

REVISIÓN

Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva

E. Fernández-Hinojosa, F. Murillo-Cabezas, A. Puppo-Moreno y S.R. Leal-Noval*

Servicio de Cuidados Críticos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 19 de septiembre de 2011; aceptado el 14 de noviembre de 2011
Disponible en Internet el 8 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Transfusión;
Complejo
protrombínico;
Hemorragia masiva;
Tranexámico;
Fibrinógeno;
Hematíes;
Plasma;
Plaquetas;
Tromboelastograma;
Pruebas a pie de
cama

KEYWORDS

Transfusion;
Prothrombin
concentrate complex;
Massive hemorrhage;
Tranexamic;
Fibrinogen;
Erythrocytes;
Plasma;
Platelets;
Thromboelastography;
Point care

Resumen La hemorragia masiva es la principal causa de morbimortalidad en el paciente traumatizado, y una de las más importantes en el paciente sometido a cirugía mayor. El tratamiento convencional se basaba en la reposición inicial de la volemia con la infusión de grandes cantidades de fluidos y en la transfusión de hemoderivados, con objeto de asegurar la perfusión y oxigenación tisular. Hipotermia, acidosis y coagulopatía se considera triada letal.

En esta revisión los autores abordan un enfoque terapéutico actualizado del manejo de la hemorragia masiva. Se preconiza infundir cristaloides de forma pautada (no masiva) para lograr una presión arterial sistólica de 85 mmHg. La administración de hemoderivados debe ser precoz y con ratio 1:1:1 (cantidades equiparables de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas), y si es posible, guiada por tromboelastograma a la cabecera del paciente. La coagulopatía puede ser precoz y tardía. Salvo el ácido tranexámico, se discute la relación coste-beneficio de fármacos prohemostáticos, como fibrinógeno, complejo protrombínico, y FVII recombinante.
© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Treatment alternatives in massive hemorrhage

Abstract Massive hemorrhage is the main cause of mortality and morbidity in trauma patients, and is one of the most important causes in any patient following major surgery. Conventional treatment consists of volume replacement, including the transfusion of blood products, so that tissue perfusion and oxygenation may be maintained. Associated hypothermia, acidosis and coagulopathy is a lethal triad.

This review focuses on the latest therapeutic management of massive hemorrhage. The authors advocate the use of crystalloids as per protocol (controlled volumes) in order to achieve a systolic blood pressure of 85 mmHg. The administration of the three blood products (red cells, plasma, and platelets) should be on a 1:1:1 basis. Where possible, this in turn should be guided by thromboelastography performed at *point of care* near the patient. Coagulopathy can occur early and late. With the exception of tranexamic acid, the cost-benefit relationships of the hemostatic agents, such as fibrinogen, prothrombin complex, and recombinant F VII, are subject to discussion.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: srleal@telefonica.net (S.R. Leal-Noval).

Introducción

Todos los años más de 100 millones de personas sufren algún tipo de traumatismo, y más de 5 millones, sobre todo individuos jóvenes, mueren debido a actos de violencia o accidentes. La hemorragia masiva y las lesiones cerebrales consecutivas al traumatismo craneoencefálico (TCE) son las principales causas de muerte en los traumatismos graves. La hemorragia masiva es, también, causa de importante morbimortalidad en la gran cirugía, incluyendo la cirugía oncológica, cardíaca y de trasplante de órganos sólidos. La mortalidad estimada asociada a esta hemorragia varía del 30 al 70%¹.

Se define la hemorragia masiva como aquella que precisa de 10 o más unidades de concentrados de hematíes en 24 horas. Otras definiciones arbitrarias incluyen 6 o más unidades de hematíes en 12 horas, más de 50 unidades de productos sanguíneos en 24 horas, incluyendo hematíes, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado (PFC).

Clásicamente la hemorragia masiva se ha tratado con la cirugía de control de daños para detener la fuente de hemorragia, y la reposición de la volemia con fluidos y hemoderivados. A pesar de ello, la morbimortalidad de la hemorragia masiva sigue siendo inaceptablemente alta, por lo que nuevos esquemas terapéuticos han visto la luz en la última década con objeto de aumentar la supervivencia. Estos incluyen la reposición precoz de factores de coagulación, plaquetas y hematíes en relaciones equivalentes (la llamada reposición con ratio 1:1:1) el uso de fármacos prohemostáticos (complejo protrombínico, factor VII activado y ácido tranexámico) y la introducción de las pruebas a la cabecera del paciente y el tromboelastograma para el manejo individualizado y eficaz de la hemorragia masiva.

Manejo convencional de la hemorragia masiva

Los tres pilares del tratamiento de la hemorragia masiva son la reposición de la volemia con cristaloides y coloides, la optimización de la oxigenación tisular con la transfusión de hematíes y la corrección de la coagulopatía. En general, deberían de seguirse los siguientes principios.

El principal objetivo es restaurar el volumen circulante y detener la fuente del sangrado (cirugía de control de daños). La anemia normovolémica se tolera mejor que la hipovolémica².

La infusión de fluidos debe guiarse por las pérdidas sanguíneas, la velocidad del sangrado y el estado hemodinámico del paciente. Inicialmente la hemoglobina puede ser normal, aún con sangrados importantes³.

No se ha establecido el fluido ideal para restaurar la volemia. En principio, los cristaloides (Ringer Lactato o suero salino) pueden ser una elección acertada y se recomiendan por la *American College of Surgeons*, dependiendo de la cantidad de pérdidas (tabla 1). Sin embargo el uso agresivo de cristaloides diluye los factores de coagulación y las plaquetas, favoreciendo la coagulopatía y disfunción multiorgánica^{4,5}, por lo que se recomienda una administración más temprana de coloides, sobre todo en shock hemorrágico. No obstante, la infusión de coloides como hidroxietil almidón o dextranos se ha relacionado con

alteraciones de la función plaquetaria, inhibición de la polimerización de fibrina y estímulo de la fibrinólisis^{6,7}.

No está claro cuál debe ser la meta de la reanimación. Mantener una presión arterial y hemoglobina normales puede conducir a incrementar el uso de fluidos, favorecer la coagulopatía y exacerbar el sangrado. Posiblemente la «hipotensión permisiva» (cifras discretamente por debajo de las normales) sea un mejor objetivo⁸, excepto en TCE que pueden precisar tensiones arteriales más elevadas, con objeto de mantener la presión de perfusión cerebral. En pacientes monitorizados, mantener índice cardíaco, transporte y consumo de oxígeno pueden ser un objetivo adecuado de reanimación. Para valorar las pérdidas sanguíneas y el éxito de la reanimación con fluidos, la saturación venosa de oxígeno y el grado de acidemia son medidas más sensibles que las tradicionales medidas hemodinámicas⁹.

Protocolo de transfusión masiva (PTM). Ratio 1:1:1

Existen algoritmos validados para predecir si un paciente está sufriendo pérdidas masivas de sangre y precisa ser incluido en protocolo de transfusión masiva (PTM)¹⁰. Si la transfusión es urgente se solicita concentrado de hematíes 0 negativo y plasma AB, hasta que se realicen pruebas cruzadas.

El concepto de PTM es reciente¹¹; se preconiza en pacientes con hemorragia masiva que presentan la triada letal de acidosis, hipotermia y coagulopatía. La meta es tratar al paciente de forma agresiva y precoz con hemoderivados, a fin de evitar la exanguinación y la coagulopatía. El PTM precisa de la coordinación con el Banco de Sangre, laboratorio central y médico intensivista para la solicitud de las pruebas de coagulación, hemoglobina y plaquetas. En el PTM, se le aporta al paciente cantidades equiparables de los 3 hemoderivados (tabla 2).

La reanimación convencional con grandes volúmenes de fluidos puede conducir a coagulopatía dilucional, siendo esta condición empeorada por la hipotermia y acidosis que acompañan a traumatismos. Para mitigar esta situación, se propuso en 2005 desde *the US Army's Institute of surgical research conference*¹² una estrategia transfusional con la administración inmediata de los 3 hemoderivados en hemorragia masiva por trauma (tabla 3).

Desde entonces, se han introducido estrategias transfusionales con mayor ratio plasma y plaquetas en relación a hematíes concentrados, simulando sangre completa. Aunque algunos estudios observacionales no aleatorizados han encontrado que estos ratios mejoran la supervivencia en pacientes con sangrado masivo^{13,14}, otros recientes no lo confirman^{15,16}.

A pesar de la disparidad de los datos aportados y del aumento de recursos que implica la utilización de altas ratios, el PTM ha sido adoptado en muchos centros en Norteamérica y Europa. Así, *the Canadian Blood Services* informó de un incremento del 50% en la demanda de plasma AB entre los años 2007 a 2009¹⁷.

Reconociendo estos datos, *the European massive transfusion guideline* de 2007 no dio recomendación específica sobre dicha ratio, de igual modo que en las más reciente guías *the European task force*¹⁸ y *the American Association*

Tabla 1 Clasificación de la hemorragia aguda (referencia 2)

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
<i>Pérdidas</i>				
- Porcentaje %	< 15	15-30	30-40	> 40
- Volumen (ml)	750	800-1.500	1.500-2.000	> 2.000
<i>Presión sistólica</i>	No cambia	Normal	Reducida	Muy baja
<i>Frecuencia card.</i>	Tq ligera	100-120	120 (filiforme)	> 120
<i>Relleno capilar</i>	Normal	lento (> 2 s)	lento (> 2 s)	Indetectable
<i>Frecuencia respir.</i>	Normal	Normal	> 20/min	> 20/min
<i>Diuresis/hora</i>	> 30	20-30	10-20	0-10
<i>Extremidades</i>	normal	Pálidas	Pálidas	Pálidas, frías
<i>Conciencia</i>	Alerta	Ansioso	Ansioso/sueño	Sueño/Inconsciente

of Blood Banks¹⁹ que recomiendan intervención precoz con PFC, aunque sin establecer ratios.

Un reciente estudio escandinavo¹⁵ presenta como principal hallazgo que el cambio de estrategia transfusional (estudio retrospectivo pre y post intervención), en relación a la administración de plasma y plaquetas más agresiva y precoz, no influye en la supervivencia de pacientes con hemorragias por trauma, lo que fue confirmado por análisis multivariante en pacientes con transfusión masiva,

concluyendo que los devastadores efectos del trauma no pueden ser revertidos con solo este cambio de estrategia.

En otra reciente revisión sistemática sobre el mismo tema, se comparan altas y bajas ratios transfusionales, informándose que la mayoría de estudios presentan resultados favorables para altas ratios. Sin embargo, se objetiva la presencia de error de selección, lo que podría alterar los resultados, concluyéndose que faltan pruebas suficientes para indicar el uso de la ratio fija 1:1:1²⁰.

Son prioritarios en el momento actual ensayos clínicos controlados y aleatorizados que documenten la relación riesgo-beneficio de las diferentes ratios transfusionales en la hemorragia masiva⁹.

Tabla 2 Manejo del paciente con hemorragia crítica

Manejo convencional	Manejo actual
Valoración patrón hemodinámico (PAS, FC) para mantener cifras normales de PAS.	Hipotensión permisiva (PAS ~ 95 mmHg)
Valoración gasometría arterial. Control de la acidemia.	Igual + Gasometría venosa. Mantener Sv O ₂ > 70%
Control de la coagulopatía (tardía) basado en pruebas de laboratorio convencional: TTPA, TP; FBN y plaquetas.	Control de la coagulopatía (precoz y tardía), basado en TEG y pruebas a la cabecera del paciente.
Infusión precoz de altos volúmenes de cristaloides, seguida de administración de coloides.	Infusión pausada de cristaloides e infusión más precoz de coloides.
Transfusión de hematíes y, dependiendo del estudio de coagulación, transfusión de plasma y plaquetas.	Transfusión de dosis equiparables de hematíes, plasma y plaquetas desde el inicio.

Los pacientes con lesión del sistema nervioso central y/o medular pueden precisar una reposición volumétrica más agresiva y más alta PAS, para mantener presión de perfusión cerebral adecuada.

CCP: concentrado de complejo protrombínico; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; rFVIIa: factor VII activado recombinante; SvO₂: saturación venosa de oxígeno, medida en la gasometría venosa.

Coagulopatía de la hemorragia masiva

La coagulopatía es la complicación más temible relacionada con la hemorragia masiva. Los pacientes con traumatismos graves y también los sometidos a gran cirugía tienen comprometida la integridad de su endotelio vascular. Se origina entonces una coagulopatía cuyo origen es multifactorial y en la que todos los factores de la coagulación presentan grados variables de deficiencia. Cuando esta coagulopatía se acompaña de hipotermia y acidosis, empeora gravemente el pronóstico—*triada letal*—aunque la coagulopatía, por sí misma, es un factor independiente de mortalidad.

Se aceptan dos fases en la coagulopatía asociada a la hemorragia masiva. La *coagulopatía primaria*, que es de presentación precoz y la *coagulopatía secundaria* de

Tabla 3 Protocolo preestablecido de transfusión masiva, usado en Grady Memorial Hospital/Emory University Massive Transfusion Protocol

Horas	Hematíes	Plasma	Plaquetas	Crioprecipitado ^a
Inicial	6	6		
1	6	6	1 pool	
2	6	6		20 u.
3	6	6	1 pool	
4	6	6		10 u.
5	6	6	1 pool	
6	6	6		10 u.

^a Crioprecipitado puede ser reemplazado por fibrinógeno.

presentación más tardía. Tradicionalmente, se creía que la coagulopatía era siempre un evento de presentación tardía. Actualmente se sabe que las alteraciones de la coagulación pueden ser muy tempranas, estando ya presentes en el momento de la admisión del paciente en el hospital. La *coagulopatía primaria* se relaciona con la exposición del factor tisular, generación de trombina, activación y consumo de la proteína C, conduciendo al desarrollo muy precoz de coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis. Se le denomina también *coagulopatía precoz inducida por el trauma*, y su presencia conduce a un empeoramiento significativo de la mortalidad^{21,22}.

En contraste, la *coagulopatía secundaria* es de presentación más tardía y se relaciona con la pérdida de factores de coagulación y dilución de los ya existentes. Ambas fases de la coagulopatía se manifiestan por la presencia de sangrado no-quirúrgico (sangrado no-masivo, por múltiples sitios y de difícil control). El diagnóstico de laboratorio incluye los siguientes parámetros: prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TTPA) > 1,5 veces el control, international normalized ratio (INR) > 1,5, recuento plaquetario < $50 \times 10^9/L$ y cifras de fibrinógeno < 0,5–1 g/L. La presencia de fibrinólisis y de disfunción plaquetaria son muy precoces²³.

El concepto de coagulopatía primaria se está imponiendo al de coagulopatía secundaria. Por lo tanto, las recomendaciones actuales sugieren el tratamiento inmediato de la coagulopatía primaria, transfundiendo precozmente cantidades importantes de plasma fresco y plaquetas, evitando la hipotermia y la acidosis. Ambas fases de coagulopatía pueden coincidir en los mismos pacientes. Un reciente estudio²⁴ en pacientes con TCE grave confirmó una alta prevalencia de coagulopatía precoz y tardía, y ambas, independientemente, se asociaron con pobre resultado clínico. Estos datos sugieren que la coagulopatía debe monitorizarse y corregirse en su fase más incipiente.

Los principales esfuerzos en la transfusión de hemoderivados y otras intervenciones hemostáticas en general se inician cuando el paciente es ingresado en un hospital de 3.º nivel, de ahí que el tiempo transcurrido entre la producción de la lesión y el ingreso es cuestión crítica sobre todo en situación de shock hemorrágico. La transfusión convencional no suele practicarse en el lugar del accidente. La estrategia más apropiada para la coagulopatía por hemorragia masiva sigue siendo motivo de discusión en la literatura actual²⁵.

Transfusión de hemoderivados en la hemorragia masiva

Concentrado de hematíes

La única indicación aceptada para transfundir hematíes es incrementar la oxigenación tisular en pacientes anémicos con déficit tisular de oxígeno². Se prescriben como unidades de 220-400 cc de concentrado de hematíes desleucocitadas, que se conservan en el banco de sangre hasta 42 días. Una unidad de concentrado de hematíes incrementa la hemoglobina en 1 g/dl (o el hematocrito en un 3%)²⁶. El hematocrito óptimo para asegurar un buen transporte de oxígeno e impedir la coagulopatía dilucional en la

hemorragia masiva es desconocido, pero probablemente ronda el 35%. Los pacientes jóvenes más estables, con buena reserva cardiopulmonar, pueden tolerar la anemia normovolemica hasta una concentración de hemoglobina de 8 g/dL. Pacientes mayores o con pobre reserva cardiopulmonar precisan hemoglobina de 9–10 g/dL.

Deben medirse frecuentemente la hemoglobina y el hematocrito. Inicialmente, la hemoglobina puede ser normal, a pesar de pérdidas importantes de sangre. Es importante una buena comunicación con el laboratorio y servicio de Hematología. De especial importancia es comunicar al laboratorio con qué urgencia se precisa la sangre: inmediatamente, en 20 minutos o en la próxima hora. Si se precisa de forma inmediata y se desconoce el grupo sanguíneo, el laboratorio debe aportar concentrados de hematíes grupo 0 negativo, sin cruzar. Mujeres en edad fértil deben recibir grupo 0 negativo Rh D negativo. En otros casos, puede ser aceptable sangre grupo 0 Rh D positivo, si no se dispone de Rh D negativo. La determinación definitiva del grupo no debería llevar más de 10 minutos, a partir de entonces, se debería transfundir sangre isogrupo.

Plasma fresco congelado (PFC)

Unidades de 200–250 cc congeladas dentro de las 8 horas de la donación. Deben permitirse al menos 30 minutos para descongelación. Aporta factores de coagulación y fibrinógeno, incluyendo procoagulantes, anticoagulantes, albúmina e inmunoglobulinas²³. Aunque clásicamente su dosis de administración ha sido de 10-15 ml/Kg, la tendencia actual en la hemorragia masiva, como se ha indicado más arriba, es infundirlo en una proporción 1:1:1 (hematíes, plasma, plaquetas). Excluyendo virus como CMV y HTLV-II, el plasma expone al receptor a las mismas virasis que los concentrados de hematíes, y se relaciona con el desarrollo de *transfusion related acute lung injury* (TRALI)²⁶.

Una vez descongelado, el PFC puede ser refrigerado a 4°C hasta 24 horas, pero no puede volverse a congelar. Es importante prever la descongelación del PFC a fin de evitar retrasos. Se recomienda la administración de concentrado de complejo protrombínico (CCP), como una alternativa más óptima que el PFC, en pacientes con hemorragia masiva secundaria a sobredosis de antagonistas de la vitamina K¹⁶.

Concentrado de plaquetas

Un pool de plaquetas contiene aproximadamente 200 cc de concentrado de plaquetas, procedentes de 6 donantes. Se conservan en el banco de sangre a 22°C hasta 5 días. No es necesaria la compatibilidad «ABO». Una unidad de plaquetas incrementa el recuento en $5-10 \times 10^9/L$ aproximadamente. Aunque clásicamente se ha considerado un umbral de $50 \times 10^3/\mu l$ para transfundir plaquetas, la tendencia en los últimos años ha sido administrar una unidad de plaquetas simultáneamente a concentrado de hematíes, y plasma (ratio 1:1:1) en la hemorragia masiva^{14,15,20,26}. En pacientes con disfunción plaquetaria (consecutiva a la toma previa de medicación antiagregante, aspirina y/o clopidogrel, por ejemplo), puede requerirse transfusión adicional de plaquetas, a pesar de un recuento plaquetario normal.

Tabla 4 Comparación TEG/test convencionales

Tromboelastograma	Test convencionales de coagulación
Valoración rápida de la coagulación	Valoración tardía de la coagulación.
Aplicable a pie de cama	Dependiente de laboratorio.
Diagnóstico rápido	Diagnóstico tardío.
Permite instauración de tratamiento precoz	Retraso del inicio del tratamiento.
Personal especializado	Personal de banco de sangre

Transfusión convencional contra transfusión guiada

La administración de hemoderivados podría ser idealmente guiada por las pérdidas sanguíneas y las alteraciones de la coagulación. Sin embargo, los test habituales de coagulación, que incluyen el tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina (TTPA), fibrinógeno y recuento plaquetario son poco sensibles para predecir sangrado. Además, sus resultados suelen estar disponibles tardíamente por lo que no reflejan, en el momento de su recepción, el estado de la coagulación en tiempo real²⁷.

En la actualidad se imponen el tromboelastograma (TEG®) o tromboelastómetro rotacional (ROTEM®) y las pruebas a la cabecera del paciente (tabla 4). Ambas medidas permiten una valoración dinámica, online y global de la cascada de la coagulación, de la función plaquetaria y del grado de fibrinólisis, permitiendo un manejo más eficaz de la coagulopatía^{26,27}. El TEG no reemplaza, sino complementa, los datos obtenidos mediante las pruebas estándar de laboratorio. El TEG es un dispositivo computarizado de medición in vitro de las propiedades viscoelásticas de la sangre, que documenta sobre la integración de las plaquetas con la cascada de la coagulación. Las variables más comunes incluyen: tiempo de coagulación, tiempo de formación de coágulo, tiempo de lisis (en segundos), amplitud 10, el ángulo y máxima firmeza del coágulo (en mm)²⁸ (fig. 1). Las mediciones se realizan a la cabecera del paciente (distante del laboratorio central y en el entorno físico del paciente).

La superioridad del TEG sobre los test convencionales ha sido documentada²⁹; se sabe que su uso rutinario implica menos transfusión de componentes sanguíneos que la terapia transfusional basada en pruebas de laboratorio convencional³⁰. En el trauma grave, el TEG posibilita el diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía precoz²⁵. La máxima firmeza del coágulo se correlaciona bien con niveles de fibrinógeno³¹. En la coagulopatía primaria, una amplitud del coágulo tras 10 minutos menor de 5 mm es buen predictor de niveles de fibrinógeno <1,0 g/l con sensibilidad del 91% y especificidad del 85%³¹.

Fármacos prohemostáticos

Se consideran en este apartado los fármacos que pueden ser útiles en disminuir o controlar el sangrado en pacientes con hemorragia masiva. Sin embargo, su elevado costo y la

escasez de estudios documentando consistentemente su eficacia limitan su uso clínico generalizado.

Antifibrinolíticos

Los agentes antifibrinolíticos inhiben el sistema fibrinolítico plasminógeno-plasmina, impidiendo la lisis del coágulo lo que puede conducir a una disminución del sangrado. Su eficacia ha quedado claramente documentada en pacientes quirúrgicos, incluyendo pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y de trasplante hepático³². Un reciente ensayo clínico controlado y aleatorizado³³ compara contra placebo, en forma doble ciego, el uso de ácido tranexámico administrado precozmente, primeras 8 horas tras el traumatismo en dosis de 2 g endovenosos, 1 g en bolo inicial y 1 g en perfusión durante 8 horas, y ha demostrado que disminuye tanto la mortalidad global como la debida a sangrado en pacientes politraumatizados. El mecanismo por el que este fármaco reduce la mortalidad puede estar relacionado con un efecto antiinflamatorio mediado por plasmina.

Puesto que por primera vez un fármaco se muestra capaz de reducir la mortalidad del shock hemorrágico traumático y dado el elevado número de muertes por este motivo, se ha propuesto el uso compasivo hasta la inclusión de esta indicación en la ficha técnica^{34,35}.

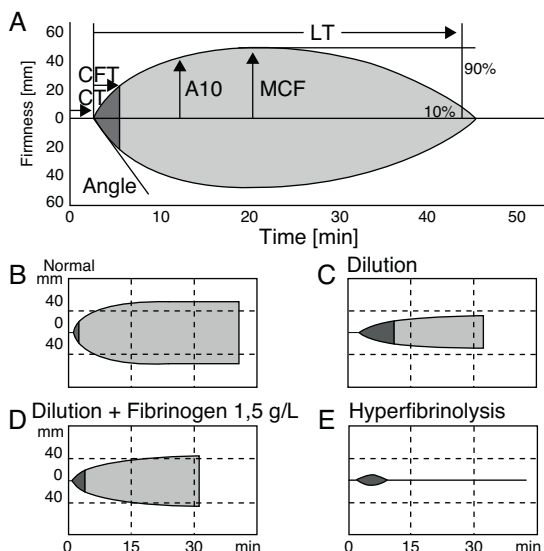
Factor VII recombinante activado (rFVIIa)

El rFVIIa se está usando fuera de ficha técnica (indicación *off label*) para el tratamiento de la hemorragia masiva refractaria a la terapia convencional con hemoderivados, lo que no está avalado por una sólida evidencia científica³⁶. Antes de su administración, se deben corregir la acidosis y la hipotermia del paciente e intentar mantener niveles de fibrinógeno ≥ 150 mg/dL y de plaquetas $> 50.000/mm^3$ y hematocrito $> 24\%$ ²⁶.

En pacientes politraumatizados con hemorragia incoercible, se sugiere una dosis inicial de 200 μ g/kg seguida de dos dosis de 100 μ g/kg, 1-3 horas tras la primera dosis, aunque solo ha demostrado su eficacia en traumatismos cerrados³⁷. En hemorragias perquirúrgicas, se recomienda dosis de 90 μ g/kg, que puede repetirse si persiste la hemorragia.

El rFVIIa se ha usado en hemorragias incoercibles relacionadas con trauma y perquirúrgicas, no obstante, el rFVIIa puede producir tasas $> 6\%$ de fenómenos tromboembólicos³⁸. Los efectos adversos mayores se relacionan con la presencia de factor tisular expuesto anormalmente en el endotelio enfermo (placas de ateroma) con el consecuente riesgo de trombosis arterial o venosa. Las complicaciones trombóticas ocurren con más frecuencia en territorio arterial que venoso, incluyendo accidentes vasculares cerebrales no hemorrágicos y síndromes coronarios agudos; las complicaciones venosas incluyen trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar³⁹.

Un reciente meta-análisis⁴⁰ que incluyó 5 estudios observacionales y un ensayo clínico controlado⁴¹ evaluó el uso de rFVIIa en hemorragia refractaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y mostraron un incremento estadísticamente no significativo en la incidencia de accidentes vasculo cerebrales. Se requieren más ensayos clínicos controlados que determinen el riesgo-beneficio de la administración de



- CT:** tiempo de coagulación.
- CFT:** tiempo para alcanzar una firmeza del coágulo de 20 mm.
- MCF:** máxima firmeza del coágulo. Fuerza final del coágulo a partir de la agregación de plaquetas y red de fibrina estable.
- A10:** amplitud a los 10 mi de iniciada la formación del coágulo.
- LT:** tiempo para reducir la firmeza del coágulo al 10% de MCF.

Figura 1 Variables más comunes.

rFVIIa en pacientes con hemorragia masiva. Su alto coste, unos 4.000 euros (dosis media de 90 mcg/Kg), limita su uso.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática soluble, de síntesis hepática, con pm de 340 KDa que presenta una concentración plasmática entre 2 y 3,5 g/l con una vida media entre 72 y 120 horas. Como factor I de la coagulación, es precursor de la fibrina y sustrato fisiológico de tres enzimas: trombina, FXIII y plasmina. Aunque no se conocen los niveles mínimos necesarios para reducir el sangrado por coagulopatía, *the European guideline*¹⁸ recomienda mantener niveles de 1,5–2 g/l.

Es, así mismo, el factor de coagulación que más rápidamente alcanza niveles críticos en la hemorragia masiva. Cuando sus niveles son inferiores a 1 g/l, debe administrarse plasma fresco, concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado. Su corrección temprana hasta niveles óptimos (de 2-3 g/l) puede disminuir la mortalidad en pacientes traumatizados^{29,42}.

La transfusión de PFC puede ser insuficiente para aumentar el nivel de fibrinógeno plasmático (30 ml/Kg de plasma incrementa 1 g/l el nivel de fibrinógeno; un paciente de 80 Kg necesitaría 2.400 cc de PFC). Por el contrario, la administración de concentrado de fibrinógeno aumenta más eficazmente sus niveles plasmáticos. Una elevada ratio fibrinógeno/concentrados de hematías ha sido asociada con una reducción de mortalidad en traumatismos de heridos de guerra. Niveles superiores a 3 g/l pueden compensar incluso un bajo número de plaquetas²⁹.

Existe cada vez más evidencia científica de que el uso precoz de concentrado de fibrinógeno reduce la hemorragia y de la transfusión de hemoderivados después de cirugía mayor sin aumento de complicaciones trombóticas^{43,44,45}. Aunque restaurar los niveles de este factor parece ventajoso en el control de la hemorragia masiva secundaria a cirugía mayor o traumatismos, aún es controvertida la elección entre PFC, crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno²⁶.

Concentrado de complejo protrombínico (CCP)

Los CCP contienen cantidades variables de factores de coagulación II, VII, IX y X, obtenidos de pool de plasma de al menos mil donantes. Dependiendo de su concentración en factor VII, los CCP se dividen en CCP de 3 factores (bajas concentraciones de factor VII) y de 4 factores (altas concentraciones de factor VII). Los CCP contienen mayor concentración de factores de coagulación que el PFC (1.000 veces más). De hecho, una unidad de PFC (250 ml, aproximadamente) solo contiene 0,5–1 U/mL, de todos los factores plasmáticos²⁶.

El CCP solo está indicado en pacientes con hemorragia masiva con alargamiento de los tiempos de coagulación (INR > 1,5) y sobredosificados con antagonistas de la vitamina K²⁷. No obstante, se han publicado estudios observacionales que incluían pacientes politransfundidos, con coagulopatía, hemorragia incoercible y que no tomaban antagonistas de la vitamina K^{25,46}.

El CCP ha sido utilizado en el sangrado peri operatorio no relacionado con tratamiento con antagonistas de la vitamina K. En 38 pacientes con sangrado perioperatorio, la administración de 2.000 UI de CPT disminuyó el INR de

Tabla 5 Ventajas del CCP vs PFC

1. Aportan mayor cantidad de factores de coagulación en menor volumen, pudiendo ser infundido rápidamente y no necesita ser descongelado.
2. No requiere compatibilidad de grupos sanguíneos.
4. Escaso volumen de administración.
5. Menos de 30 minutos para corregir el INR.
6. Menor riesgo de infección y TRALI.

1,7 a 1,4, consiguiendo detener la hemorragia en el 96% de los pacientes con sangrado difuso micro vascular (por coagulopatía) y en el 36% de los pacientes con sangrado quirúrgico³⁵. La administración de 1.500 UI de CPT disminuyó la tasa transfusional en 16 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, con hemorragia incoercible, no tratados previamente con antagonistas de la vitamina K³⁶. Esto sugiere que la administración de CPT podría ser útil para el tratamiento de hemorragias perquirúrgicas no relacionadas con la ingesta de antagonistas de la vitamina K.

Por último, un solo estudio observacional investigó la eficacia del CCP en mejorar la coagulación, revertir o prevenir el sangrado en 22 pacientes con insuficiencia hepática grave. El INR se normalizó 10 minutos después de la infusión y la respuesta clínica (prevención, disminución o cese del sangrado) fue considerada muy buena o buena en el 100% de los pacientes⁴⁷. El CCP podría ser útil en el sangrado o la profilaxis del sangrado de pacientes con déficits de factores hepatodependientes secundario a insuficiencia hepática aguda (tabla 5).

En modelos experimentales animales en los que se provocó coagulopatía por exanguinación y politransfusión, la administración de CCP disminuyó la hemorragia y los requerimientos transfusionales⁴⁸.

Aunque los resultados iniciales son esperanzadores, los estudios documentando la eficacia de CCP en controlar la coagulopatía no relacionada con la ingesta de antagonistas de la vitamina K son observacionales y escasos, lo que no permite recomendar el CCP de forma generalizada, fuera de su indicación establecida en revertir el efecto antagonista de la vitamina K.

El principal efecto adverso del CCP es la trombosis venosa o arterial, especialmente en pacientes con hepatopatía, neonatos o en aquellos que requieran dosis muy altas o repetidas de CCP. Las tasas descritas de posibles efectos adversos son muy bajas. Además, no se ha documentado una clara relación causa-efecto.

El precio medio de un vial de CCP de 4 factores es de unos 1.000 euros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44:1453-62.
2. Leal-Noval SR, Jiménez-Sánchez M. La transfusión de hematies incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con). *Med Intensiva*. 2010;34:471-5.
3. Spanh DR, Cerny V, Coast TJ, Duranteau J, Fernández-Modéjar E, Gordini G et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007; 11:R17 (doi:10.1186/cc5686).
4. Bolliger D, Szlam F, Levy JH, Molinaro RJ, Tanaka KA. Haemodilution induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: Implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2010;104:318-25.
5. Santry Heena P, Alam Hasan B. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock*. 2010;33:229-41.
6. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth*. 2008;100:307-14.
7. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEM). *Anesth Analg*. 2002;94:1280-7.
8. Stern SA. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:422-30.
9. Theusinger OM, Spahn D, Ganter MT. Transfusion in Trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:305-12.
10. Cotton BA, Dosset LA, Haut ER, Shafi S, Núñez TC, Au BK, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010;69 suppl 1:S33-9.
11. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66:1616-24.
12. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: State of the Art. *J Trauma*. 2006;60:S1-2.
13. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63:805-13.
14. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literature. *Transfusion*. 2010;50:701-10.
15. Dirks J, Jorgensen H, Jensen CH, Ostrowsky SR, Johansson PI. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy-effect on mortality in a Scandinavian level 1 trauma centre. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:65.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonist: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice <guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:1605-98S.
17. Romans R. Issues of AB plasma by Month for the last 4 Years in Canada. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Blood Service; 2009.
18. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fdez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: An update European guideline. *Crit Care*. 2010;14:R52.
19. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew M, Eder A, et al. A Evidence based practice guidelines for plasma transfusion American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; US Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. *Transfusion*. 2010;50:1227-39.
20. Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold DM, Lim W, Crowther MA, et al. Survival of trauma patients after massive

- red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med.* 2011;39:1507–13.
21. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg.* 2009;108:1760–8.
 22. Theusinger OM, Spahn D, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:305–12.
 23. Fraga GP, Bansal V, Coimbra R. Transfusión of blood products in trauma: an update. *J Emerg Med.* 2010;39:253–60.
 24. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM, et al. ALARM-BLEEDING investigators. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care.* 2011;15:R2.
 25. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and protrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14:R55.
 26. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010;113:1205–19.
 27. Geeraedts LMG, Kaasjager HAH, Van Vugt AB, Frölke JPM. Exanguination in trauma: A review of diagnostics and treatment options. *Injury.* 2009;40:11–20.
 28. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma.* 2009;67:125–31.
 29. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: An in vitro model. *Br J Anaesth.* 2009;102:793–930.
 30. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, Francis S, DePerio M. Intraoperative [Thrombelastograph® Analysis] (TEG [®]) Reduces Transfusion Requirements. *Anesth Analg.* 1998;86:SCA101.
 31. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007;5:289–95.
 32. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD001886.
 33. CRASH -2 Trial. 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.
 34. Muñoz-Sánchez A, Murillo-Cabezas F. El ácido tranexámico disminuye la mortalidad del shock hemorrágico traumático. Punto de vista. *Med Intensiva.* 2011;35:286–7.
 35. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. On behalf of the CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Review). *The Cochrane library* 2011.
 36. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang.* 2008;95:1–7.
 37. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma.* 2005;59:8–15.
 38. Levy M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363:1791–800.
 39. O'Connell KA. Tromboembolic Adverse Events After Use of r Factor VII a. *JAMA.* 2006;295:293–8.
 40. Zangrillo A, Mizzi A, Boundi-Zoccai G, Bignami E, Calabrò MG, Pappalardo F, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:34–40.
 41. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation.* 2009;120:21–7.
 42. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma.* 2008;64:579–85.
 43. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: A pilot study. *Br J Anaesth.* 2009;102:785–92.
 44. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* 2009;102:137–44.
 45. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2009;7:795–802.
 46. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin k reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care.* 2009;13:R191.
 47. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:15–20.
 48. Dickneite G, Dörr B, Kaspereit F, Tanaka KA. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma.* 2010;68:1151–7.