

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL FIBRINÓGENO VERSUS COMPLEJOS DE
CONCENTRADOS PROTROMBÓTICOS EN EL TRATAMIENTO
DE HEMORRAGIA AGUDA EN PACIENTES
POLITRAUMATIZADOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: SARA ÑUSTA SACA GUALÁN

DIRECTOR: DR. VÍCTOR ANIBAL IDROVO VÁSQUEZ

AZOGUES-ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Sara Ñusta Saca Gualán portadora de la cédula de ciudadanía N° **1104326747**. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el tratamiento de hemorragia aguda en pacientes politraumatizados. Revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 19 de diciembre de 2024

F: 

Nombres y Apellidos

C.I. 010101010

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Víctor Anibal Idrovo Vásquez
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“Eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el tratamiento de hemorragia aguda en pacientes politraumatizados. Revisión sistemática”**, realizado por: **Sara Ñusta Saca Gualán**, con documentos de identificación: **1104326747** previo a la obtención del título de **Medica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedido para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues 19 de diciembre de 2024



Dr. Víctor Anibal Idrovo Vasquez
CI: 0301329447
Director

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (frente al Terminal Terrestre).
Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n Telf: 2700393, 2700392

AGRADECIMIENTO

Ante todo, a Dios por brindarme la entereza, sabiduría y perseverancia, mismas que han sido fundamental para culminar esta etapa de mi vida académica. A mi madre hermanas, hermano hija y sobrino quienes con su sabiduría han demostrado ser las personas que siempre me han impulsado a ser mejor, gracias por haber cimentado en mis bases de tenacidad, dedicación y humildad. Esta tesis es una prueba de su sacrificio amor y confianza, gracias por ser el pilar fundamental en mi vida.

Mi profunda gratitud a la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues por abrirme sus puertas y su invaluable apoyo en mi formación académica. De igual manera a mi tutor el Dr. Víctor Idrovo por su profesionalismo y conocimiento, quien me ha guiado durante la culminación del presente trabajo.

Sara Ñusta Saca Gualán

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación, fruto de mi esfuerzo y constancia va dedicado con mucho amor a mi madre Rosa Elena por su amor y apoyo incondicional, sembrando en mi la semilla del amor, respeto, responsabilidad y el deseo de triunfar y a su vez mostrándome el camino de la superación. Este proyecto es un testimonio de su sacrificio y me llena de orgullo honrarla de esta manera. La amo profundamente.

A mi padre, Monofilo, a quien siempre tuve presente y a quien siempre pedía que desde donde este, guíe mi camino.

A mis hermanas y sobrino; Tamia, Diana, Luis, Samy y Sebastián que mediante sus consejos y apoyo incondicional han motivado mis sueños y esperanza, gracias a todos ustedes por creer en mí y acompañarme en este largo camino.

A mí amada hija Zoé quien es mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración quien me enseñó a no rendirme durante mi proceso académico.

Sara Ñusta Saca Gualán

Eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el tratamiento de hemorragia aguda en pacientes politraumatizados. Revisión sistemática

Sara Ñusta Saca Gualán, Víctor Aníbal Idrovo Vasquez

Universidad Católica de Cuenca, sñsacag84@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La hemorragia aguda es una afección heterogénea asociada a una mortalidad significativa en adultos jóvenes; las pruebas viscoelásticas describen una alta sensibilidad y especificidad en la detección de hipofibrinogenemia y en la aplicación de transfusión masiva. La herramienta farmacológica de primera línea es el ácido tranexámico, sin embargo, el paradigma actual es la administración de agentes hemostáticos como el concentrado de fibrinógeno y los complejos protrombóticos eficaces para tratar hemorragias masivas y anomalías de la coagulación. En el Ecuador el uso de agentes hemostáticos está limitado a hospitales de tercer nivel debido a su coste, no obstante, el sistema de salud describe el uso de fibryga (complejo de fibrinógeno recombinante) y octaplex (complejo protrombótico).

Objetivo: Comparar la eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el manejo de hemorragias agudas en pacientes politraumatizados.

Metodología: Es un estudio de carácter retrospectivo y descriptivo vinculado a la normativa PRISMA, la evaluación de sesgo incluye Review Manager de Cochrane y NHLBI. El número de artículos analizados fueron 14 recolectados de bases científicas como: Cochrane, Scopus, Pubmed, Taylor & Francis y UptoDate.

Resultados: Los CP demostraron una eficacia hemostática en el 85,8% de los pacientes con hemorragia potencialmente mortal, hemorragia cerebral, gastrointestinal y reversión de ACO a dosis de 1 ml/kg (25 UI/kg) en contraste, el concentrado de fibrinógeno es eficaz en estados de hipofibrinogenemia pura a dosis de 1 a 4 gramos en adultos ajustándose según nivel de fibrinógeno sérico (mayor a 200mg/dl).

Palabras clave: complejos protrombóticos, fibrinógeno, tromboelastografía, fibryga, octaplex

Efficacy of Fibrinogen versus Prothrombin Complex Concentrates in the Treatment of Acute Hemorrhage in Polytraumatized Patients: A Systematic Review

ABSTRACT

Acute hemorrhage is a heterogeneous condition associated with significant mortality in young adults. Viscoelastic tests demonstrate high sensitivity and specificity in detecting hypofibrinogenemia and guiding massive transfusion protocols. The first-line pharmacological tool is tranexamic acid; however, the current paradigm emphasizes administering hemostatic agents, such as fibrinogen concentrate and prothrombin complexes, to effectively manage massive bleeding and coagulation abnormalities. In Ecuador, hemostatic agents are limited to tertiary-level hospitals due to their cost. Nonetheless, the health system employs fibryga (recombinant fibrinogen complex) and octaplex (prothrombin complex).

Objective: To compare the efficacy of fibrinogen versus prothrombin complex concentrates in managing acute hemorrhage in polytraumatized patients.

Methodology: This retrospective and descriptive study follows PRISMA guidelines. Bias assessment was conducted using Cochrane Review Manager and NHLBI tools. Fourteen articles were analyzed and retrieved from scientific databases such as Cochrane, Scopus, PubMed, Taylor & Francis, and UpToDate.

Results: Prothrombin complexes demonstrated hemostatic efficacy in 85.8% of patients with life-threatening hemorrhage, including cerebral and gastrointestinal bleeding and anticoagulant reversal, at doses of 1 ml/kg (25 IU/kg). In contrast, fibrinogen concentrate was effective in pure hypofibrinogenemia states at doses of 1 to 4 grams in adults, adjusted based on serum fibrinogen levels (greater than 200 mg/dL).

Keywords: prothrombin complexes, fibrinogen, thromboelastography, fibryga, octaplex

ÍNDICE

RESUMEN	V
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	2
HIPOTESIS	3
OBJETIVOS.....	4
DISEÑO METODOLOGICO	5
5.1. Clase de investigación y centro de datos	5
5. 2. Destreza de búsqueda.....	5
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	6
.5.4 Criterios de calidad metodológica.....	6
Cardiol Ther	11
Sesgos en la publicación.....	13
FUNDAMENTACION TEÓRICA.....	18
6.1. Hemostasia	18
6.2 Hemorragia Aguda.....	27
6.2.1 Etiología.....	27
6.2.2 Incidencia y Prevalencia	28
6.2.1 Alteraciones en la fibrinólisis	29
6.2.2 Disfunción endotelial sistémica.....	29
6.2.3 Disfunción plaquetaria	29
6.3 Estudios de coagulación	30
6.3.1 Pruebas de coagulación estándar	30
6.3.2 Tromboelastografía.....	30
6.3.3 Fibrinógeno	30
6.3.3.1 Eficacia del fibrinógeno en el diagnóstico de hemorragia aguda	31
6.4. Manejo de la hemorragia aguda	32
6.4.1 Componentes Sanguíneos específicos	32
6.4.1.1 Crioprecipitado.....	33
6.4.1.2 Concentrado de fibrinógeno	35
6.4.2 Complejos protrombínicos.....	36
6.4.2.1 Indicaciones de los Complejos de Concentrados Protrombóticos (CCP)	36
6.4.2.2 Contraindicaciones de los Complejos de Concentrados Protrombóticos (CCP)	38
DISCUSIÓN.....	39

CONCLUSIONes	54
BIBLIOGRAFÍA	55

INTRODUCCIÓN

La hemorragia aguda es considerada un desafío selecto en área de emergencias puesto que es la causa habitual de shock hipovolémico; entidad tratable que provoca un sistema caótico mortal en el paciente. Los principales flagelos etiológicos son el politraumatismo, complicaciones quirúrgicas-obstétricas y condiciones médicas como; aneurismas, alteraciones de la coagulación y patologías hepáticas (1). A escala global el politraumatismo en el adulto joven (15-45 años) ocasiona más de 5 millones de muertes al año (1). En el Ecuador según el instituto nacional de estadísticas y censos (INEC) refiere que las cifra de individuos posterior a un siniestro oscila los 10.075 de estas víctimas el 10% fallecieron (2).

Las pruebas viscoelásticas como la tromboelastaografía (TEG) y la tromboelastometría (TEM) son métodos que ilustran la relación entre diferentes elementos del sistema hemostático (factores coagulantes, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico), examina en tiempo real las propiedades cinéticas y viscoelásticas del coágulo en situaciones de traumatismo o cirugía mayor (3). Estas pruebas exponen un rol esencial al orientar las transfusiones masiva (Sensibilidad : 85%-90%- Especificidad : 80%-85%) y en la detección de hipofibrinogenemia (Sensibilidad: 83%-95%- Especificidad: 81%-90%) (4,5).

El manejo hemodinámico del paciente con hemorragia aguda reside en la administración de líquidos intravenosos, medicamentos vasoactivos, trasfusión sanguínea, agentes antifibrinolíticos (acido tranexámico) y agentes hemostáticos como el concentrado de fibrinógeno y los complejos protrombóticos (1-7). El primer concentrado fibrinógeno (RiaSTAP) fue aprobado por la FDA en el 2009 posterior a demostrar eficacia en la deficiencia congénita o adquirida de fibrinógeno (8), finalmente en 2013 la FDA aprobó el primer complejo protrombótico (Kcentra) al ser eficaz en el control hemorragias en pacientes con hemofilia y hemorragia potencialmente mortal asociada con antagonistas no dependientes con la vitamina K (9). El paradigma medico vigente analiza el empleo de estos agentes hemostáticos en hemorragias agudas severas. Bajo este contexto este estudio busca determinar la eficacia fidedigna del fibrinógeno (FN) en comparación con los complejos protrombóticos (CP) mediante la pesquisa de ensayaos controlados aleatorizados validados en los últimos 2 años.

JUSTIFICACIÓN

En Ecuador la evolución de las cifras de fallecidos por accidentes de tránsito muestra una tendencia ascendente afecta principalmente a la población económicamente activa, generando un problema de salud pública por el costo elevado que produce la admisión hospitalaria de un paciente en el centro de trauma o en la unidad de cuidados intensivos (6). En la actualidad el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IEES) a través del Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) adjunto a su cuadro de medicamentos básicos los agentes hemostáticos el primero es fibryga (complejo de fibrinógeno recombinante) con un costo aproximando de 496 y octaplex (complejo protrombótico) su valor oscila los 589 dólares, estos insumos validos por el sistema de salud ecuatoriano para tratar hemorragias masivas.

Es crucial reconocer oportunamente la patología e instaurar un sistema inmediato orientado en las etapas del proceso de la coagulación puesto que el trauma produce una condición latentemente letal denominada coagulopatía de consumo la cual provoca tempranamente una hemorragia acelerada y en su fase tardía alteraciones de tipo trombóticas (2-4) , sin embargo , las pruebas viscoelásticas a nivel nacional solo son aplicadas en hospitales de tercer nivel . Bajo este contexto el uso de fibrinógeno y los complejos protrombóticos han demostrado ser eficaces por su velocidad de acción, menor riesgo de sobrecarga de volumen o por corregir deficiencias de factores de coagulación, sino también en otras situaciones como en la hemorragia postquirúrgica y obstétrica (2-4).

Esta revisión busca evidenciar eficacia y actualizar los nuevos conceptos relacionados al uso de fibrinógeno y los complejos protrombóticos en el manejo de un paciente politraumatizado proporcionando una alternativa segura, pertinente previniendo la mortalidad y complicaciones puesto que su empleo y su accesibilidad en la salud publica ecuatoriana esta enraizado solo en hospitales de tercer nivel (2-4).

HIPOTESIS

El concentrado de fibrinógeno y los complejos protrombóticos son estrategias terapéuticas prometedoras en el protocolo de resucitación de control de daño útil en la hemorragia aguda en el paciente politraumatizado, sin embargo, concentrado de fibrinógeno ha demostrado ser superior en comparación a los complejos protrombóticos puesto que provocan trombosis.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Comparar la eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el manejo de hemorragias agudas en pacientes politraumatizados.

Objetivos Específicos

- Establecer la calidad y metodología de los estudios que detallan la eficacia del fibrinógeno versus los complejos de concentrados protrombóticos en el manejo de hemorragias agudas en pacientes politraumatizados.
- Describir la dosis de fibrinógeno y complejos concentrados protrombóticos administrada a pacientes con hemorragia aguda en pacientes politraumatizados.
- Detallar los efectos adversos y la mortalidad de pacientes que reciben tratamiento con fibrinógeno y complejos de concentrado protrombóticos en el manejo de hemorragias aguda en los pacientes politraumatizados.

DISEÑO METODOLOGICO

5.1. Clase de investigación y centro de datos

Este estudio se efectuó mediante una investigación sistemática de carácter retrospectivo y descriptivo, a través de la indagación de descripciones verificadas en bases de datos de acceso libre y repositorios regulados como repositorios de datos: COCHRANE, PROQUEST, UPTODATE.SCOPUS, PUBMED, TAYLOR AND FRANCIS Y WEB OF SCIENCE.

5. 2. Destreza de búsqueda

La pesquisa se limitó a la etapa que incluye los últimos 4 años (enero 2020 – agosto 2024), junto a ello se empleó el instrumento PICO (P = población; I = intervención; C = comparación; O = resultado):

- P (pacientes con hemorragia aguda)
- I (Uso de Fibrinógeno)
- C (complejos protrombóticos)
- O (Disminución de mortalidad y complicaciones en el manejo de la hemorragia aguda)

El procedimiento utilizado para el estudio de artículos se ajusta a la declaración “PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND METAANALYSIS” (PRISMA). Se utilizaron tanto en inglés como en español las siguientes palabras clave o términos de búsqueda: DECS: prothrombin complex concentrado en trauma, fibrinogen en hemorragia abierta MESH: fibrinogen AND hemorragia abierta, factores de riesgo prothrombin complejo en, relación, prevalencia. Además, los puntos de conexión booleanos "AND", "OR", "NOT" generan la sucesiva igualdad de busca utilizo ((complejo protrombino) AND (fibrinogen) AND (trauma) AND (hemorrhege) (relación)).

Posteriormente exponemos un análisis más detallado de la información, Examinando los títulos, resumen e introducción de cada artículo con la finalidad de elegir los más apropiados para la revisión. Finalmente, se realizó un examen crítico mediante la revisión exhaustiva de los artículos y la implementación de criterios de inclusión y exclusión.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión incluyen artículos en español, italiano, inglés, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados en humanos, metaanálisis, estudio de cohortes y doble ciego, artículos publicados en el último año, y la calidad de los artículos en revistas de alto impacto (Q1-Q4) de acuerdo con el Ranking & Country del Scimago Journal. Los criterios de exclusión comprendieron investigaciones de repositorios (tesis de grado), artículos incompletos o inconclusos, correos al editor, artículos de naturaleza cualitativa, artículos duplicados o no accesibles e informe de caso.

Cada escritor, de manera individual, buscó información en bases específicas previamente citadas, y posteriormente, basándose en los criterios previamente fijados, se eligieron los artículos a analizar. Después, se recopilaron los datos con la finalidad de realizar la comparación y discusión de estos para lograr una concomitancia.

Después de la puesta en marcha de la revisión y la aplicación de los criterios de elegibilidad, los descubrimientos se presentarán en tablas en las que se detallarán para cada artículo el autor, año, tipo de estudio, parámetro evaluado, resultado y conclusión, fundamentados en las bases de datos seleccionadas

.5.4 Criterios de calidad metodológica

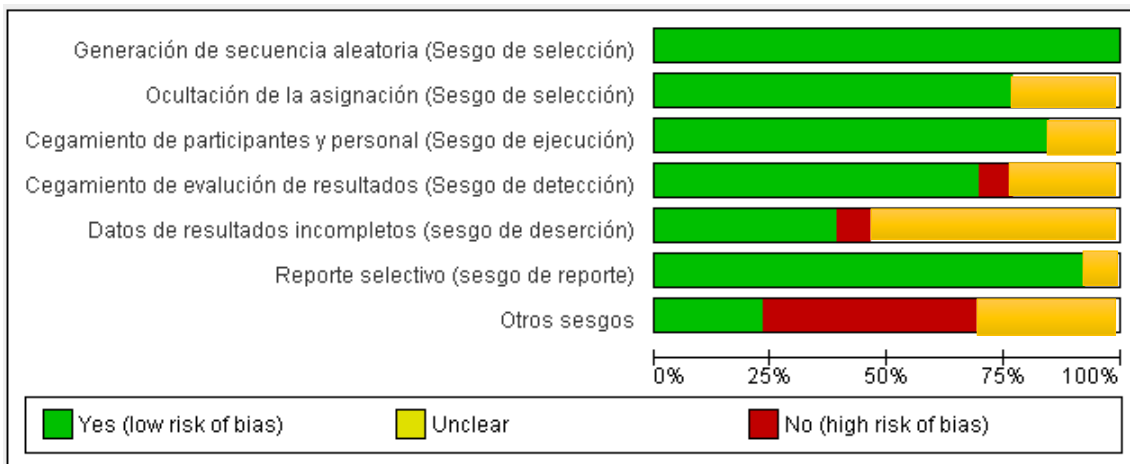
Se realizó una investigación sobre el riesgo de sesgo para determinar la calidad metodológica, empleando los Instrumentos de Evaluación de la Calidad de Estudios del Instituto Nacional de Hearts, Lungs, and Blood - NHLBI (2021) para revisiones sistemáticas. Este grupo de instrumentos se utiliza para evaluar la calidad de las investigaciones clínicas, asegurando que las investigaciones evaluadas tengan una metodología sólida y sean confiables.

El instrumento no ofrece una nota final, sino que ofrece una apreciación cualitativa de la calidad del estudio. Normalmente, la calidad se categoriza como "Buena", "Regular" o "Mala", basándose en la cantidad de criterios cumplidos. Se clasifica como de "alta calidad" cuando satisface la mayoría de los criterios, lo que significa que tiene un riesgo reducido de prejuicios de carácter sesgado. Si varios criterios no cumplen o no son evidentes, la investigación se categoriza como de "escasa calidad" o con un "alto riesgo de sesgo".

Evaluación de riesgo de sesgos basada en dominios

La NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) desarrolló un conjunto de estrategias de evaluación de calidad las cuales fueron adaptadas para permitir que los autores de revisiones sistemáticas se puedan concentrar en las definiciones clave para la validez interna de un estudio. Por lo tanto, se determinó el riesgo de sesgos de los artículos que se incluirán en la revisión sistemática a través del programa Review Manager 5.4.1. de Cochrane.

Figura 2. Evaluación de sesgo general de la publicación en Review Manager 5.4.1. de Cochrane.



Descripción: Se evidencia que todos los estudios tienen un bajo riesgo de sesgo en gran parte de sus dominios. Solo 25% de los estudios reportaron sesgo de reporte u otro tipo de sesgos. Además, existe un único estudio con un alto riesgo de sesgo de rendimiento.

Figura 3: Evaluación de sesgo por autores según Review Manager 5.4.1. de Cochrane.

	Generación de secuencia aleatoria (Sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (Sesgo de ejecución)	Cegamiento de evaluación de resultados (Sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Otros sesgos
Bonaventure I et al.2024	+	+	+	+	+	+	-
Bouzat P et al.2023	+	+	+	+	+	+	+
Gianola S et al.2023	+	+	+	+	+	+	+
Hanna M et al.2022	+	+	+	+	+	+	+
Hayes K et al.2022	+	+	+	+	+	+	+
Itagaki Y et al.2023	+	+	+	+	+	+	+
Keltner N et al.2024	+	+	+	+	+	+	+
Miyagi Y et al.2024	+	+	+	+	+	+	+
Sarode R et al.2024	+	+	+	+	+	+	+
Shang W et al.2024	+	+	+	+	+	+	+
Smith M et al.2022	+	+	+	+	+	+	+
Yasaka M et al.2024	+	+	+	+	+	+	+
Yoonjung Heo et al.2024	+	+	+	+	+	+	+

Descripción: Se evidencia que todos los estudios tienen un bajo riesgo de sesgo en gran parte de sus dominios, excepto por el estudio de Smith y Hayes et al que presenta un sesgo de realización

Tabla 1: Destreza de indagación en la base de datos

	Método de búsqueda		Idioma	Tipo de Documento	Número
COCHRANE	management AND fibrinogen in acute hemorrhage		Inglés, español	Revista Científica	209
SCOPUS	fibrinogen AND prothrombin complex concentrate	406	Inglés, español	Metaanálisis Revisión Sistemática	49
PUB MED	prothrombin complex concentrate in trauma	24	Inglés, español	Revista Científica Revisión Sistemática Ensayo controlado aleatorio	37
TAYLOR FRANCIS	Y fibrinogen AND prothrombin complex concentrate in trauma	314	Inglés, español	Revista Científica Revisión Sistemática	8
WEB SCIENCE	OF prothrombin complex concentrate in trauma	519	Inglés, español	Revista Científica Artículo de revisión	34
UPTODATE	fibrinogen AND prothrombin complex concentrate in trauma	21	Inglés, español	Revista Científica Revisión Sistemática	18

Figura 1: Esquema de flujo de elección de publicaciones.

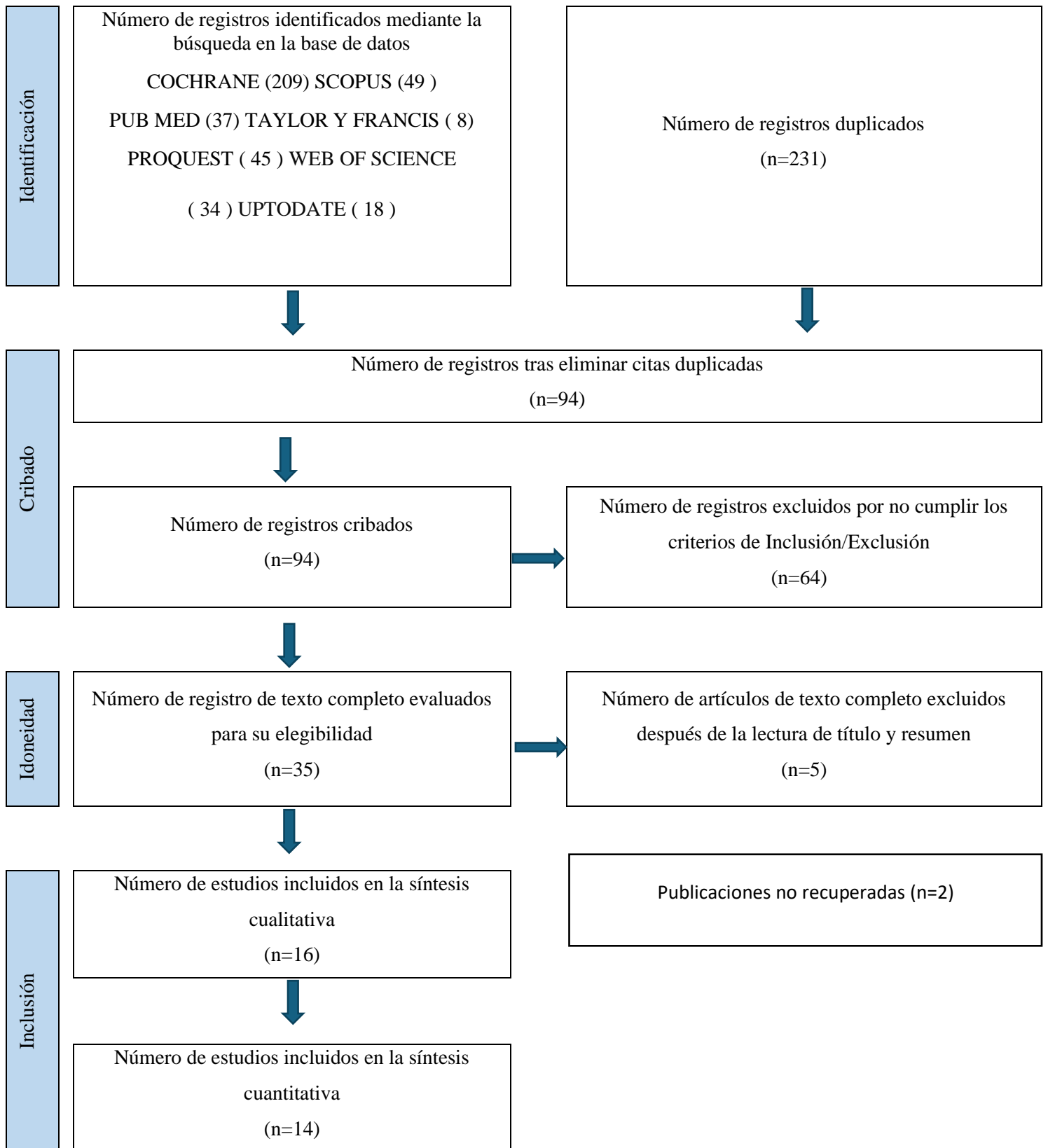


Tabla 2: Cuartil SJR de los artículos elegidos para la revisión sistemática

Autores	Año	Revista	Cuartil
Bouzat P et al.	2023	JAMA Network Open	Q1
Yasaka M et al.	2024	Cardiol Ther	Q1
Bonaventure I et al.	2024	JAMA Network Open	Q1
Hayes K et al.	2022	Cochrane Database of Systematic Reviews	Q1
Sarode R et al.	2024	JAMA Network Open	Q1
Smith M et al.	2022	JAMA Surgery	Q1
Yoonjung Heo et al.	2024	Trauma Surgery and Acute Care Open	Q1
Keltner N et al.	2024	Transfusión	Q1
Itagaki Y et al.	2023	World Journal of Emergency Surgery	Q1
Miyagi Y et al.	2024	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine J Clin Med	Q1
Gianola S et al.	2023	Journal of Emergency Medicine	Q1
Hanna M et al.	2022	Current Anesthesiology Reports Curr Anesthesiol Rep	Q2
Shang W et al.	2024	Injury	Q1

Tabla 3. Evaluación de la calidad mediante Análisis de sesgos mediante el cuestionario Study Quality Assessment Tools del National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI

Tabla 2. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios experimentales

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Bouzat P et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
2	Yasaka M et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
3	Bonaventure I et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
4	Hayes K et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/10	ALTA
5	Sarode R et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
6	Smith M et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
7	Yoonjung Heo et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
8	Keltner N et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA

9	Itagaki Y et al.															11/14	ALTA
10	Miyagi Y et al.															12/14	ALTA
11	Gianola S et al.														11/14	ALTA	
12	Hanna M et al.															12/14	MEDIA
13	Shang W et al.														10/14	MEDIA	
Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados																	
(A) ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un RCT?												APLICA	11-14	ALTA			
(B) ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?																	
(C) ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?												No se puede determinar	5-10	MEDIA			
(D) ¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento?																	
(E) ¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes?																	
(F) ¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?												No aplicable	0-5	BAJA			
(G) ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento?																	
(H) ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior?																	
(I) ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?																	
(J) ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?																	
(K) ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?																	
(L) ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?																	
(M) ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)?																	
(N) ¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?																	

Sesgos en la publicación

Datos en porcentajes

	Sesgo que surge del proceso de aleatorización	Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado
Bajo riesgo	88	94	88	88	82
No se puede determinar	6	6	12	6	12
Alto riesgo	6	0	0	6	6

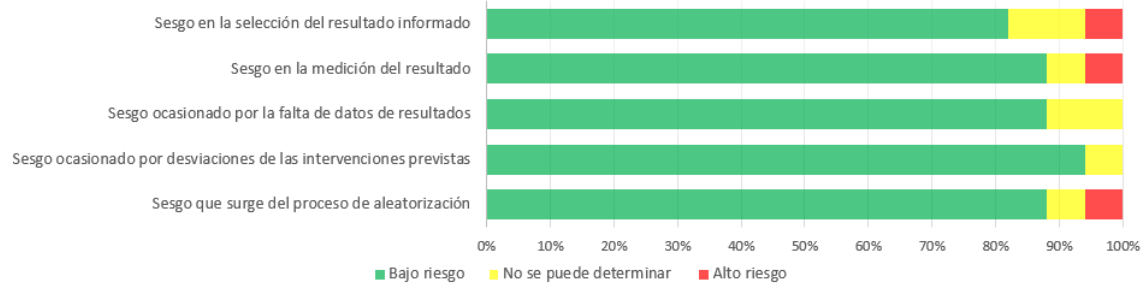


Tabla 5: Resultados de los artículos seleccionados para la revisión; base de datos, objetivos, resultados, mortalidad, dosis, efectos adversos, efectividad, tipo de estudio.

	N°	Base de datos	Autor	Título	Objetivos	Efectividad / Factores Asociados	Resultados	Tipo de Estudio	Dosis/	Efectos Adversos
Discusión	17	Taylor & Francis	Bouzat P et al.	Eficacia y seguridad de la administración temprana de concentrado de complejo de protrombina de 4 factores en pacientes con traumatismo con riesgo de transfusión masiva: ensayo clínico aleatorizado PROCOAG	Evaluar si el concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC) reduce el consumo de productos sanguíneos en 24 horas en pacientes con trauma con riesgo de transfusión masiva.	En este ensayo aleatorizado de superioridad que incluyó a 324 pacientes, no hubo diferencias en el consumo total de hemoderivados en 24 horas entre los pacientes tratados con 4F-PCC (12 U) frente a placebo (11 U). Se produjeron más eventos tromboembólicos en el grupo de 4F-PCC vs placebo (56 [35%] vs 37 [24%]; diferencia absoluta, 11% [IC del 95%, 1%-21%]; riesgo relativo, 1,48 [IC del 95%, 1,04-2,10])	P<0,003	Ensayo Clínico Aleatorizado	4F-PCC (12 U) no se observó una reducción en el consumo de productos sanguíneos al administrar PCC.	Eventos Tromboembólicos
	18	Taylor & Francis	Yasaka M et al.	Seguridad y eficacia en el mundo real de un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores en pacientes japoneses que presentan hemorragia grave: un estudio de vigilancia posterior a la comercialización.	Analizar la seguridad y eficacia del concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC) en pacientes que experimentan una hemorragia importante o requieren una intervención quirúrgica rápida, tanto a nivel mundial como en Japón.	La razón más común para la administración de 4F-PCC fue hemorragia intracraneal (59,6%), seguida de sangrado gastrointestinal (6,6%). Se logró efectividad hemostática en el 85,8% de los pacientes. La eficacia del CPP se ve truncada por la incidencia de ATE tras el tratamiento con 4F-PCC puesto que en 20 pacientes (1,5 %), con una media de aparición de 10 días. La mayoría de los ATE se clasificó como trastornos del sistema nervioso (55 %)	P<0,001	Ensayo Clínico Aleatorizado	La seguridad y la eficacia del 4F-PCC en la práctica real japonesa coincidieron con las observaciones de estudios anteriores.	Eventos Tromboembólicos
	19	Taylor & Francis	Yasaka M et al.	Seguridad y eficacia del concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores en poblaciones especiales con INR inferior a 2: un estudio de vigilancia posterior a la comercialización	Vigilanciar la poscomercialización observacional prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de los (4F-PCC) para la reversión rápida de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes japoneses.	Este estudio de 1271 pacientes elegibles respalda la tolerabilidad y eficacia favorables del 4F-PCC independientemente del INR basal (< 2,0 o ≥ 2,0), con una rápida reducción del INR y una eficacia hemostática sustancial en el entorno del mundo real para pacientes que requieren una reversión urgente de los AVK, aunque hasta la fecha no existe una dosis indicada de 4F-PCC para la reversión de los AVK para un INR < 2,0.	P<0,001	Ensayo Clínico Aleatorizado	Dosis promedio de 24,5 UI/kg Tolerabilidad y eficacia favorables	Eventos Tromboembólicos
Discusión	20	Scopus	Bonaventure I et al.	Concentrado de complejo de protrombina vs.	Determinar, si el tratamiento con concentrado de complejo de protrombina (CCP) para	En este estudio de cohorte de 232 pacientes en Hong Kong, el 31 % de los pacientes con hemorragia intracraneal	P<0,004	Ensayo Clínico Aleatorizado	PCC no se asoció con una mejoría	

Discusión			tratamiento conservador en la hemorragia intracranial asociada a anticoagulantes orales directos	pacientes que desarrollan hemorragia intracerebral (HIC) durante el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD)	asociada a ACOD logró una buena recuperación neurológica y el 39 % murió dentro de los 90 días. El tratamiento con PCC no se asoció con resultados neurológicos, expansión del hematoma o supervivencia.			en la mortalidad en pacientes con HIC asociada a DOAC.		
	21	Scopus	Hayes K et al.	Concentrado de complejo de protrombina en la cirugía cardíaca para el tratamiento de las hemorragias coagulopáticas	Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los CCP en personas sometidas a cirugía cardíaca que presentan hemorragias coagulopáticas no quirúrgicas.	La eficacia de los CCP reside en que se podrían utilizar como una alternativa al tratamiento estándar para la hemorragia coagulopática posterior a la cirugía cardíaca, en comparación con el PFC, como lo demuestra evidencia de calidad moderada, y podría ser una alternativa al FVIIa en la hemorragia no quirúrgica refractaria, pero esto se basa en evidencia de calidad moderada a muy baja	P<0,001	Ensayo Clínico Aleatorizado	Refiere efecto escaso o nulo sobre la mortalidad en comparación con la atención estándar	Coagulopatía
	22	Taylor & Francis	Sarode R et al.	Reversión de la dosis de antagonista de la vitamina K en cirugías urgentes mediante concentrados de complejo de protrombina de 4 factores	Compara la eficacia de un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores en investigación (4F-PCC) con un 4F-PCC de control autorizado para la reversión rápida de los antagonistas de la vitamina K (AVK) antes de una cirugía urgente.	En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 208 adultos que tomaban AVK, la proporción que logró una hemostasia efectiva al final de la cirugía fue del 94,3 % con el 4F-PCC en investigación frente al 94,2 % con el 4F-PCC de control, lo que demuestra la no inferioridad hemostática.	P<0,002	Ensayo Clínico Aleatorizado	El 4F-PCC es una opción terapéutica eficaz para pacientes una reversión rápida de AVK para una cirugía urgente.	Eventos trombóticos
Discusión	23	Taylor & Francis	Smith M et al.	Concentrado de complejo de protrombina frente a plasma para la coagulopatía y el sangrado posteriores a una derivación cardiopulmonar	Analizar el sangrado perioperatorio y los resultados de las transfusiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan sangrado microvascular y reciben tratamiento con PCC o plasma.	Los resultados de este estudio sugieren un perfil general de seguridad y eficacia similar para los PCC en comparación con el plasma en este contexto clínico, con menos transfusiones de glóbulos rojos intraoperatorias posteriores al tratamiento, mejor corrección del TP/INR y mayor probabilidad de evitar la transfusión alogénica en pacientes que reciben PCC.	p = 0,009	Ensayo Clínico Aleatorizado	La dosis de PCC fue de 15 UI/kg o la dosis estandarizada más cercana; la dosis de plasma fue un volumen sugerido de 10 a 15 mL/kg	Tromboembolia Pulmonar

Discusión	24	Scopus	Yoonjung Heo et al.	Efecto hemostático del concentrado de fibrinógeno en la hemorragia traumática masiva: un estudio de emparejamiento por puntuación de propensión	Investigar los efectos hemostáticos del CF en relación con la mortalidad en hemorragias masivas causadas por traumatismos.	La administración de FC no redujo ni predijo significativamente la mortalidad (hospitalaria, 24 horas, 48 horas o 7 días). El grupo FC (-) recibió más unidades de glóbulos rojos (25,69 unidades frente a 16,71 unidades, $p < 0,001$, diferencia de medias estandarizada [SMD] 0,595), plasma fresco congelado (16,79 unidades frente a 12,91 unidades, $p = 0,023$, SMD 0,321) y plaquetas (8,76 unidades frente a 5,46 unidades, $p = 0,002$, SMD 0,446) que el grupo FC (+).		Ensayo Clínico Aleatorizado		
	25	Taylor & Francis	Keltner N et al.	Análisis y modelado de estrategias de transfusión masiva y el papel del fibrinógeno: ¿Cuánto está recibiendo realmente el paciente?	Optimizar los protocolos y crear oportunidades para futuros estudios de medicina transfusional de precisión en el tratamiento de la hemorragia.	Las estrategias de transfusión basadas en una base de sangre total o 1:1:1 proporcionan entre 13,7 y 17,2 L de productos sanguíneos en cuatro rondas. El contenido de las estrategias varía ampliamente en todas las mediciones según la estrategia de base y la adición de fuentes concentradas de fibrinógeno y otros factores de coagulación clave.		Ensayo Clínico Aleatorizado		
	26	PubMed	Itagaki Y et al.	Administración de emergencia de concentrado de fibrinógeno para hemorragia: ¿revisión sistemática y metanálisis?	Investigamos el uso de fibrinógeno CF, para hemorragias en situaciones de emergencia.	Se incluyeron nueve ECA en la síntesis cualitativa con un total de 701 pacientes. Los resultados mostraron un ligero aumento de la mortalidad hospitalaria con el tratamiento con FC (RR 1,24; IC del 95%: 0,64-2,39; $p = 0,52$) con una certeza de la evidencia muy baja.		Ensayo Clínico Aleatorizado y Metaanálisis		
	27	Cochrane	Miyagi Y et al.	Un nuevo método para determinar los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno y los criterios de umbral de fibrinógeno mediante inteligencia artificial en hemorragias masivas durante el parto con hematuria	Identificar los criterios limítrofes que dividen los planos fibrinógeno/fibrina/producto de degradación del fibrinógeno (FDP), utilizando 15 factores fibrinolíticos de coagulación.	Mediante inteligencia artificial se obtuvo el criterio límite, que divide el plano fibrinógeno/FDP para pacientes con hematuria que pudiera considerarse disfunción orgánica en hemorragia masiva durante el parto, este método parece ser útil.		Ensayo Clínico Aleatorizado		

28	Scopus	Gianola S et al.	Reposición de volumen en la reanimación de pacientes traumatizados con hemorragia aguda: una revisión general.		El uso de cristaloides hipertónicos no resultó en una supervivencia superior a los 28 a 30 días. Cada vez hay más pruebas que respaldan la justificación científica del uso temprano de componentes sanguíneos de alta proporción, la evidencia preliminar es muy incierta sobre los efectos de la sangre completa y se requieren más estudios de alta calidad.	(p<0.001)	Ensayo Clínico Aleatorizado	10 U	No refiere reacciones adversas
29	Cochrane	Hanna M et al.	El uso de transfusión de sangre completa en casos de trauma	Ilustra los beneficios actuales, las limitaciones, la investigación en curso y los caminos futuros para la sangre entera con títulos bajos de O en comparación con la terapia con componentes en la transfusión masiva de pacientes con traumatismos.	El uso de sangre entera ha aumentado en la población civil con traumatismos y hay cada vez más pruebas que respaldan su uso actual. Se están realizando más investigaciones sobre sangre entera en mujeres en edad fértil, poblaciones pediátricas y plaquetas almacenadas en frío.	P<0,005	Ensayo Clínico Aleatorizado	12 U	No refiere reacciones adversas
30	Cochrane	Shang W et al.	Efecto de la estrategia de hemostasia temprana en la sepsis postraumática en pacientes hemorrágicos por trauma	Describir mejor la estrategia hemostática de la transfusión masiva en 3 nuevas variables: la relación entre la transfusión de fibrinógeno de 4 h y 24h, relación de transfusión entre fibrinógeno y plaquetas durante las primeras 4 h y 24 h.	Los dos componentes principales de la reanimación de la hemostasia , plaquetas y fibrinógeno, han demostrado un papel importante en la regulación inflamatoria, La suplementación temprana de fibrinógeno en la reanimación hemostática con mayor precisión está relacionada a la reducción de la mortalidad.	P<0,001	Ensayo Clínico Aleatorizado	Dosis calculada <small>Plasma que se plasma (1000 ml) + 4g/L + 100mg/100ml = 100g</small>	No refiere reacciones adversas

FUNDAMENTACION TEÓRICA

6.1. Hemostasia

La hemostasia consiste en la creación de coágulos de sangre en el área de la lesión vascular, este proceso tutela la integridad del sistema vascular por su reacción es veloz, localizada y meticulosamente controlada para prevenir hemorragias anormales o trombosis tras una noxa (9).

Regulación de la hemostasia

La reacción hemostática simboliza el comienzo de un proceso complejo que ocurre inmediatamente posterior a la lesión provocando la interacción de la sangre con el tejido subendotelial, está constituido por tres fases: la hemostasia primaria, secundaria y terciaria (1).

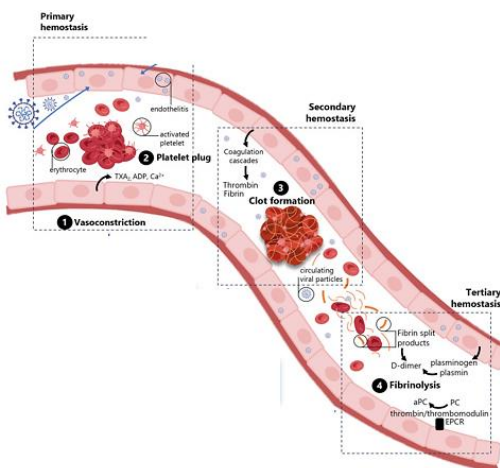


Imagen 1: Respuesta hemostática

Hemostasia primaria	Formación del tapón plaquetario en el lugar de la lesión vascular.
Hemostasia secundaria	Cascada de coagulación Propagación del coagulo
Hemostasia terciaria	Fibrinólisis Mecanismo de eliminación del coagulo

Legenda: TXA_2 (tromboxano A2), aPC (proteína C activada), PC (proteína C), EPCR (receptor de proteína C endotelial).

Fases del proceso hemostático

1. Formación del tapón plaquetario, mediante la formación de una red de fibrina (9).
2. Propagación del proceso de coagulación por la cascada de coagulación (9).
3. Terminación de la coagulación por mecanismos de control antitrombótico (9).
4. Eliminación del coágulo mediante fibrinólisis (9).

Formación del tapón plaquetario

Tabla: La respuesta funcional de las plaquetas activadas implica cuatro procesos

	ACTIVACIÓN PLAQUETARIA	ADHESIÓN	AGREGACIÓN	SECRECIÓN	ACTIVIDAD PROCOAGULANTE
RESPUESTA FUNCIONAL	Vasoconstricción Estímulos Plaquetológicos TXA2	Deposición de plaquetas en la matriz subendotelial.	Cohesión plaqueta- plaqueta	Liberación de proteínas de los gránulos plaquetarios.	Mejora de la generación de trombina
MEDIADORES	ADP Endotelina Epinefrina Trombina Colágeno	GpIa/IIa Se adhiere Colágeno	GpIb/IIIa Factor de VW puente para unirse Colágeno	gránulos alfa gránulos densos	
RECEPTORES	P2Y12		GpIIb/IIIa		TXA2
CORRELACION FARMACOLOGICA	Es inhibida por el Clopidogrel		Es inhibida por el Abciximab		Es inhibida por la Aspirina

Leyenda: WV (Factor de Von Willebrand) TXA₂ (tromboxano A₂, interviene en la ciclooxigenasa) (adenosina-ADP)

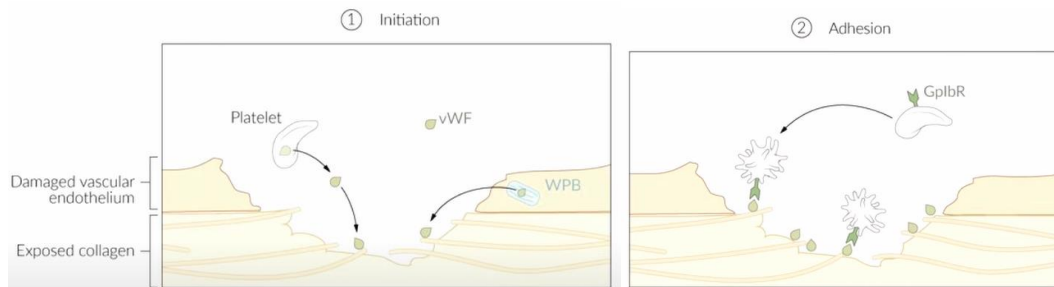
Iniciación o Activación Plaquetaria: El primer evento es la activación de los estímulos Plaquetológicos, estos estímulos son la adenosina e epinefrina (activadores débiles) y colágeno más trombina (activadores potentes). El segundo es la vasoconstricción rápida, el tercero la liberación de factores endoteliales proinflamatorios y contracción.

Las glicoproteínas integrinas GP Ia/IIa son receptores de colágeno plaquetario que desempeñan un rol crítico en la adhesión y activación plaquetarias respectivamente. Los pacientes con deficiencia de GP Ia/IIa padecen episodios de diátesis hemorrágica.

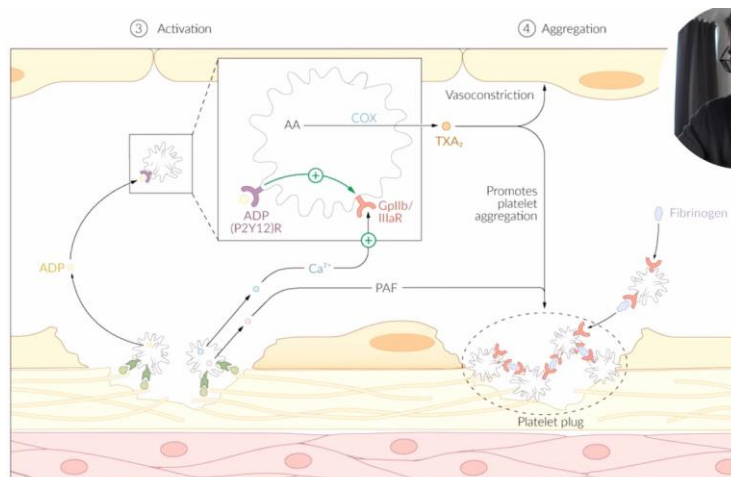
El ADP es la molécula principal que se une a su receptor P2Y12, provocando la activación de la glicoproteína IIb/IIIa y la enzima ciclooxigenasa (El clopidogrel bloquea la activación de P2Y12). Esta ciclooxigenasa (COX) transforma el ácido araquidónico en tromboxano A₂ para su liberación, el tromboxano A₂ provoca la vasoconstricción y fomenta la agregación plaquetaria a través de múltiples vías en este proceso, las moléculas de fibrinógeno unen las glicoproteínas IIb/IIIa, creando así el tapón plaquetario.

Adhesión de plaquetas: Después de la activación la morfología de las plaquetas es distinta puesto que poseen pseudopodos alargados retornándose adhesivas en su totalidad, este proceso está mediado por la unión del complejo GP Ib/IX/V y el

factor Von Willebrand (VWF) en la matriz subendotelial, la deficiencia de estos complejos lleva a trastornos hemorrágicos congénitos como la enfermedad de Bernard-Soulier y enfermedad de von Willebrand.



Agregación de plaquetas: La unión de la FV y el fibrinógeno, lo que da lugar a cohesión gracias al receptor GPIIb/IIIa en la superficie plaquetaria, este receptor no se une a fibrinógeno en plaquetas no estimuladas. Sin embargo, después de la estimulación plaquetaria (trombina, colágeno o ADP), el GPIIb/IIIa sufre un cambio conformacional y se convierte de una baja afinidad a un receptor de fibrinógeno de alta afinidad, un proceso conocido como señalización "interna". La importancia del GPIIb/IIIa se ilustra con el trastorno hemorrágico congénito de la trombocitopenia de Glanzmann.



Secreción de plaquetas: Las plaquetas contienen dos tipos de gránulos: gránulos alfa y gránulos densos. Los gránulos alfa contienen muchas proteínas, incluyendo fibrinógeno, factor von Willebrand, trombospondina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor plaquetario 4 y P-seleccionina. Los gránulos densos contienen ADP, ATP, calcio ionizado, histamina y serotonina.

<i>Secreción de plaquetas</i>	Función
ADP y Serotonina	Estimulan y reclutan plaquetas adicionales; la serotonina liberada de plaquetas normalmente causa vasodilatación pero puede inducir vasoconstricción en presencia de endotelio dañado o disfuncional.
Fibronectina y la trombospondina	Son proteínas adhesivas que pueden reforzar y estabilizar los agregados plaquetas.
Fibrinógeno	Se libera de los gránulos alfa plaquetas, proporcionando una fuente de fibrinógeno en los lugares de lesión endotelial además de los presentes en plasma
Tromboxano A2	Es un metabolito de prostaglandina que promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria.
Citocinas proangiogénicas (VEGF A) y factores de crecimiento (PDGF)	Mantienen el contacto vascular entre las células endoteliales y la integridad vascular general a nivel capilar.

Cascada de coagulación y propagación del coágulo

Los factores de coagulación, son proteínas en la sangre que juegan un papel crucial en el proceso de hemostasia son 12: Factor I (Fibrinógeno), Factor II (Protrombina), Factor III (Tromboplastina tisular o Factor tisular), Factor IV (Calcio), Factor V (Proacelerina) , Factor VII (Proconvertina), Factor VIII Factor antihemofílico A (AHF), Factor IX (Factor antihemofílico B o Factor de Christmas), Factor X (Factor de Stuart-Prower), Factor XI (tromboplastínico plasmático o PTA), Factor XII (Factor de Hageman), Factor XIII (Factor estabilizador de fibrina) (3-5).

Tabla 5. Características de los factores de coagulación

Proteína	Síntesis	Características	PM (kD)	Vida media (horas)	Manifestación clínica			
					Nivel de referencia	Nivel hemostático	Hemorragia	Trombosis
Factor tisular	fibrobl.adventicia, CML Inducible Monoc, CE, PMN, plaq? Micropartículas	Prot integr. memb	47	?				
Fibrinógeno	Hepatocitos	sustrato	340	72-120	180-400 mg/dl	50-80 mg/dl	+	+
Protrombina	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	69	50-72	70-120%	40%	+	+
Factor V	Hepatocitos	Cofactor	330	12-36	70-120%	10-20%	+	+
Factor VII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	48	4-6	70-120%	25%	+	+
Factor VIII	SER, Sinusoide hepático	Cofactor	240	10-14	50-150%	22-40%	+++	++
Factor IX	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	57	16-20	50-150%	20-25%	+++	+
Factor X	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	59	20-60	70-120%	20-25%	+	+
Factor XI	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.)	160	48-72	50-150%	20%	+/-	+
Factor XII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	80	60-80	50-150%	15-20%		+
Factor XIII	Hepatocitos	Transpeptidasa	320	72-200	80-120%	3-5%	+	
QAPM	Hepatocitos	Fase contacto	110	1				
Prealicroeína	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	85	?				

La principal particularidad de la cascada de coagulación es la activación secuencial de una serie de proenzimas o proteínas precursoras inactivas (zimógenos) a enzimas activas, dado que estos procesos promueven de manera notable la formación de complejos macromoleculares de múltiples componentes, tales como las tenasas (X-asa) que activan el factor X y la protrombinasa que produce trombina a partir de la protrombina (3-5).

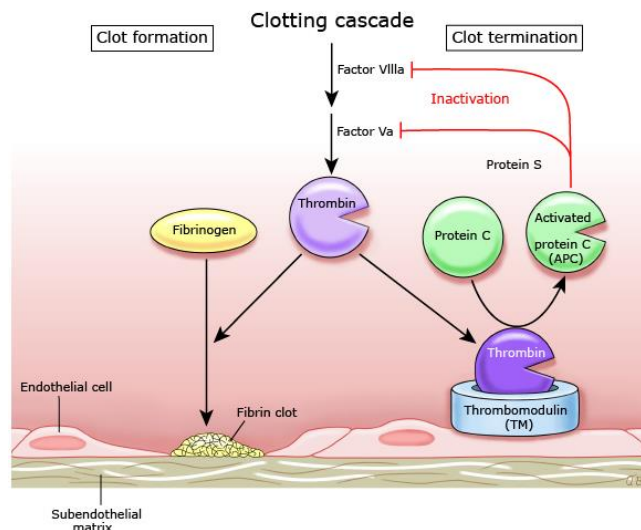
Los procoagulantes que requieren vitamina K son: protrombina, factores VII, IX y X, mientras que los anticoagulantes se producen en el hígado, a excepción del factor de von Willebrand (VWF), que se genera en megacariocitos y células endoteliales, y el factor VIII, que se genera en células endoteliales del hígado, además de otros tejidos como los linfáticos y los glomérulos. (3-5). Históricamente, se define la cascada de coagulación como una serie de vías intrínsecas y extrínsecas. Esta perspectiva sobre la coagulación resulta valiosa para entender los ensayos de coagulación in vitro (3-5):

●**X-asa intrínseca (ten-asa)** : consta del factor IXa como proteasa, el factor VIII activado (factor VIIIa) como cofactor y el factor X como sustrato.El factor IXa puede generarse mediante el factor tisular/FVIIa o mediante la activación de la vía intrínseca, ya sea de forma directa o indirecta a través de la activación del factor XI inducida por trombina (7).

●**Protrombinasa:** incorpora el factor Xa como proteasa, el factor Va como cofactor y la protrombina (factor II) como sustrato. Los hallazgos de la criomicroscopía electrónica (crio-EM) demuestran que el papel del cofactor del factor Va es estructural y actúa como un apoyo para facilitar la efectiva expulsión (activación) de la protrombina por el factor Xa. Esto tiene similitudes con la activación de la proteína C mediante el complejo trombina/trombomodulina, en el que la trombomodulina actúa como un baluarte para coordinar la proteína C con la trombina. (1,2).

●**Complejo anticoagulante de proteína C:** incluye trombina (factor IIa) en su papel de enzima, trombomodulina en su papel de cofactor y proteína C en su papel de sustrato. Adicionalmente, el REPC principalmente presente en el endotelio de los vasos sanguíneos grandes, activa y acelera la PC por el CT/TM (1,2).

Imagen 3: Mecanismos de control hemostático y terminación de la coagulación



Leyenda: APC: proteína C activada; TM: trombomodulina.6+

Coagulopatía del trauma

El 25% de los pacientes con trauma al ingreso presentan coagulopatía. Macleod y colaboradores demuestran que un tiempo inicial de protrombina (TP) superior a 14 segundos y un tiempo parcial de tromboplastina (TTP) superior a 34 segundos fueron indicadores independientes de mortalidad con índices de probabilidades ajustados de 1,35 (Índice de Confianza del 95%: 1,11-1,68; $p < 0,001$), respectivamente. La presencia de coagulopatía al ingreso está vinculada con una mayor necesidad de transfusión, el tiempo de permanencia, el soporte ventilatorio y una falla orgánica multisistémico de tipo orgánico (3,4).

La coagulopatía inducida por traumatismo (TIC raumainduced coagulopathy) ocurre a causa de una mezcla de coagulopatía por traumatismo agudo y coagulopatía vinculada a la reanimación. Puede manifestarse dentro de los 30 minutos de la lesión y se origina por la activación sistémica de la CC, seguida de coagulopatía por consumo y un incremento en la fibrinólisis (3,4).

La coagulopatía provocada por la reanimación favorece el deterioro de la acidosis, la h reduce los FC, frecuentemente mediante una administración excesiva de cristaloides. La coagulopatía, la hipotermia y la acidosis, también conocidas como "triada de la muerte", según Ditzel et al., propone que el concepto debería ser analizado como "rombo letal", reconociendo el rol de la hipocalcemia como un factor independiente de mortalidad. A continuación, la hipotermia puede provocar una reducción de la función plaquetaria y enzimática, mientras que una perfusión incorrecta de los tejidos puede provocar una acidosis láctica que (3).

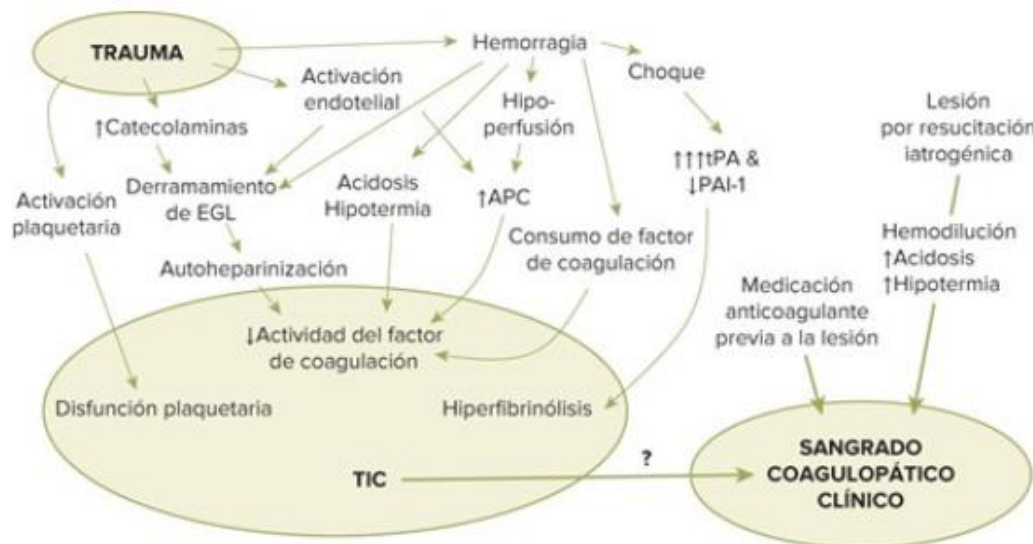
Previo a la aparición de la reanimación controlada de daños, los pacientes con traumatismos recibían grandes cantidades de solución cristaloides, que, de acuerdo con los primeros estudios, mejorarían el gasto cardíaco. El rol de la reanimación controlada de daños es mitigar las repercusiones de la coagulopatía causada por trauma agudo, rectificar la acidosis y prevenir la hipotermia. (3).

Se han sugerido diversos mecanismos no exclusivos como la causa de las TIC, que comprenden la desactivación del factor de coagulación mediado por la proteína C activada, las lesiones endoteliales y la "autoheparinización" a causa de la eliminación del sulfato de heparina endotelial y de condroitina en la circulación, la

alteración plaquetaria y la hiperfibrinólisis debido a la eliminación del sulfato de heparina endotelial y de condroitina en la circula (3).

Se creía que el choque hemorrágico era un elemento crucial de las TIC, sin embargo, se ha evidenciado que las lesiones traumáticas aisladas en el cerebro y las contusiones pulmonares provocan una TIC definida en el laboratorio en ausencia de choque, probablemente debido a un elevado porcentaje de endotelio en estos órganos. La lesión traumática en el cerebro también puede provocar la TIC mediante un mecanismo de consumo, liberando grandes volúmenes de factor tisular en la circulación. (4).

Sorprendentemente, la contracción de la hiperfibrinólisis, también denominada parada fibrinolítica, también ha sido vinculada con un incremento en la mortalidad tras un traumatismo. En una investigación multicéntrica realizada a 2 540 pacientes con traumatismo, los que presentaron una actividad fibrinolítica intermedia (0.8 a 2.9%) al ingreso, presentaron una mortalidad más reducida (14%). Los pacientes con paro (<0.8% de lisis) experimentaron un incremento en la mortalidad (22%), frecuentemente debido a causas tardías como la insuficiencia orgánica múltiple. Por otro lado, los pacientes con hiperfibrinólisis ($\geq 3\%$ de lisis) experimentaron la mortalidad más alta (34%) y una mayor incidencia de fallecimiento por hemorragias (4).



Teoría celular de la coagulación

El elemento crucial del modelo celular de coagulación es la respuesta multiorgánica y celular a la hemorragia aguda, destacando cómo las células sanguíneas, endoteliales e inmunes trabajan en conjunto para restaurar la redistribución del volumen intravascular enfocándose en los procesos celulares implicados en la hemostasia, la perfusión tisular y la recuperación de la volemia.

La teoría celular integra 5 procesos:

1. *Redistribución del volumen intravascular:* La disminución súbita del volumen sanguíneo activa mecanismos compensatorios inmediatos, como el desplazamiento de líquido del espacio intersticial hacia el espacio intravascular mediante presión osmótica y oncótica.
2. *Papel de los eritrocitos:* La pérdida de glóbulos rojos afecta directamente la capacidad de transporte de oxígeno. En respuesta, la médula ósea es estimulada por la eritropoyetina para incrementar la eritropoyesis, aunque este mecanismo es tardío.
3. *Hemostasia primaria y secundaria:* Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la formación del tapón plaquetario inicial en el sitio de lesión vascular, las células endoteliales contribuyen al proceso liberando factores procoagulantes, como el factor de Von Willebrand, y modulando la cascada de coagulación.
4. *Respuesta inflamatoria celular:* La hemorragia aguda activa leucocitos y macrófagos, liberando citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) que coordinan la reparación tisular, favorecen la vasoconstricción y amplifican la coagulación.
5. *Regulación neuro humoral:* La activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la vasoconstricción periférica, al aumento de la frecuencia cardíaca y a la retención de sodio y agua.

6.2 Hemorragia Aguda

Es una crisis sanitaria con diversas causas y factores de riesgo, y su repercusión a nivel mundial es considerable. El control y la prevención adecuados pueden salvar vidas y disminuir la carga de esta condición (1-3).

6.2.1 Etiología

- Trauma: Primordial etiología de la hemorragia aguda, especialmente en accidentes de tráfico, caídas, y lesiones penetrantes (1-3).

- **Complicaciones quirúrgicas:** La hemorragia intraoperatoria o postoperatoria es común en cirugías mayores, como las cardíacas, hepáticas y ortopédicas (1-3).
- **Hemorragias gastrointestinales:** Úlceras, varices esofágicas, y enfermedades inflamatorias intestinales son fuentes comunes (1-3).
- **Complicaciones obstétricas:** La hemorragia postparto es una de las principales causas de mortalidad materna (1-3).
- **Condiciones médicas:** Aneurismas rotos, enfermedades hepáticas, y trastornos de la coagulación (1-3).

6.2.2 Incidencia y Prevalencia

Para el 2023, la (OMS) estimó que alrededor de 5 millones de individuos mueren anualmente por motivos relacionados con el trauma, lo que representa el 9% de la mortalidad total anual. Se calcula que entre el 30% y el 40% de las defunciones son provocadas por sangrados y, de aquellos que padecen sangrados, entre el 44% y el 67% fallecen después de ser internados en hospital. Aproximadamente el 50% de las víctimas tienen entre 15 y 44 años, siendo dos tercios de ellos hombres (2,4).

La repercusión directa en los recursos económicos puede llegar a los US\$ 117.000 millones en un país como Estados Unidos durante un solo año, lo que implica una repercusión de US\$ 117.000 millones. El 10% de sus desembolsos anuales en materia de salud. Sin considerar el costo indirecto que conlleva la rehabilitación y la disminución de la capacidad laboral (2,4).

En Ecuador, el incremento de víctimas mortales debido a causas violentas fue del 1,4%, aunque las lesiones provocadas por accidentes viales y las muertes accidentales fueron las más contribuyentes a este incremento. En 2021, el índice de mortalidad por trauma se situó en 63,6 por cada 100.000 residentes, lo que implica un incremento de 0,2 puntos (2,4).

6.2 Coagulopatía inducida por traumatismo

Se refiere a un trastorno de la hemostasia y la activación de la fibrinólisis que ocurre poco después de la lesión y es bioquímicamente claro antes de, e incluso antes de, el surgimiento de una acidosis notable, hipotermia o hemodilución. El riesgo de

TIC se incrementa con la hipotensión, un incremento en la severidad de la lesión, la intensificación del déficit de bases y la lesión en la cabeza (2,4).

6.2.1 Alteraciones en la fibrinólisis

La liberación en el tejido endotelial del activador tisular del plasminógeno (tPA) es estimulada tanto por la hipoxia relacionada con la hipoperfusión como por el mecanismo de retroalimentación negativa asociado a la generación de trombina. La utilización del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) endógeno por las aPC estimuladas por TIC altera aún más el equilibrio fibrinolítico, conduciendo a una transformación en plasmina mediada por tPA. La orientación de la trombina hacia la activación de la proteína C también tiene el potencial de disminuir la activación del (TAFI), lo que potencia aún más la actividad de la fibrinólisis. Estos procesos llevan a la observada hiperfibrinólisis relativa en pacientes con traumatismos y TIC, que se manifiesta en incrementos en los niveles de tPA, una reducción en el PAI-1 y un aumento en el dímero D (5-7).

6.2.2 Disfunción endotelial sistémica

También se relacionan la lesión tisular y el shock con la degradación del glicocáliz endotelial, una capa de protección endotelial. El deterioro de la integridad del glicocáliz se manifiesta en la emisión sistémica de sindecan-1, un residuo de la degradación del glicocáliz, que se ha comprobado que tiene relación con la coagulopatía y la mortalidad. La liberación de endógenos sulfatos de heparán del glicocáliz puede también provocar autoanticoagulación mediante el incremento de los heparinoides endógenos circulantes. (6,7).

6.2.3 Disfunción plaquetaria

Las plaquetas juegan un papel crucial en la hemostasia tras una lesión. Se ha observado que la cantidad de plaquetas al momento del ingreso tiene una correlación inversa con la transfusión y la mortalidad precoz en pacientes lesionados. Incluso para números de plaquetas que se encuentran dentro del rango normal, estos problemas plaquetarios cuantitativos también tienen una relación con la evolución de la hemorragia intracraneal y la mortalidad tras una lesión cerebral traumática.

Varios estudios descriptivos también han observado disfunción plaquetaria cualitativa en pacientes con traumatismos, lo que refleja un deterioro plaquetario

funcional que es independiente del recuento plaquetario. En un estudio prospectivo de agregometría de impedancia en 101 pacientes con traumatismos, la disfunción plaquetaria primaria (es decir, no debida al uso de aspirina o clopidogrel antes de la lesión) ocurrió en el 46 por ciento de los pacientes en el momento del ingreso y en el 91 por ciento de los pacientes en algún momento durante su estancia hospitalaria (5,7).

6.3 Estudios de coagulación

6.3.1 Pruebas de coagulación estándar

Las investigaciones clínicas han empleado diversos criterios de diagnóstico para detectar la coagulopatía de importancia clínica tras una lesión. Estos incluyen un tiempo de protrombina (TP) que supera los 18 segundos, una razón internacional normalizada (INR) que supera los 1,5, un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP) que supera los 60 segundos, o cualquiera de estos valores con un límite de 1,5 veces el valor promedio de laboratorio. La prevalencia del TTP extendido es más alta, sin embargo, la extensión del TTP es más particular (3-5).

En una investigación de registro de traumatismos en la que participaron 20.103 pacientes, el TTP y el TTP persistieron en el 28 y el 8 por ciento de los pacientes, respectivamente. Las tasas de probabilidad ajustadas para la mortalidad se situaron en 1,35 para la extensión del TTP y en 4,26 para la ampliación del TTP (3-5).

6.3.2 Tromboelastografía

Las propiedades físicas del coágulo se determinan a través de una copa cilíndrica que alberga una muestra de sangre completa a 37 °C y se mueve de un lado a otro con un ciclo de rotación de 10 segundos. Cuando se produce el coágulo, la torsión del coágulo se transmite a un pasador sumergido. El grado de rotación del pasador se transforma en una señal eléctrica a través de un transductor y se regula a través de un registrador gráfico. El desarrollo del coágulo incrementa la magnitud del resultado, mientras que durante la lisis del coágulo, los vínculos entre la copa y el pasador se desgarran y la señal se reduce (8)

6.3.3 Fibrinógeno

El fibrinógeno es un instrumento crucial para identificar y controlar la hemorragia aguda, particularmente en situaciones de trauma y cirugías de mayor envergadura. Su evaluación, en conjunto con otros marcadores de coagulación, puede contribuir

a detectar con rapidez la coagulopatía y orientar la terapia para optimizar los resultados en pacientes con sangrados agudos (9-10).

El factor I de la coagulación, también conocido como fibrinógeno, es la GP soluble, con un peso molecular aproximado de 350kDa. Se sintetiza en el hígado, posee una concentración plasmática de 150 - 400 mg/dl y resulta vital para la coagulación de la sangre. El método de medición más habitual es el método de Clauss, un enfoque cualitativo funcional. Se trata de diluir el plasma diez veces para asegurar que el fibrinógeno regule el ritmo de creación del coágulo; luego, se añade a la muestra un exceso de trombina y se evalúa el tiempo que toma la formación del coágulo. El periodo de coagulación registrado se relaciona de manera inversa con la concentración de fibrinógeno. Ha probado ser una evaluación ágil, precisa (9-10).

6.3.3.1 Eficacia del fibrinógeno en el diagnóstico de hemorragia aguda

Marcador Temprano: El fibrinógeno puede funcionar como un indicador precoz de coagulopatía en sangrados agudos, particularmente en circunstancias de trauma grave, intervenciones quirúrgicas o hemorragias ginecológicas. Una disminución acelerada en los niveles de fibrinógeno puede señalar un peligro inmediato de coagulopatía y sangrados en masa.

Valor Pronóstico: Los niveles reducidos de fibrinógeno (hipofibrinogenemia) al ser ingresados en pacientes con trauma están vinculados con resultados más adversos y un incremento en la mortalidad. Así pues, su valoración es esencial para la estratificación del riesgo en la gestión inicial de la hemorragia. (9-10).

Guía para Terapia: La evaluación del fibrinógeno puede orientar la terapia de sustitución, como la aplicación de concentrados de fibrinógeno o crioprecipitados, que resultan esenciales para recuperar la hemostasia en pacientes con sangrados en masa (9-10).

Limitaciones: El solo análisis del fibrinógeno no basta para un diagnóstico integral, dado que debe tenerse en cuenta en relación a otros factores de coagulación (tales como el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y la cantidad de plaquetas). Además, elementos como la hemodilución y la dilución por resucitación con líquidos pueden afectar los niveles de fibrinógeno (9-10).

6.4. Manejo de la hemorragia aguda

6.4.1 Componentes Sanguíneos específicos

Los factores clave que determinan las decisiones intraoperatorias de transfundir glóbulos rojos y otros elementos sanguíneos incluyen estimaciones de la cantidad de pérdida de sangre presente y prevista, pruebas de sangrado microvascular intratable que señale coagulopatía y signos clínicos de anemia. Siempre que sea viable, la necesidad de transfundir debe ser confirmada con exámenes diagnósticos de anemia y función coagulante.

Tabla 6: Componentes sanguíneos: indicaciones y dosificación en adultos

Componente (volumen)	Contenido	Indicaciones y dosis
Sangre entera (1 unidad = 500 mL) *	glóbulos rojos, plaquetas, plasma	<ul style="list-style-type: none">▪ Rara vez se requiere.▪ Puede ser apropiado cuando un sangrado masivo requiere la transfusión de más de 5 a 7 unidades de glóbulos rojos (se utiliza cada vez más en el tratamiento temprano del trauma).
GR en solución aditiva (1 unidad = 350 mL)	glóbulos rojos	<ul style="list-style-type: none">▪ Anemia, sangrado.▪ El aumento de la hemoglobina de 1 unidad de glóbulos rojos será de aproximadamente 1 g/dL; el aumento del hematocrito será de aproximadamente 3 puntos porcentuales.
FFP u otro producto plasmático ¶ (1 unidad = 200 a 300 mL)	Todas las proteínas plasmáticas solubles y factores de coagulación.	<ul style="list-style-type: none">▪ Sangrado o sangrado esperado (p. ej., cirugía de emergencia) en personas con deficiencias de múltiples factores de coagulación (p. ej., CID, enfermedad hepática, transfusión masiva, anticoagulación con warfarina o sobredosis de warfarina si no se corrige con vitamina K y/o PCC, según el entorno clínico).▪ Sangrado en individuos con deficiencias de factores aislados (con mayor frecuencia factor V) si no se dispone de un concentrado de factor o factor recombinante.▪ Intercambio plasmático terapéutico en PTT (como fuente de ADAMTS13).▪ En el caso poco frecuente de que se utilice plasma fresco congelado para reemplazar un factor de coagulación, la dosis es de 10 a 20 ml/kg. Esta dosis aumentará el nivel de cualquier factor, incluido el fibrinógeno, en cerca de un 30%, lo que suele ser suficiente para la hemostasia.
Crioprecipitado, también llamado "crio" (1 unidad = 10 a 20 mL)	Fibrinógeno; factores VIII y XIII; VWF	<ul style="list-style-type: none">▪ Pacientes sangrantes con hipofibrinogenemia adquirida, que puede deberse a cirugía cardíaca, trasplante de hígado, hemorragia posparto o traumatismo con transfusión masiva.▪ C.I.C.▪ Uremia si DDAVP (desmopresina) es ineficaz.

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ El aumento del fibrinógeno plasmático a partir de 1 unidad de crioprecipitado por cada 10 kg de peso corporal será de aproximadamente 50 mg/dL. ▪ El crioprecipitado generalmente se proporciona en grupos que contienen 5 unidades y la mayoría de los pacientes reciben entre 1 y 2 grupos.
Plaquetas (derivadas de sangre completa o aféresis) (1 unidad de plaquetas de aféresis o un grupo de 5 a 6 unidades de plaquetas de sangre completa = 200 a 300 ml)	Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El aumento del recuento de plaquetas de 5 a 6 unidades de plaquetas derivadas de sangre completa o 1 unidad de plaquetas de aféresis será de aproximadamente 30 000/microL en un adulto de tamaño promedio.

Fuente: UpToDate

El crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno se suministra a pacientes con sangrado clínicamente relevante cuando el nivel de fibrinógeno es inferior a 150 mg/dl, o cuando se sospecha hipofibrinogenemia y el fibrinógeno no puede ser cuantificado de forma oportuna. Las concentraciones de fibrinógeno extremadamente bajas pueden causar una formación inadecuada de coágulos y un incremento en la hemorragia (4-6).

6.4.1.1 Crioprecipitado

Se prefiere el crioprecipitado al plasma para tratar la hipofibrinogenemia documentada cuando no hay otras deficiencias de factores de coagulación y no se dispone de concentrado de fibrinógeno (4-6).

Dosificación

La dosis típica de crioprecipitado, tal como se recibe del banco de sangre, es un producto combinado que se ha preparado combinando unidades individuales de crioprecipitado derivadas de 5 a 10 donantes de sangre en un volumen de 50 a 200 ml (tabla 3). Esta dosis típica contiene todo el fibrinógeno presente en una unidad de sangre completa (aproximadamente de 200 a 400 mg), así como la mayor parte del factor VIII, factor XIII, factor de von Willebrand (VWF) y fibronectina derivada de una unidad de FFP en un pequeño volumen de 10 a 20 ml (en lugar de 250 a 300) (4-6).

El uso de una bolsa de 5 unidades de crioprecipitado incrementará los niveles de fibrinógeno en alrededor de 35 a 50 mg/dL en un adulto de 70 kg (cada unidad de crioprecipitado incrementa la concentración de fibrinógeno en alrededor de 7 a 10

mg/dL), aunque este incremento podría ser inferior si el paciente está sangrando de manera activa. Sin embargo, este incremento podría ser inferior si el paciente está sangrando de manera activa (4-6).

Riesgos

Los peligros asociados a la transfusión de crioprecipitado se asemejan a los de la transfusión de plasma puro. No obstante, es menos probable que las reacciones hemolíticas a la transfusión y la sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión (TACO) ocurran con el plasma, dado que el volumen total transfundido será considerablemente inferior. Adicionalmente, dado el volumen reducido de plasma en cada unidad, no es imprescindible que el crioprecipitado posea compatibilidad ABO en adultos. No obstante, el peligro de infección por dosis puede incrementarse, dado que el producto se origina de varios donantes (4-6).

Tabla 7: Comparación entre plasma fresco congelado y crioprecipitado

	FFP	Crioprecipitado
Volumen	250 a 300 ml	10 a 20 ml
Es hora de prepararse	30 minutos	30 minutos
Fibrinógeno	700 a 800 mg	150 a 250 mg
Otros factores de coagulación	Todos, incluidos los factores II, VII, VIII, IX, X, XI y vWF	Factores VIII, XIII y vWF

Fuente: UpToDate

Los niveles de fibrinógeno son estimados, por cada unidad de cada elemento. El plasma congelado fresco presenta la misma concentración de factores coagulantes que el plasma fresco. El crioprecipitado es una fuente de fibrinógeno con alta concentración.. El precio por cada unidad de fibrinógeno es parecido en el plasma fresco congelado y el plasma crioprecipitado. En casos de enfermedad hepática severa, se pueden emplear grupos de 8 a 10 unidades de crioprecipitado, lo que puede incrementar el costo total (y la cantidad de fibrinógeno suministrado) (4-6).

6.4.1.2 Concentrado de fibrinógeno

En Europa continental y Canadá, generalmente se selecciona el concentrado de fibrinógeno en lugar del crioprecipitado para tratar la hipofibrinogenemia (congénita o adquirida), en parte porque el crioprecipitado no suele estar disponible en estas regiones. Además, el concentrado de fibrinógeno tiene menos riesgo de transmisión de infecciones y complicaciones inmunológicas en comparación con el crioprecipitado u otros componentes sanguíneos. Sin embargo, el concentrado de fibrinógeno tiene costos iniciales más altos que el crioprecipitado (8-11).

Los partidarios del concentrado de fibrinógeno sostienen que el nivel basal natural de fibrinógeno es bastante reducido y no existen reservas de fibrinógeno que puedan ser movilizadas. Así pues, el fibrinógeno es la primera proteína coagulante que disminuye drásticamente durante la hemorragia durante la intervención quirúrgica. Un metanálisis realizado en 2020 abarcó 13 estudios con 900 pacientes que presentaban un nivel bajo de fibrinógeno, tal como lo definió el autor, o una pérdida de sangre clínicamente relevante durante cualquier tipo de operación.

En este metanálisis, en las primeras 12 horas posoperatorias, la pérdida sanguínea disminuyó en individuos administrados concentrado de fibrinógeno en comparación con grupo ensayo. Sin embargo, la diferencia media fue de únicamente -135 mL (IC del 95%: -183 a -87 mL), y los resultados fueron inconsistentes para otros resultados clínicamente relevantes como la supervivencia. (8-11).

Dosificación

Normalmente, se supervisa la dosificación mediante pruebas viscoelásticas (VET) y el control del nivel de fibrinógeno en el plasma. No obstante, el empleo de VET para establecer cuándo y de qué manera suplementar el fibrinógeno en pacientes con sangrado durante la intervención quirúrgica ha resultado especialmente difícil (8-11).

Riesgos

Los riesgos son complicaciones tromboembólicas, en particular en pacientes embarazadas. Se debe evitar la corrección excesiva de la deficiencia de fibrinógeno para minimizar este riesgo (8-11).

6.4.2 Complejos protrombóticos

Los complejos de concentrados protrombóticos (CCP), son productos sanguíneos que sujetan varios factores de coagulación. Estos se utilizan para tratar o prevenir hemorragias en personas con deficiencia de ciertos factores de coagulación, como los factores II, VII, IX y X (10-14).

Son particularmente beneficiosos en pacientes con hemofilia o en aquellos que consumen anticoagulantes como la warfarina y requieren una rápida reversión de sus efectos, como antes de una operación o en situaciones de hemorragia aguda. Los CCP facilitan la corrección rápida del desbalance de los factores de coagulación y la recuperación de la habilidad del organismo para generar coágulos (10-14).

6.4.2.1 Indicaciones de los Complejos de Concentrados Protrombóticos (CCP)

Las dos recetas autorizadas por la (FDA) para la PCC son la transformación de la warfarina en intervenciones invasivas de emergencia o la hemorragia activa con administración de warfarina. Aunque se pueden "corregir" el (TP/INR), el paciente todavía puede presentar irregularidades de coagulación persistentes. (10-14).

Las ventajas de utilizar un CCP en lugar de plasma incluyen una administración rápida y un volumen pequeño. Para un efecto inicial y sostenido, y tanto para plasma como para CCP, se requiere la administración concomitante de vitamina K. En comparación con el plasma, el CCP conlleva un menor riesgo de sobrecarga de volumen y evita las reacciones (10-14).

•**Antagonistas de la vitamina K:** se debe utilizar un PCC de cuatro factores; este contiene los factores II, VII, IX y X, heparina, antitrombina, proteína C y S, y albúmina (tabla 7). Los PCC se utilizan típicamente para tratar el sangrado intraoperatorio asociado con warfarina u otro antagonista de la vitamina K, en combinación con vitamina K (10-14).

•**Reversión de los inhibidores del factor Xa** Un PCC de cuatro factores puede emplearse para tratar hemorragias potencialmente letales en un paciente que está anticoagulado activamente con un inhibidor del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, EDOxabán) (10-14).

•Tratamiento de hemorragias intratables en procedimientos quirúrgicos seleccionados: Se puede considerar apropiado un producto de PCC en pacientes quirúrgicos seleccionados con coagulopatía intratable y hemorragia difusa (por ejemplo, cirugías cardíacas con derivación cardiopulmonar [CPB], trasplante de hígado, cirugías de trauma), especialmente si la intolerancia a una gran cantidad de transfusión de FFP es un factor. Estos tratamientos con PCC y concentrado de fibrinógeno no cuentan con la autorización en Estados Unidos (10-14).

-Cirugía cardíaca: Se ha reportado el uso no autorizado de PCC durante la intervención quirúrgica para tratar pacientes con sangrado coagulopático intratable tras una operación cardíaca. Los estudios aleatorizados y las investigaciones observacionales realizadas en pacientes quirúrgicos cardíacos han registrado disminuciones en las transfusiones sanguíneas en pacientes con sangrado excesivo y coagulopatía tras CPB que recibieron PCC de cuatro o tres factores en comparación con aquellos que recibieron plasma (10-14).

-Trasplante de hígado: En un estudio retrospectivo de puntuación de propensión coincidente de 60 pares de pacientes sometidos a trasplante de hígado, el uso de PCC se asoció con una disminución significativa de los requisitos de transfusión de glóbulos rojos (RBC) y plasma en comparación con ningún uso de PCC, y no se observaron eventos tromboembólicos (10-14).

-Cirugía de traumatismos En pacientes con traumatismos y descubrimientos de coagulopatía provocada por traumatismos, datos escasos (principalmente observacionales) indican que el uso de PCC de cuatro factores, únicamente o en combinación con concentrado de fibrinógeno o plasma, puede disminuir la transfusión de glóbulos rojos y otros elementos sanguíneos.

(10-14).

Dosificación

La dosis de un producto de PCC se ajusta a las necesidades específicas del paciente, basándose en las indicaciones clínicas y los exámenes de laboratorio, aunque usualmente se suelen administrar entre 1000 y 2000 unidades (10-14).

Es óptimo realizar exámenes viscoelásticos en el lugar de atención (POC), como la Tromboelastografía (TEG) o la tromboelastometría rotacional (ROTEM), para

supervisar la función hemostática general y enriquecer los datos obtenidos de los exámenes de laboratorio convencionales (como el tiempo de protrombina [TP], el índice internacional normalizado [INR], el tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa], el nivel de fibrinógeno) (10-14).

Riesgos

La información acerca de la seguridad durante la intervención quirúrgica con PCC es escasa; sin embargo, el riesgo de sucesos tromboembólicos puede incrementarse con la administración repetida o excesiva de PCC de cuatro factores y tres factores, un peligro que podría prolongarse hasta bien avanzado el periodo posoperatorio. Además, los productos de PCC de cuatro factores contienen cantidades mínimas de heparina y no se deben aplicar en una persona con historial conocido de trombocitopenia provocada por heparina.

(10-14).

6.4.2.2 Contraindicaciones de los Complejos de Concentrados Protrombóticos (CCP)

1. *Hipersensibilidad conocida a los componentes:* Si un paciente tiene alergia a alguno de los ingredientes del CCP, no debe administrarse (10-14).

2. *Trombosis activa o antecedentes recientes de eventos tromboembólicos:*

3. *Coagulación intravascular diseminada (CID) no corregida*

4. *Pacientes con insuficiencia hepática grave sin un control adecuado:* El riesgo de trombosis es elevado en estos pacientes (10-14).

Tabla 8: Composición de los PCC más comúnmente disponibles, según lo informado por los fabricantes.

Concentrados de complejo de protrombina no activado (PCC)	
4 factores: * <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kcentra ▪ Balfaxar 	Contienen formas inactivas de 4 factores: factores II, VII, IX y X También contiene heparina.
3 factores: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perfilina 	Contiene formas inactivas de 3 factores: factores II, IX y X Contiene poco o nada de factor VII No contiene heparina
Concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC)	
4 factores: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEIBA 	Contiene 4 factores: Factores II, VII, IX y X. De estos, solo el factor VII es mayoritariamente la forma <u>activada</u> . No contiene heparina

DISCUSIÓN

Concentrado de complejo de protrombina y su rol en el protocolo de transfusión masiva

Bouzat P et al, en su estudio PROCOAG de superioridad, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 12 centros de trauma de nivel I en Francia, expone que en la actualidad existen 3 estrategias y estudios observacionales que proporcionan evidencia de que la administración temprana de concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC; factores de coagulación humanos II, VII, IX y X y proteínas S y C) para impulsar la generación de trombina reduce el consumo de productos sanguíneos, estas pesquisas observacionales recientes indican que la combinación de la administración de 4F-PCC con plasma fresco congelado (PFC) reduce el consumo de productos sanguíneos y la mortalidad sin un aumento de eventos tromboembólicos (18).

El protocolo incluyó a pacientes con riesgo de ser sometidos a una transfusión en gran escala. Se determinó el riesgo mediante la administración de al menos 1 U de concentrado de glóbulos rojos (PRBC) durante la atención prehospitalaria o dentro de 1 hora del ingreso, además de una puntuación de Evaluación del Consumo de Sangre (ABC) de al menos 2 o una evaluación clínica del médico responsable del riesgo de transfusión a gran escala. Se describió la transfusión masiva como la administración de al menos 3 PRBC durante el momento de ingreso o de al menos

10 PRBC en las primeras 24 horas. La enfermedad coagulante traumática aguda se definió como una relación del tiempo de protrombina (PTR; tiempo de protrombina/valor de referencia normal de laboratorio) mayor de 1,2; la coagulopatía traumática aguda grave se definió como una relación del tiempo de protrombina mayor de 1,5(18).

Table 2. Trial Outcomes by Treatment Group

Outcome	No. (%)		Absolute difference (95% CI), % ^a	P value ^b
	4F-PCC (n = 164)	Placebo (n = 160)		
Primary outcome				
Total blood product consumption, median (IQR), U	12 (5 to 19)	11 (6 to 19)	0.2 (-2.99 to 3.33)	.72
Secondary outcomes				
Red blood cell consumption, median (IQR), U ^c	6 (3.5 to 10)	6 (4 to 10)	-0.3 (-1.8 to 1.3)	.93
Fresh frozen plasma consumption, median (IQR), U ^d	4 (1 to 8)	4 (2 to 8)	0.1 (-1.3 to 1.5)	.56
Platelet concentrate consumption, median (IQR), U ^e	1 (0 to 1)	1 (0 to 1)	0.0 (-0.3 to 0.3)	.83
Time to PTR <1.5, median (IQR) [No.], min ^f	0 (0 to 60) [154]	0 (0 to 60) [145]	-8.5 (-48.9 to 32.0)	.86
Mortality				
24-h	18 (11)	20 (13)	-2 (-9 to 5)	.67
28-d	26 (17)	30 (21)	-3 (-12 to 5)	.48
Time to achieve anatomic hemostasis, median (IQR) [No.], min ^g	300 (203 to 423) [131]	288 (210 to 404) [128]	22 (-73.3 to 73.8)	.96
Hospital-free days through day 28, median (IQR)	6.5 (0 to 22.5)	7 (0 to 22)	-0.15 (-1.65 to 1.35)	.78
Ventilator-free days through day 28, median (IQR)	4 (0.5 to 7)	4 (0 to 8)	0.33 (-1.0 to 1.6)	.51
ICU-free days through day 28, median (IQR)	6.5 (0 to 22.5)	7 (0 to 22)	1.22 (-5.93 to 8.37)	.78
Disposition at day 28				
Remained hospitalized	44 (33)	44 (35)	0 (-10 to 10)	.81
Intensive care unit	37 (28)	28 (23)	5 (-5 to 16)	
Home	31 (23)	29 (23)	-3 (-12 to 6)	
Died	26 (17)	30 (21)	-3 (-12 to 5)	
Rehabilitation	19 (14)	22 (18)	-2 (-14 to 9)	
Other	2 (2)	1 (1)	1 (-2 to 3)	
Unknown	5 (3)	6 (4)		
Glasgow Outcome Scale-Extended score, median (IQR) [No.] ^h	3 (3 to 4) [36]	3 (3 to 5) [27]	-0.5 (-1.91 to 0.91)	.45

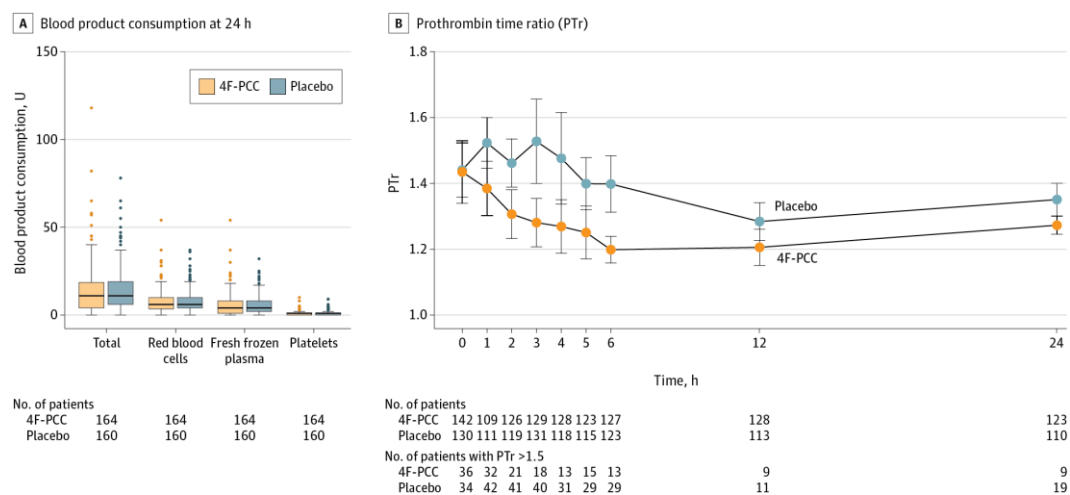
Fuente: Bouzat P et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*;329 (16):1367-75.

Administración intravenosa de 1 ml/kg de 4F-PCC (25 UI de factor IX/kg) frente a 1 ml/kg de solución salina (placebo). Los pacientes, investigadores y analistas de datos desconocían la asignación del tratamiento. Todos los pacientes recibieron una transfusión temprana basada en una proporción (proporción de concentrado de glóbulos rojos: plasma fresco congelado de 1:1 a 2:1) y fueron tratados de acuerdo con las directrices europeas para hemorragia traumática (18).

Bajo este contexto, el estudio PROCOAG inicio el 29 de diciembre de 2017 y termino el 31 de agosto de 2021, participaron pacientes consecutivos con traumatismos en riesgo de transfusión masiva, es decir, 4313 pacientes con el nivel más alto de activación de trauma, 350 fueron elegibles para inclusión de emergencia, 327 fueron aleatorizados y 324 fueron analizados (164 en el grupo 4F-PCC y 160 en el grupo placebo) (18).

La mediana de edad (RIC) de los participantes fue de 39 (27-56) años, la puntuación de gravedad de la lesión fue de 36 (26-50 [trauma mayor]) y el nivel de lactato en sangre al ingreso fue de 4,6 (2,8-7,4) mmol/L; la presión arterial sistólica prehospitalaria fue inferior a 90 mm Hg en 179 de 324 pacientes (59%), 233 pacientes (73%) eran hombres y 226 (69%) requirieron un control rápido de la hemorragia. No hubo diferencia estadística o clínicamente significativa entre grupos en el consumo total medio (RIC) de productos sanguíneos en 24 horas (12 [5-19] U en el grupo 4F-PCC frente a 11 [6-19] U en el grupo placebo; diferencia absoluta, 0,2 U [IC del 95 %, -2,99 a 3,33]; P = 0,72). En el grupo 4F-PCC, 56 pacientes (35 %) presentaron al menos 1 evento tromboembólico frente a 37 pacientes (24 %) en el grupo placebo (diferencia absoluta, 11 % [IC del 95 %, 1 %-21 %]; riesgo relativo, 1,48 [IC del 95 %, 1,04-2,10]; P = 0,03) (18).

Los criterios de exclusión fueron paro cardíaco traumático antes de la aleatorización, pacientes con lesiones devastadoras que se esperaba que murieran dentro de la primera hora de admisión, admisión secundaria desde otro centro de atención médica, tratamiento previo a la lesión con anticoagulantes, embarazo conocido, hipersensibilidad conocida al 4F-PCC o sus excipientes, condición terminal conocida previa a la lesión, paciente bajo tutela, cualquier inclusión en otro ensayo dentro de los últimos 30 días y, según la ley francesa, pacientes sin seguro médico (18).



Fuente: Bouzat P et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open;329 (16):1367-75.

Descripción: A, Las líneas dentro del recuadro indican valores medianos, los bordes superior e inferior del recuadro son valores de percentil 25 y 75, los bigotes se extienden a $\pm 1,5$ veces el rango

intercuartil y los puntos exteriores son los valores más extremos. El consumo total de productos sanguíneos a las 24 horas (resultado primario) no fue diferente entre los 2 grupos (mediana [RIC], 12 [5-19] U en el grupo 4F-PCC frente a 11 [6-19] U en el grupo placebo; diferencia absoluta, 0,2 [IC del 95 %, -2,99 a 3,33] U; P = 0,72). El consumo de productos individuales (resultado secundario) tampoco fue diferente entre los 2 grupos (consulte la Tabla 2 para obtener los datos). Se aplicaron pruebas de Mann-Whitney para todas las comparaciones. B, Evolución temporal media e IC del 95 % (barras) del cociente del tiempo de protrombina (PTr) entre los grupos. El PTr es la relación entre el tiempo de protrombina del paciente y el valor de referencia del tiempo de protrombina del laboratorio. Un PTr superior a 1,2 indica coagulopatía postraumática y un PTr superior a 1,5 indica coagulopatía postraumática grave. Un modelo de regresión lineal de efectos mixtos no encontró diferencias entre grupos (p = 0,14). 4F-PCC indica concentrado de complejo de protrombina de 4 factores.

Yasaka M et al. Hay datos limitados disponibles sobre la seguridad y eficacia del concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC) en pacientes que experimentan una hemorragia importante o requieren una intervención quirúrgica rápida, tanto a nivel mundial como en Japón, un estudio de vigilancia poscomercialización, prospectivo y observacional de pacientes que recibieron 4F-PCC por primera vez entre el 19 de septiembre de 2017 y el 15 de agosto de 2018 en Japón. Los pacientes fueron sometidos a un seguimiento exhaustivo durante 4 semanas (19).

De 1381 pacientes elegibles, 1271 (92%) recibieron un antagonista de la vitamina K. Entre estos, el 58% tenía ≥ 75 años, el 49% manifestó fibrilación auricular, el 17% presentó enfermedad cardíaca valvular y el 6% presentó tromboembolia venosa. La mediana (rango) del índice internacional normalizado fue 2,67 (0,96-27,11) al inicio y 1,21 (0,45-6,61) en la primera medición después de la administración de 4F-PCC. La razón más común para la administración de 4F-PCC fue hemorragia intracraneal (59,6%), seguida de sangrado gastrointestinal (6,6%). Se logró efectividad hemostática en el 85,8% de los pacientes. Las incidencias de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y RAM graves fueron 3,9% y 2,8%, respectivamente. Se produjeron eventos tromboembólicos (ATE) en 20 (1,5 %) pacientes, con una media de aparición de 10 días. La mayoría de los ATE se clasificaron como trastornos del sistema nervioso (55 %). En el momento del ATE, solo el 13 % de los pacientes reanudaron el tratamiento anticoagulante (19).

Table 3. Thromboembolic Events by Treatment Group

Thromboembolic event	No. (%)		Absolute difference (95% CI), % ^a	Relative risk (95% CI)	P value ^b
	4F-PCC (n = 164)	Placebo (n = 160)			
Patients with at least 1 thromboembolic event, No. (%) [No.]	56 (35) [161]	37 (24) [157]	11 (1 to 21)	1.48 (1.04 to 2.10)	.03
Superficial venous thrombosis	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (-1 to 5)		
Deep venous thrombosis	27 (16.8)	23 (14.6)	2 (-6 to 10)		
Pulmonary embolism	20 (12.4)	17 (10.8)	2 (-5 to 9)		
Stroke ^c	2 (1.2)	0	1 (-1 to 3)		
Other ^d	9 (5.6)	5 (3.2)	2 (-2 to 7)		

Abbreviation: 4F-PCC, 4-factor prothrombin complex concentrate.

^a Absolute differences were not adjusted.

^b χ^2 test was used for the comparison.

^c Stroke was diagnosed using cerebral contrast-enhanced computed tomography.

^d Other includes extremity ischemia (n = 11), thrombosis of venous surgical anastomosis (n = 2), and mesenteric infarction (n = 1). There were no incidents of myocardial infarction in either group.

Fuente: Bouzat P et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*; 329 (16):1367-75.

Yasaka M et al. Realizaron un estudio de vigilancia poscomercialización observacional prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia del concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores (4F-PCC) para la reversión rápida de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes japoneses. Este análisis de subgrupos comparó la seguridad, especialmente los eventos tromboembólicos (EET), y la efectividad del 4F-PCC estratificando a los pacientes en dos subgrupos según los niveles iniciales del índice internacional normalizado (INR) con $< 2,0$ y $\geq 2,0$ (19).

De 1271 pacientes elegibles, 215 (17,9%) tenían INR $< 2,0$ y 987 (82,1%) tenían INR $\geq 2,0$. Las características basales generales fueron similares entre los grupos: edad (74,0 años frente a 74,0 años), índice de masa corporal (22,1 kg/m² frente a 21,9 kg/m²), proporción de pacientes hospitalizados (90,2% frente a 88,7%), fibrilación auricular manifestada (46,0% frente a 48,8%). La mediana de INR al inicio fue de 1,72 (mínimo 0,92, máximo 1,99) en el grupo de INR $< 2,0$ y de 2,95 (2,00, 27,11) en el grupo de INR $\geq 2,0$. La razón más común para la administración de 4F-PCC fue la hemorragia intracraneal (67,0% frente al 59,5%) y el sangrado gastrointestinal menor (0,9% frente al 7,5%). Después de la administración de 4F-PCC (dosis promedio de 24,5 UI/kg [grupo INR $< 2,0$] y 29,2 UI/kg [grupo INR $\geq 2,0$]), los INR se redujeron significativamente a 1,21 (- 28%) y 1,31 (- 68%), respectivamente, y dieron como resultado la hemostasia de una manera igualmente rápida. La incidencia de reacciones adversas al medicamento fue del 3,7% en cada grupo. Se produjeron EET en 4 (1,9 %) pacientes del grupo INR $< 2,0$ y en 11 (1,1 %) pacientes del grupo INR $\geq 2,0$ y se compusieron predominantemente de accidente cerebrovascular, mientras que se observaron tasas similares (67,0 %

frente a 62,9 %) de eventos hemorrágicos posteriores a la reanudación de la anticoagulación entre los grupos (19).

Este estudio respalda la tolerabilidad y eficacia favorables del 4F-PCC independientemente del INR basal ($< 2,0$ o $\geq 2,0$), con una rápida reducción del INR y una eficacia hemostática sustancial en el entorno del mundo real para pacientes que requieren una reversión urgente de los AVK, aunque hasta la fecha no existe una dosis indicada de 4F-PCC para la reversión de los AVK para un INR $< 2,0$ (19).

Yasaka M et al. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales directos (ACOD) muestran un perfil de riesgo-beneficio favorable en el manejo de eventos trombóticos (ATE). Sin embargo, pueden precipitar o exacerbar el sangrado mayor agudo, lo que lleva a una morbilidad y mortalidad significativas, tasa anual de hemorragia intracraneal (HIC) de 0.1-2.5%, La reversión rápida de AVK es imperativa para la hemorragia aguda, requiriendo la interrupción de los agentes antitrombóticos para el cese del sangrado y la reducción de la presión arterial, particularmente en la HIC. Se recomiendan los concentrados de complejo de protrombina (PCC), que contienen tres o cuatro factores de coagulación dependientes de la vitamina K (PCC de 3 factores con cantidades significativas de factores II, IX, X; PCC de 4 factores (4F-PCC) con la adición de factor VII) (20)

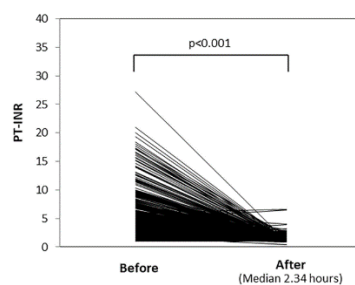
Este estudio de vigilancia regulatoria posterior a la comercialización, realizado entre septiembre de 2017 y agosto de 2018, fue un estudio prospectivo, observacional, no controlado, multicéntrico y de un solo brazo. Los pacientes que experimentaron sangrado importante o requirieron intervención quirúrgica urgente, y posteriormente se les administró 4F-PCC en 482 centros médicos japoneses, se sometieron a un período de seguimiento de 4 semanas. Dada la representación limitada de pacientes japoneses en el ensayo de fase 3 de 4F-PCC, esta investigación incluyó un enfoque de vigilancia integral, diseñado para inscribir a todos los pacientes tratados con 4F-PCC después del lanzamiento al mercado. (20).

Las dosis de administración de 4F-PCC se indican según la etiqueta japonesa, es decir, en función del INR y el peso corporal del paciente: 25 UI/kg para INR $\geq 2,0$ y $< 4,0$, 35 UI/kg para INR $\geq 4,0$ y ≤ 6 , o 50 UI/kg para INR $> 6,0$. Los protocolos de administración para pacientes con un INR inferior a 2,0 carecían de

reconocimiento oficial. En este estudio, la dosis de 4F-PCC se determinó a criterio del médico tratante. Un total de 482 centros participaron activamente en esta encuesta de investigación. De los 1973 pacientes registrados que eran elegibles para el estudio, 1387 dieron su consentimiento informado y no se recogieron los formularios de informe de caso de 6 pacientes; por lo tanto, se analizaron los datos de 1381 pacientes para determinar la seguridad y la eficacia (el grupo de población del estudio general). De estos, 1271 (92,0%) pacientes recibieron un AVK (el grupo de tratamiento con AVK). De los 110 pacientes (8,0%) con registros de no recibir un AVK, 7 fueron tratados con DOAC y 103 no fueron tratados con ningún anticoagulante (20).

Las razones más comunes para la administración de 4F-PCC fueron la hemorragia intracraneal en un 59,6%, de las cuales el 28,8% correspondieron a hemorragia intracraneal no traumática y el 17,9% a hemorragia intracraneal traumática, seguida de la hemorragia gastrointestinal (GI) en un 6,6%, y el 14,8% de los pacientes recibieron 4F-PCC para intervenciones quirúrgicas urgentes y/o procedimientos invasivos. Un 1,2% marginal de los casos presentó una sobreextensión del TP-INR (20).

El tratamiento con 4F-PCC redujo significativamente el INR ($p < 0,001$); la mediana (rango) del INR al inicio y después de la administración fue 2,67 (0,96-22,11) y 1,21 (0,45-6,61), respectivamente (20).



Descripción: Actualmente, los medicamentos que incluyen 4F-PCC están aprobados en Japón, EE. UU. Y la UE para el tratamiento de pacientes con hemorragia potencialmente mortal o no controlada relacionada con anticoagulantes. No obstante, existen disparidades en las características epidemiológicas y las prácticas de manejo del accidente cerebrovascular entre Japón y los países occidentales, en particular la mayor prevalencia de ICH en Japón. Si bien la mayoría de los pacientes en este estudio recibieron 4F-PCC para ICH, los ensayos globales

de fase 3 incluyeron predominantemente pacientes con hemorragia gastrointestinal (20).

El tratamiento con 4F-PCC redujo eficazmente el INR a niveles inferiores a 1,3, demostrando una eficacia hemostática encomiable, cuando se utilizó concomitantemente con vitamina K, como se observó en la mayoría de los pacientes. Los resultados son consistentes con los hallazgos de los dos grandes ensayos globales de fase 3(20).

Bonaventure I et al. En este estudio de cohorte de 232 pacientes en Hong Kong, el 31% de los pacientes con hemorragia intracraneal asociada a ACOD lograron una buena recuperación neurológica y el 39% murió dentro de los 90 días, La hemorragia intracerebral (HIC) asociada al uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) conlleva una morbilidad y mortalidad extremadamente altas. La eficacia clínica de la terapia hemostática no está clara (21).

Se incluyeron 232 pacientes con HIC asociada a ACOD, con una edad media (DE) de 77,2 (9,3) años y 101 (44%) pacientes mujeres. Entre estos, 116 (50%) recibieron tratamiento conservador y 102 (44%) recibieron CCP. En general, 74 pacientes (31%) tuvieron una buena recuperación neurológica y 92 (39%) fallecieron dentro de los 90 días. La mediana (RIC) del volumen basal del hematoma fue de 21,7 mL (3,6-66,1 mL). En comparación con el tratamiento conservador, el PCC no se asoció con una mejor recuperación neurológica (odds ratio ajustado [aOR], 0,62; IC del 95 %, 0,33-1,16; P = 0,14), mortalidad a los 90 días (aOR, 1,03; IC del 95 %, 0,70-1,53; P = 0,88), mortalidad intrahospitalaria (aOR, 1,11; IC del 95 %, 0,69-1,79; P = 0,66) o una menor expansión del hematoma (aOR, 0,94; IC del 95 %, 0,38-2,31; P = 0,90). Un mayor volumen del hematoma inicial, una escala de coma de Glasgow más baja y una hemorragia intraventricular se asociaron con menores probabilidades de un buen resultado neurológico, pero no de una expansión del hematoma clara (21).

Se identificaron pacientes que desarrollaron una hemorragia intracraneal asociada a ACOD entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021 en Hong Kong. Se compararon los resultados de los pacientes que recibieron de 25 a 50 UI/kg de PCC con los de los que no recibieron agentes hemostáticos. Los datos se analizaron entre el 1 de mayo de 2022 y el 30 de junio de 2023 clara (21).

Sarode R et al. Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad de fase 3 (LEX-209) se llevó a cabo en 24 hospitales de EE. UU., Rusia, Georgia, Bielorrusia, Ucrania y Rumanía desde el 7 de junio de 2017 hasta el 8 de noviembre de 2021; el estudio se detuvo en febrero de 2022. Los participantes fueron pacientes adultos que tomaban AVK que tenían un índice internacional normalizado (INR) de 2 o más y necesitaban cirugía urgente con un riesgo sustancial de sangrado (≥ 50 ml). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a una única infusión del 4F-PCC en investigación o del 4F-PCC de control. El análisis de los datos siguió enfoques por intención de tratar y por protocolo (22).

Se administró una infusión intravenosa única según el peso corporal y el INR basal. Se administró una dosis de 25, 35 o 50 UI/kg de 4F-PCC en investigación o de 4F-PCC de control para un INR basal de 2 a menos de 4, de 4 a 6 o más de 6, respectivamente. Resultado y medida principal El criterio de valoración principal fue la eficacia hemostática al final de la cirugía. Un comité de evaluación independiente, que desconocía la asignación del tratamiento con 4F-PCC, evaluó la eficacia hemostática utilizando una escala objetiva de 4 puntos (22).

Resultados Un total de 208 pacientes (edad media [rango], 67,5 [31-92] años; 118 varones [56,7%]) recibieron el 4F-PCC en investigación (n = 105) o el control (n = 103). La dosis media (rango) fue de 25 (16-50) UI/kg en el grupo en investigación y de 25 (15-50) UI/kg en el grupo control, con un tiempo medio (rango) de infusión de 12 (8-50) minutos y 13 (7-30) minutos y un tiempo medio (rango) desde la infusión hasta el inicio de la cirugía de 1,42 (0,25-15,25) horas y 1,50 (0,42-18,50) horas, respectivamente. La mediana inicial (rango) del INR fue de 3,05 (1,97-21,10) en el grupo de investigación y de 3,00 (2,00-11,30) en el grupo de control (22).

En el análisis por intención de tratar, el 4F-PCC en investigación no fue inferior al 4F-PCC de control, lo que dio como resultado una hemostasia efectiva en el 94,3 % de los pacientes frente al 94,2 % de los pacientes (diferencia de proporción, 0,001; IC del 95 %, -0,080 a 0,082; $P < 0,001$), cumpliendo con el margen de no inferioridad preespecificado de 0,15. Se observó un INR de 1,5 o inferior a los 30 minutos después de la infusión en el 78,1 % de los pacientes del grupo de investigación frente al 71,8 % de los pacientes del grupo de control (diferencia de proporción, 0,063; IC del 95 %, -0,056 a 0,181). Los eventos trombóticos (2,9 % frente a 0 %, respectivamente) y la mortalidad (4,8 % frente a 1,0 %,

respectivamente) no fueron diferentes de lo esperado para el uso de 4F-PCC. Un paciente de cada grupo de tratamiento interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos (trastornos cardíacos no relacionados con 4F-PCC) (22).

Este ensayo clínico aleatorizado determinó que el 4F-PCC en investigación no era inferior en términos hemostáticos al 4F-PCC de control para la reversión rápida de los AVK en pacientes que necesitaban cirugía urgente con un riesgo considerable de sangrado; el perfil de seguridad de estos dos 4F-PCC fue similar. Estos resultados respaldan al 4F-PCC en investigación como una opción terapéutica para pacientes quirúrgicos que requieren una reversión rápida de los AVK (22).

Smith M et al. La coagulopatía y el sangrado posteriores a una derivación cardiopulmonar (CPB) se encuentran entre las razones más comunes para la transfusión de productos sanguíneos en las prácticas quirúrgicas. Los datos retrospectivos actuales sugieren tasas de transfusión y pérdida de sangre más bajas en pacientes que reciben concentrado de complejo de protrombina (PCC) en comparación con plasma después de una cirugía cardíaca. Cien pacientes (edad media [DE], 66,8 [13,7] años; 61 [61,0%] varones; y 1 [1,0%] negro, 1 [1,0%] hispano y 98 [98,0%] blancos) recibieron la intervención del estudio (49 plasma y 51 PCC) (23).

No hubo diferencia significativa en el gasto del tubo torácico entre los grupos de plasma y PCC (mediana [RIC], 1022 [799-1575] ml frente a 937 [708-1443] ml). Después del tratamiento, los pacientes del grupo de PCC tuvieron una mayor mejoría en el TP (estimación del efecto, -1,37 segundos [IC del 95%, -1,91 a -0,84]; $P < 0,001$) y el INR (estimación del efecto, -0,12 [IC del 95%, -0,16 a -0,07]; $P < 0,001$). Menos pacientes en el grupo de PCC requirieron transfusión intraoperatoria de glóbulos rojos después del tratamiento (7 de 51 pacientes [13,7%] frente a 15 de 49 pacientes [30,6%]; $P = 0,04$); las tasas totales de transfusión intraoperatoria no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Siete (13,7%) de los 51 pacientes que recibieron PCC evitaron la transfusión alogénica desde el período intraoperatorio hasta el final del día 1 posoperatorio frente a ninguno de los que recibieron plasma. No hubo diferencias significativas en el sangrado posoperatorio, las transfusiones o los eventos adversos (23).

Fibrinógeno en hemorragia aguda

Yoonjung Heo et al. La administración masiva de concentrado de fibrinógeno puede tener como objetivo controlar la coagulopatía provocada por el traumatismo. En esta investigación retrospectiva se examinaron 839 pacientes que fueron sometidos a transfusiones masivas de ≥ 5 unidades en 4 horas o ≥ 10 unidades en 24 horas en un centro de trauma de nivel I. Se descartaron aquellos pacientes que fueron trasladados a otros hospitales o que fallecieron al arribar, sufrieron o fallecieron debido a una lesión cerebral severa. Las variables para el emparejamiento comprendieron signos vitales, rasgos de la lesión durante el periodo prehospitalario, la aplicación de oclusión endovascular con balones de reanimación aórtica y los resultados de los análisis de gases en la sangre.

Resultados: El uso de concentrados de fibrinógeno no disminuyó ni anticipó de manera significativa la mortalidad. El grupo FC (-) obtuvo más unidades de glóbulos rojos (25,69 contra 16,71, $p < 0,001$, diferencia de medias estandarizadas [SMD] 0,595), plasma fresco congelado (16,79 contra 12,91, $p = 0,023$, SMD 0,321) y plaquetas (8,76 contra 5,46, $p = 0,002$, SMD 0,446) que el grupo FC (+). Se puede deducir que la aplicación de los concentrados de fibrinógeno no evidenció ventajas en la supervivencia de los pacientes, pero sí contribuyó a disminuir las necesidades de transfusión en hemorragias traumáticas de gran envergadura.

Keltner N et al. Resulta que el fibrinógeno es concebido como predecesor de la fibrina, una proteína esencial en la creación del coagulo, y es el primer componente de coagulación que llega a niveles críticamente bajos durante el proceso hemorrágico. El nivel de fibrinógeno inferior a 200mg/dl, de acuerdo con la SEA Esta entidad sostiene que los niveles de fibrinógeno inferiores a 150 a 200mg/dl son vistos como hipofibrinogénicos. Los concentrados de fibrinógeno aprobados por la FDA son considerados hipofibrinogénicos. únicamente para el tratamiento de la hipofibrinogénica congénita y adquirida. El complejo de fibrinógeno crioprecipitado se puede almacenar en el banco de sangre o en el quirófano por 5 días después de la descongelación se utiliza solo para hemorragias masivas asociadas con la hipofibrinogemia adquirida pero no se dispone fuera de los EE.UU. La estrategia de trasfusión 1:1:1 antes de la adición de una fuente concentrada de fibrinógeno contiene un 27% de solución aditiva y anticoagulante combinada y la sangre entera es un 12% de solución anticoagulante. Esto tiene un efecto dilucional

e inhibidor combinado sobre la coagulación; una fuente concentrada de fibrinógeno y otros factores de coagulación clave es importante para recuperar la hemostasia.

Las estrategias de transfusión reflejan las formas potenciales en que la crio-AHF, el concentrado de fibrinógeno o el IFC pueden incorporarse en el protocolo de transfusión masiva de 1:1:1 o WB debido a que el crio-AHF como fuente concentrada de fibrinógeno para el tratamiento de la coagulopatía adquirida en los EE.UU y Reino Unido la gran mayoría de los protocolos de transfusión masiva hospitalaria actualmente no incluyen ninguna fuente concentrada de fibrinógeno en las rondas uno y dos. Por los problemas para obtener la crio-AHF en las primeras etapas de la hemorragia, algunos centros en los Estados Unidos han empezado a usar concentrados de fibrinógeno cuando la hipofibrinogenemia tiene un impacto considerable en el riesgo de hemorragia.

La IFC es un producto novedoso cuya experiencia en el uso en los hospitales es limitada debido a su disponibilidad, está señalada en la hipofibrinogenemia adquirida asociada a la hemorragia en. Este modelo presenta restricciones. Las tácticas simuladas ofrecen dosis parecidas de fibrinógeno. IFC se encuentra disponible en grupos de donantes de 2 (FC10), 4 (FC15), 6 (FC20), 8 (FC30) o 10 (FC40) y, en consecuencia, ofrece un espectro de tamaños y volumen de fibrinógeno. Se seleccionaron tres bolsas de FC15 (cada una con 1,5 gramos de fibrinógeno) cada ciclo para alcanzar una meta de 4 gramos de fibrinógeno cada ciclo. En lugar de dos bolsas de FC20, se utilizó FC15, ya que la dosis más utilizada en Estados Unidos es la de FC15. Es raro que los centros de salud cuenten con FC20. Se requieren doce donantes de plasma para la fabricación de dos FC20 o tres FC15.

Itagaki Y et al. Sostiene que la aparición de hemorragias masivas en diversas situaciones de emergencia aumenta la necesidad de transfusiones sanguíneas y aumenta el riesgo de mortalidad. El uso de concentrados de fibrinógeno puede aumentar los niveles plasmáticos de fibrinógeno más rápidamente que el uso de productos frescos congelados o crio precipitados. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados en la síntesis cualitativa con un total de 701 pacientes. Los hallazgos indicaron un leve incremento en la mortalidad hospitalaria con la terapia con FC (RR 1,24; intervalo de confianza del 95%: 0,64-2,39; p = 0.52). con una escasa certeza de la evidencia.

El efecto de la administración de concentrados de fibrinógeno no disminuyó de forma significativa en la incidencia de eventos trombóticos. Este análisis puede evidenciar que el uso de concentrados de fibrinógeno puede elevar la tasa de mortalidad en los hospitales. A pesar de que el FC no evidenció una disminución en el uso de administraciones eritrocitarias, es probable que aumentara la utilización de transfusión de plasma fresco congelado y podría causar un aumento significativo en la transfusión de concentrados de plaquetas.

Miyagi Y et al. Afirma que la hemorragia masiva continúa siendo uno de los problemas más serios para las mujeres en gestación. Esta hemorragia de gran envergadura puede ser categorizada en coagulopatías de consumo, como la (CID), que se considera una causa de muerte materna. El empleo de géneros de fibrinógeno es un elemento crucial en comparación con la CID. En este estudio se incluyó a 107 mujeres para el estudio, malla neuronal y en los cuales el nivel de fibrinógeno no fue menor a 170mg/dl de los cuales la máquina de vectores de soporte y los métodos de BN parecieron adecuados para predecir la hematuria en pacientes con hemorragia masiva durante el parto, de todos estos métodos utilizados se puede concluir que los estudios de Bayes Ingenuo, máquinas de vectores de soporte y análisis discriminante parecen clínicamente aceptables. El límite para si FDP–fibrinógeno/3–60 (mg/dL) es positivo según la MVS parecía el más apropiado para el uso clínico. En el futuro, estará disponible una región más confiable si se pueden agregar más tipos de disfunción orgánica o datos sobre casos de disfunción orgánica.

Fibrinógeno y su rol en el protocolo de transfusión masiva

Hanna M et , afirma que en comparación con la transfusión de sangre entera con títulos bajos de O, la terapia de componentes se vincula con mejores resultados para los pacientes y una logística de transfusión más sencilla, entre otros aspectos. No obstante, hay dificultades relacionadas con el costo, la oferta/demanda y la manipulación de la sangre entera que restringen su utilización, pero la experiencia en el sector militar ha evidenciado que estas restricciones pueden ser superadas con facilidad.

Sorprendentemente, la mezcla de WB con ciertos componentes de CT (pRBC y FFP) resultó en resultados superiores que la utilización única de CT. Según Nessen

et al., la transfusión de WB con algún componente de CT resultó en una mortalidad inferior (OR, 0,096; $p < 0,01$) que la utilización de CT por sí sola. Finalmente, Williams et al. evidenciaron que el WB se relaciona con una disminución del 53% en la transfusión de productos sanguíneos tras la atención en el área de emergencias (OR 0,47; IC del 95%, 0,23-0,94, $p = 0,033$) y un aumento de dos veces en la probabilidad de supervivencia (OR 2,19; IC del 95%, 1,01-4,76; $p = 0,047$). (28).

Adicionalmente, otras áreas, como la cirugía cardíaca, el trasplante de hígado y la hemorragia obstétrica, están comenzando a emular su comportamiento. En contraste con la Tomografía Computarizada, la WB brinda numerosas ventajas, tales como un volumen de transfusiones reducido (lo que resulta en una reducción de la TIC), una mortalidad reducida en 24 horas, una logística de transfusión más simplificada y mejores resultados globales en pacientes con traumatismos. La aplicación de la terapia con WB presenta numerosas restricciones, tales como el precio, la oferta/demanda, el envío y la manipulación. A pesar de estas restricciones, existen numerosos hospitales en los Estados Unidos que están incorporando WB a sus bancos sanguíneos y están descubriendo técnicas e investigando maneras de vencer estos impedimentos (28).

Shang W et al, señala que el trauma es uno de los principales factores de mortalidad a nivel global, particularmente en la población de menos de 40 años. Esto implica más de 4,9 millones de fallecimientos (cerca del 10 %) cada año y se proyecta que alcancen los 8,4 millones para el 2030. En el tratamiento de la hemorragia traumática masiva, se encuentran cada vez más evidencias de que los dos elementos hemostáticos esenciales de la transfusión, el fibrinógeno y las plaquetas, juegan un rol crucial no solo en la hemostasia, sino también en la regulación de la inmunidad inflamatoria tras el trauma.

Se comprobó que las plaquetas son fundamentales para la activación total del inflamomas en las células inmunológicas innatas, y brindaron un nivel extra de regulación de los inflamomas y la inflamación estimulada por la IL-1. Aunque el fibrinógeno reduce la inmunidad a la inflamación mediante la defensa de neutrófilos, endotelios y otras células. Por lo tanto, es razonable suponer que en la etapa temprana del shock hemorrágico traumático, la diferente proporción entre fibrinógeno y plaquetas en la estrategia de hemostasia podría tener diferente influencia en el desarrollo de sepsis postraumática (29).

Teniendo en cuenta que la suplementación con fibrinógeno se puede lograr a través de la concentración plasmática de fibrinógeno (CF) o la transfusión de crioprecipitado, analizamos el fibrinógeno como un factor de intervención independiente además del plasma. Como el rango normal de concentración de fibrinógeno en plasma es de aproximadamente 2 a 4 g/L, mientras que el crioprecipitado contiene una concentración mucho más alta de fibrinógeno, típicamente alrededor de 15 g/L (29).

Gianola S et al. Aún persiste la controversia sobre la aplicación de fluidoterapia intravenosa en pacientes con traumatismos severos en contextos prehospitalarios. Realizamos una revisión general para evaluar cuál es la mejor expansión de volumen en la reanimación de un shock hemorrágico para respaldar el desarrollo de recomendaciones de pautas para traumatismos graves. Por ello, el autor investigo los efectos sobre la mortalidad con las comparaciones: uso de cristaloides, componentes sanguíneos y sangre completa. La mayoría de las RS fueron calificadas como críticamente bajas, con una leve sobrecarga de investigaciones primarias y una notable uniformidad en los resultados (30).

CONCLUSIONES

El presente estudio se fundamenta en la declaración PRISMA, Cuartil SJR, NHLBI en conjunto con la evaluación de sesgo mediante Review Manager de Cochrane describiendo de esta manera la pesquisa de 3 metaanálisis y 11 ensayos clínicos aleatorio clínica de significancia estadística asociados al el abordaje de un paciente politraumatizado y la utilidad terapéutica del fibrinógeno y los complejos protrombóticos.

La evidencia comparativa expone que la seguridad y eficacia de los CCP. 4F en los ensayos globales demostraron una la superioridad sobre el plasma para lograr una hemostasia efectiva y la consecución rápida del objetivo de INR. Actualmente los medicamentos que incluyen CPP- 4F están aprobados en Japón, EE. UU, y la unión europea puesto que el tratamiento con CPP mostró una eficacia hemostática en el 85,8% de los pacientes con hemorragia potencialmente mortal, hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal, trasfusión masiva. El estudio PROCOAG respalda la eficacia de los CP a dosis de 1 ml/kg de (25 UI de factor IX/kg). La administración de fibrinógeno define que es preferible en situaciones de hipofibrinogenemia pura y puede ofrecer una corrección más focalizada a dosis de 3 a 4 gramos en adultos, ajustándose según los niveles plasmáticos, la meta es alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1.5 a 2 g/L.

Las reacciones adversas sujetas al estudio fueron el riesgo de eventos trombóticos asociados con los complejos protrombóticos, es fundamental individualizar el tratamiento y realizar un monitoreo constante. En conjunto, estas estrategias permiten un enfoque más completo para el manejo de la hemostasia, optimizando los resultados clínicos y minimizando los riesgos asociados a la terapia de reemplazo de factores de coagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colwell C. Overview of hemostasis. UpToDate [Internet]. agosto de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];1(1):1-44 Disponible en: https://www.uptodate.com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/initial-management-of-moderate-to-severe-hemorrhage-in-the-adult-trauma-patient?search=TROMBOELASTAGRAFIA&source=search_result&selectedTitle=4~68&usage_type=default&display_rank=4#H2884978075
2. Alshehri FS, Bashmeil AA, Alamar IA, Alouda SK. The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency. Platelets [Internet]. 31 de diciembre de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];35(1):2337907. Disponible en: 2 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300003
3. Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutcher ME, Cohen MJ, Brohi K, Neal MD. Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? Platelets [Internet]. 3 de abril de 2021 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];32(3):295-304. . Disponible en: <https://www.tandfonline.com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/09537104.2020.1718633>
4. Cannon JW, Zaffer Qasim M. Ongoing assessment, monitoring, and resuscitation of the severely injured patient. UpToDate [Internet]. agosto de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];1(1):1-29 Disponible en: https://www.uptodate.com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/ongoing-assessment-monitoring-and-resuscitation-of-the-severely-injured-patient?search=Ongoing%20assessment%2C%20monitoring%2C%20and%20resuscitation%20of%20the%20severely%20injured%20patient&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Salamea-Molina JC , Himmler AN, Valencia-Angel LI ,Ordoñez CA.Whole blood for blood loss: hemostatic resuscitation in damage control. I Colomb Med. Europe PMC [Internet]. 2020. [citado 18 de septiembre de 2024] 51(4):1-11. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/33795899#id752467>
6. Schwartz Principios de Cirugía 10ª Edición.
7. Haddad A, Cisneros G , Morales G, Velázquez M. Guías del manejo de trastornos de coagulación en pacientes con cirrosis - Elsevier [Internet]. 7 de agosto de 2023 [citado 18 de septiembre de 2024];89(1):144-162. Disponible en: https://www.sciencedirect-com.vpn.ucacue.edu.ec/science/article/pii/S0375090623001106?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8c3025292f327b8f
8. Alvia Párraga A, Linares Giler S. Vista de Accidentes de tránsito, un problema de salud pública: revisión sistemática.Alema [Internet]. Junio 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];6(3):313-332. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/1101/1513>
9. Brill JB, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, et al. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. Shock Augusta Ga [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 18 de septiembre de 2024];56(1S):52-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769424/>

10. Tantry US, Hartmann J, Neal MD, Schöechl H, Bliden KP, Agarwal S, et al. The role of viscoelastic testing in assessing peri-interventional platelet function and coagulation. *Platelets* [Internet]. 19 de mayo de 2022 [citado 18 de septiembre de 2024];33(4):520-30. Disponible en: [https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/09537104.2021.1961709](https://www.tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/09537104.2021.1961709)

11. García D, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants UpToDate [Internet]. 7 agosto 2024 [citado 13 de septiembre de 2024]:1(1);1-44. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Manejo%20del%20sangrado%20en%20pacientes%20que%20reciben%20anticoagulantes%20orales%20directos&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

12. García D, Crowther M. Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants.UpToDate [Internet]. 15 Julio 2024. [citado 13 de septiembre de 2024] :1(1);1-33. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/reversal-of-anticoagulation-in-intracranial-hemorrhage?search=prothrombin%20complex%20concentrate&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

13. Freeman D, Weitz J. Reversal of anticoagulation in intracranial hemorrhage. UpToDate [Internet]. 15 Julio 2024. [citado 13 de septiembre de 2024] :1(1);1-33. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/reversal-of-anticoagulation-in-intracranial-hemorrhage?search=prothrombin%20complex%20concentrate&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

14. Tobian A. Cryoprecipitate and fibrinogen concentrate. UpToDate [Internet]. 5 Agosto 2024. [citado 13 de septiembre de 2024]:1(1);1-17. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/cryoprecipitate-and-fibrinogen-concentrate?search=Cryoprecipitate%20and%20fibrinogen%20concentrate&source=search_result&selectedTitle=1%7E132&usage_type=default&display_rank=1

15. Thomas J, Nuttall G. Intraoperative transfusion and administration of clotting factors - UpToDate [Internet] 17 de septiembre de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024]:1(1);1-39 Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/intraoperative-transfusion-and-administration-of-clotting-factors?search=TROMBOELASTAGRAPHIA&source=search_result&selectedTitle=7%7E68&usage_type=default&display_rank=7#H2405643102

16. Colwell C. Initial management of moderate to severe hemorrhage in the adult trauma patient. UpToDate [Internet]. **23 de abril de 2024**. [citado 13 de septiembre de 2024] :1(1);1-35. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/initial-management-of-moderate-to-severe-hemorrhage-in-the-adult-trauma-patient?search=TROMBOELASTAGRAPHIA&source=search_result&selectedTitle=4%7E68&usage_type=default&display_rank=4

17. Lewis SR, Pritchard MW, Estcourt LJ, Stanworth SJ, Griffin XL. Interventions for reducing red blood cell transfusion in adults undergoing hip fracture surgery: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 [citado 18 de

- septiembre de 2024];2023(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013737.pub2/pdf/full?cookiesEnabled->
18. Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhay N, Leone M, et al. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open | JAMA Network* [Internet]. 25 de abril de 2023 [citado 18 de septiembre de 2024];329(16):1367-75. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2802855>
 19. Yasaka M, Suzuki M, Kushimoto S, Kiyonaga A, Mangione A, Niwa Y, et al. Real-World Safety and Effectiveness of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Japanese Patients Experiencing Major Bleeding: A Post-marketing Surveillance Study. *Cardiol Ther* [Internet]. 1 de marzo de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];13(1):221-32. Disponible en: <https://link-springer-com.vpn.ucacue.edu.ec/article/10.1007/s40119-024-00357-6?fromPaywallRec=false>
 20. Yasaka M, Shimizu F, Niwa Y, Kiyonaga A, Terasaka N. Safety and Effectiveness of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Special Populations with INR Below 2: A Post-Marketing Surveillance Study. *Cardiol Ther* [Internet]. 1 de septiembre de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];13(3):603-14. Disponible en: <https://link-springer-com.vpn.ucacue.edu.ec/article/10.1007/s40119-024-00380-7>
 21. Bonaventure I, Sangqi P, Zhong Y et al. Prothrombin Complex Concentrate vs Conservative Management in ICH Associated With Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Network Open | JAMA Network* [Internet]. 6 de febrero de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024];7(2):e2354916. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2814570#google_vignette
 22. Hayes K, Fernando MC, Jordan V. Concentrado de complejo de protrombina en la cirugía cardíaca para el tratamiento de las hemorragias coagulopáticas. *Cochrane Library*. 21 noviembre 2022 [citado 18 de septiembre de 2024] ;29(5):1-32. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013551.pub2/full/es?highlightAbstract=concentrat%7Cconcentrate%7Cprothrombin%7Cconcentr%7Ccomplex>
 23. Sarode R, Goldstein J, Simonian G et al. Vitamin K Antagonist Reversal for Urgent Surgery Using 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates: A Randomized Clinical Trial | *Surgery | JAMA Network Open | JAMA* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024]. 7(8): 1-14. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2821815>
 24. Smith MM, Schroeder DR, Nelson JA, Mauermann WJ, Welsby IJ, Pochettino A, et al. Prothrombin Complex Concentrate vs Plasma for Post-Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy and Bleeding. *JAMA Surg*[Internet]septiembre de 2022 [citado 18 de septiembre de 2024];157(9):757-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767271/>
 25. Yoonjung Heo, Sung Wook Chang, Seok Won Lee, Dae Sung Ma, Dong Hun Kim - Hemostatic effect of fibrinogen concentrate on traumatic massive hemorrhage: a propensity score matching study: *Trauma Surgery & Acute Care Open* [Internet].Enero 2024 [citado 18 de septiembre de 2024] ;9:e001271. Disponible en: <https://tsaco.bmj.com/content/9/1/e001271.abstract>

26. Keltner NM, Cushing MM, Haas T, Spinella PC. Analyzing and modeling massive transfusion strategies and the role of fibrinogen—How much is the patient actually receiving?. *Transfusion* [Internet] 2024[citado 18 de septiembre de 2024] ;64(S2):S136-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38433522/>
27. Itagaki Y, Hayakawa M, Takahashi Y, Hirano S, Yamakawa K. Emergency administration of fibrinogen concentrate for haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg WJES*[Internet] 30 de marzo de 2023[citado 18 de septiembre de 2024];18(1):27.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36998084/>
28. Miyagi Y, Tada K, Yasuhi I, Tsumura K, Maegawa Y, Tanaka N, et al. A Novel Method for Determining Fibrin/Fibrinogen Degradation Products and Fibrinogen Threshold Criteria via Artificial Intelligence in Massive Hemorrhage during Delivery with Hematuria. *J Clin Med* [Internet]. 21 de marzo de 2024 [citado 18 de septiembre de 2024].;13(6):1826. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/6/1826>
29. Hanna M, Knittel J, Gillihan J. The Use of Whole Blood Transfusion in Trauma. *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 18 de septiembre de 2024];12(2):234-9 Disponible en: <https://link-springer-com.vpn.ucacue.edu.ec/article/10.1007/s40140-021-00514-w>
30. Gianola S, Castellini G, Bif A, Porcu G et al. Reposición de volumen en la reanimación de pacientes con traumatismos y hemorragia aguda: una revisión general. *International Journal of Emergency Medicine* [Internet].Europe PMC.2023 [citado 13 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/38036955>
31. Shang W, Cao Y, Li Y, Ma M, Che H, Xiao P, et al. Effect of early hemostasis strategy on secondary post-traumatic sepsis in trauma hemorrhagic patients. *Injury*. [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 13 de septiembre de 2024];55(2):111205. Disponible en: https://www-sciencedirect-com.vpn.ucacue.edu.ec/science/article/pii/S0020138323009221?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8c3025f3dfda7b8f



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Sara Ñusta Saca Gualán portadora de la cédula de ciudadanía N° **1104326747**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia del fibrinógeno versus complejos de concentrados protrombóticos en el tratamiento de hemorragia aguda en pacientes politraumatizados. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 20 de diciembre de 2024

Sara Ñusta Saca Gualán

C.I. 1104326747