al.*<sup>17</sup> 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.*<sup>18</sup>) 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.*<sup>19</sup> 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 hemostasis<sup>20-28</sup>.

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 mortality<sup>20-28</sup>.

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

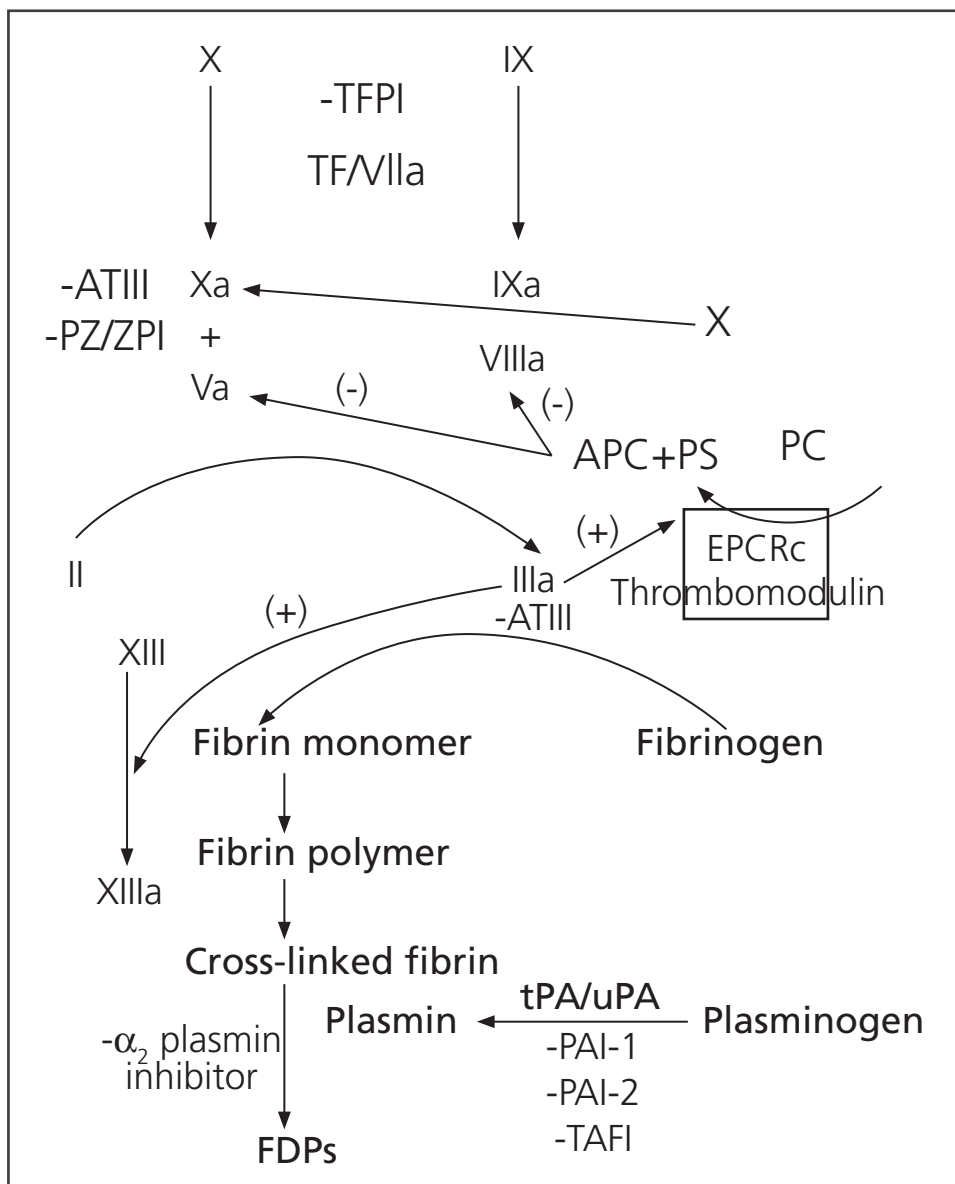


Figure 2. Factors regulating fibrin clot formation.

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)<sup>26, 27</sup>.

Though clinical guidelines recommend fibrinogen administration in order to reduce bleeding and/or transfusion rate (level 1C)<sup>26,27,34</sup>, 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 bleeding<sup>29</sup>.

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<sup>30,31</sup> and American<sup>32</sup> guidelines recommend fibrinogen adminis-

tration when levels are below 1g/L. On the other hand, the *European Trauma Guidelines*<sup>34</sup>, the *European Society of Anaesthesiology*<sup>35</sup> and the *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*<sup>33</sup> 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 20UI/Kg (15-25UI/Kg)<sup>26,27,34,38</sup>.

Though the indications approved in the product specifications<sup>38</sup> 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 surgery<sup>36-37</sup>. 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<sup>26,27,34</sup>.

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<sup>39,40</sup>.

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 procedure<sup>41-43</sup>.

## Plasma

Clinical guidelines recommend (level 1B) an initial dose of 10-15ml/Kg for initial management of critical bleeding<sup>26,27,34</sup>. 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 products<sup>44-46</sup>.

## 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)<sup>26,27-34</sup>.

Primary hemostasis is well preserved with platelet levels of  $100 \times 10^9$  platelets/L, as long as platelet function is adequate. It is recommended to administer platelet concentrates in order to maintain levels above  $50 \times 10^9$  platelets/L (level 1C) to prevent thrombocytopenia from contributing to the bleeding<sup>26,27-34</sup>. 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 generation<sup>47</sup>, 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<sup>26,27,34</sup>. 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)<sup>26,27</sup>.

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<sup>26,27</sup>.

Specifically, TXA is a very cost-effective drug, which has demonstrated in recent studies a reduction in the incidence of coagulopathy and in mortality<sup>48,49</sup> (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 bleeding<sup>34</sup>.

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

Hemoderivative assessed	Article	Contents
Fibrinogen	<i>Fariols et al.</i> <sup>56</sup>	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	<i>The Cochrane Collaboration</i> <sup>28</sup>	A systematic search was conducted in the following databases: <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; <i>MEDLINE</i> (from 1950 to August, 9th, 2013); <i>EMBASE</i> (from 1980 to August, 9th, 2013); <i>International Web of Science</i> (from 1964 to August, 9th, 2013); <i>CINAHL</i> (from 1980 to August, 9th, 2013); <i>LILACS</i> (from 1982 to August, 9th, 2013); and in the <i>Chinese Biomedical Literature Database</i> (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	<i>Kozek-Langenecker et al.</i> <sup>45</sup>	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	<i>Leal-Noval et al.</i> <sup>36</sup>	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 (15UI/Kg) of PCC, and their INR was reduced from $4 \pm 3$ to $1.7 \pm 1.2$ ( $P < 0.01$ ). 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	<i>CRASH-2 trial collaborators</i> <sup>48</sup>	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)<sup>26,27,34</sup>. 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 normalized<sup>34</sup>.

A systematic review<sup>50</sup> 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<sup>26,27,34</sup>.

### 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<sup>26,27</sup>.

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 studies<sup>51</sup> 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<sup>26,27</sup>.

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 use<sup>52-55</sup>.

### 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<sup>26,27</sup>.

### 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, Mckennedy 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, Pfaendtner 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-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.
- Leal-Noval 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.
- Wikkelsø 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](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](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: guideline s from the European Society of Anaesthesiology*. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- Leal-Noval 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 Beriplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT\\_69890.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf).
  39. Siddiq F, Jalil 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](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 (FIBTEM) 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 147:113-9.
  50. Yank V, Tuohy 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. Yunos 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/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_29-hidroxietyl-almidon.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietyl-almidon.htm).
  56. A. Farriols 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 complicaciones<sup>1</sup>, *Brohi*<sup>2</sup> y *MacLoad*<sup>3</sup> en el 2003 ya reafirmaban que el traumatismo por si 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 traumatólogica. 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<sup>1</sup>.

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)<sup>4</sup>.

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

### Fisiopatogenia 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*<sup>5,6</sup>, han demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado<sup>7</sup> (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<sup>1, 8-10</sup>.
- **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 sulfato<sup>1</sup>, además de una recién estudiada glicoproteína (la sydecán-1)<sup>11</sup>. 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 et Johansson*<sup>12</sup> 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)<sup>1, 13, 14</sup>.
- **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 trombosmodulina ó la fibrina favorecería el desarrollo de la CAT<sup>15, 16</sup>. *Burney et al.*<sup>17</sup> recientemente han aportado datos sobre la oxidación de una metionina situada en

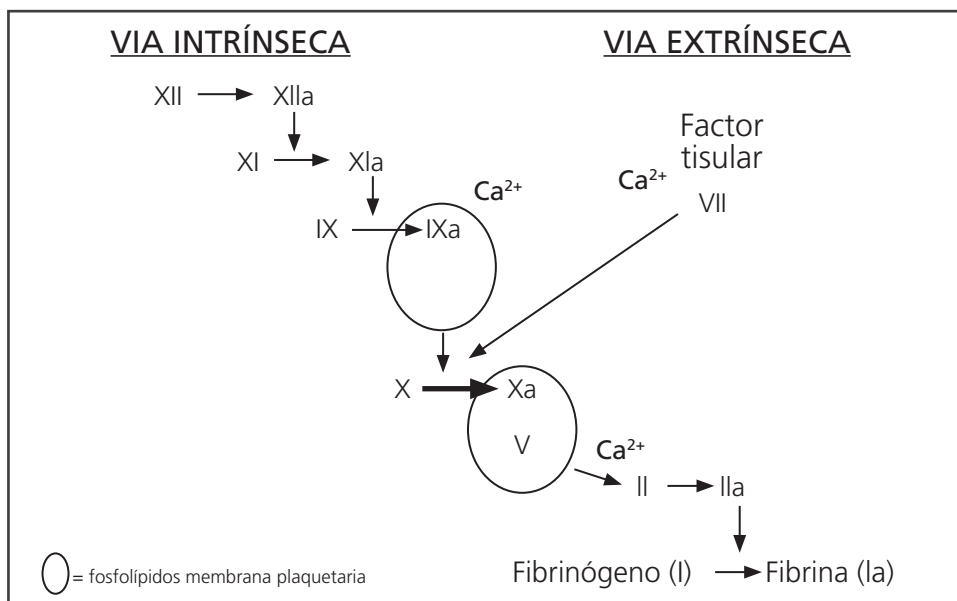


Figura 1. Cascada de coagulación clásica, dividida en la vía intrínseca y extrínseca.

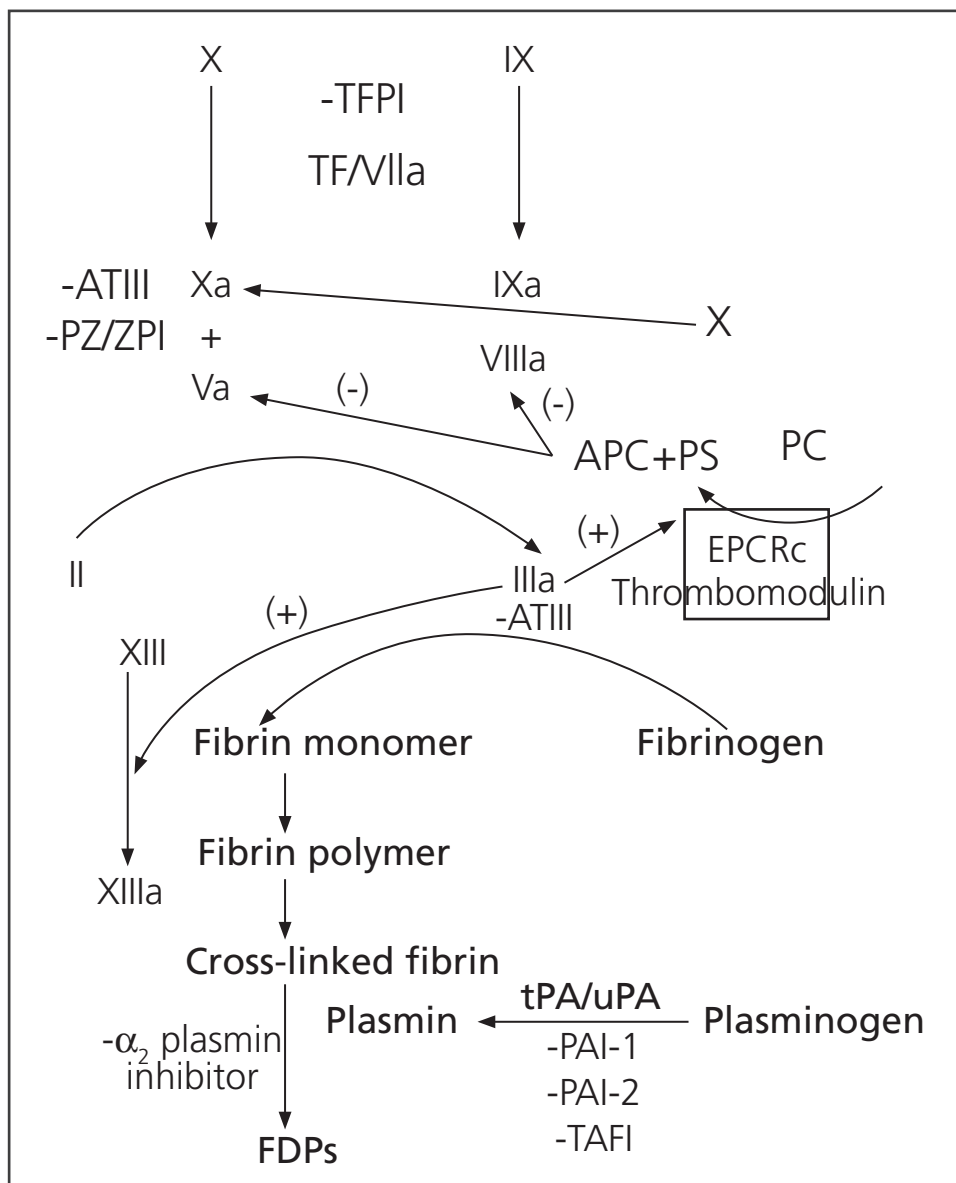
el dominio *alfaC-subdomain* de la fibrina. Esto resulta en la alteración de la agregación lateral de la fibrina durante la polimerización, con el consecuente compromiso de la formación del coágulo compacto. Este daño oxidativo aparecería en el contexto del estrés oxidativo como sería el caso de shock 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.*<sup>18</sup>) 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.*<sup>19</sup> 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 homeostasia secundaria<sup>20-28</sup>.

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<sup>20-28</sup>.

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)<sup>26, 27</sup>.

A pesar de que las guías clínicas recomiendan la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (grado 1C)<sup>26,27,34</sup>, 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<sup>29</sup>.

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<sup>30,31</sup> y americanas<sup>32</sup> recomiendan la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 1g/L. Por otro lado, las *European Trauma Guidelines*<sup>34</sup>, la *European Society of Anaesthesiology*<sup>35</sup> y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*<sup>33</sup> 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, proteí-

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)<sup>26,27,34,38</sup>.

Aunque las indicaciones aprobadas en ficha técnica<sup>38</sup> 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 ó que presenten una hemorragia descontrolada durante la cirugía<sup>36-37</sup>. 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 quirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un grado de evidencia/recomendación 2C<sup>26,27,34</sup>.

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<sup>39,40</sup>.

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 urgencia<sup>41-43</sup>.

### Plasma

Las guías clínicas recomiendan (grado 1B) una dosis inicial de 10-15ml/Kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica<sup>26,27,34</sup>. 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 ó 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<sup>44-46</sup>.

### 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)<sup>26,27-34</sup>.

La hemostasia primaria está bien conservada con cifras de plaquetas de  $100 \times 10^9$  plaquetas/L, siempre y cuando la función plaquetaria sea correcta. Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de  $50 \times 10^9$  plaquetas/L (grado 1C) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia<sup>26,27-34</sup>. 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 trombina<sup>47</sup>, 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.<sup>26,27,34</sup> 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)<sup>26,27</sup>.

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<sup>26,27</sup>.

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<sup>48,49</sup> (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 crítica<sup>34</sup>.

### Factor VII activado (rFVII)

En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombostenia 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)<sup>26,27,34</sup>. 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<sup>34</sup>.

Una revisión sistemática<sup>50</sup> 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<sup>26,27,34</sup>.

### 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<sup>26,27</sup>.

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>Fariols et al.</i> <sup>56</sup>	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> <sup>28</sup>	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> <sup>45</sup>	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-Noval et al.</i> <sup>36</sup>	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 $4 \pm 3$ a $1.7 \pm 1.2$ ( $P < 0.01$ ). 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> <sup>48</sup>	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 estudios<sup>51</sup>

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<sup>26,27</sup>.

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 uso<sup>52-55</sup>.

### **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<sup>26,27</sup>.

## **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. Ciosa D., Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. IUBMB 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, Pfaendtner J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions*. PloS One 2014;9:e86981.
18. 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.
19. 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.
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-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.
27. 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.
28. Wikkelsø A, Lunde J, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;8:CD008864.
29. AEMPS, Ficha técnica Riastap®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT\\_72725.pdf](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](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: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.
36. Leal-Noval 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 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 Beriplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT\\_69890.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf).
39. Siddiq F, Jalil 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](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. Schimpf 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.
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, 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. Yunos 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/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_29-hidroxietyl-almidon.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/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.