

Desafíos hemorrágicos

Bleeding challenges

Sangrado crítico

Massive bleeding

Fondevila C¹, Marun S²

¹Médico Hematólogo. Clínica Bazterrica y Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador.

²Bioquímico, Especialista en Hemostasia. Encargado del área Hemostasia del Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Privado de Córdoba.

c_fondevila@hotmail.com



SIMPOSIO
SAH - CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 213-223
Septiembre 2016

Palabras clave: Sangrado, coagulopatía dilucional, coagulopatía del trauma, hiperfibrinólisis.

Keywords: Bleeding, dilutional coagulopathy, acute traumatic coagulopathy, hyperfibrinolysis.

Introducción

El sangrado crítico, también llamado masivo o exsanguinante, se podría definir como aquel sangrado en el cual la pérdida es tan rápida o intensa que la resucitación con fluidos y hemocomponentes excede a los mecanismos de compensación. Si bien en la literatura se han utilizado indistintamente los términos *transfusión masiva*, *sangrado masivo* y *sangrado exsanguinante*, el concepto que subyace es ligeramente diferente como se resume en la **Tabla 1**. Los escenarios más frecuentes donde se puede producir un sangrado crítico son el trauma y la cirugía del trauma, la cirugía cardiovascular (rotura de aneurisma de aorta abdominal y de los grandes vasos, trasplante cardíaco), el trasplante hepático y la obstetricia.

Entre el 3 y el 10% de los pacientes con trauma su-

frirá sangrado masivo. La hemorragia será la responsable del 40% de las muertes, ya que la mortalidad de los pacientes con sangrado asciende al 30-60%. La hemorragia será la segunda causa de muerte en la escena del trauma, la primera entre aquéllos que viven lo suficiente como para llegar al hospital y la primera en quirófano.

Considerando que el flujo placentario al término del embarazo excederá los 500 ml/min, y sumando el trauma del parto y las condiciones medioambientales de pobreza, desnutrición y anemia maternas, se entiende por qué la obstetricia es otra situación donde el sangrado exsanguinante es una posibilidad cierta. El sangrado partal es responsable de un tercio de las muertes maternas del mundo pobre.

En todos estos casos, la hemorragia es una causa importante de muerte temprana y prevenible.

Tabla 1. Diferentes definiciones para caracterizar al sangrado grave

<p>Transfusión Masiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 volemia en 24 hs <p>Sangrado Masivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin definición uniforme • “Mucha sangre en poco tiempo” <ul style="list-style-type: none"> • >4 u GRD en 4 horas y todavía sangrando • >10 u GRD en 6 horas • 50 % de la volemia en 3 horas • Sangrado >150 ml/minuto • Sangrado >1.5 ml/kg/minuto > 20 minutos <p>Sangrado Exsanguinante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida inicial > 40% volemia • Pérdida > 50% volemia en 10 minutos • Pérdida > 250 mL/min • Criterios clínicos <ul style="list-style-type: none"> • No respuesta a la resucitación • Pulso débil o ausente (usualmente se corresponde con una TA sistólica < 70 mmHg) • Alteración del sensorio (usualmente se corresponde con una TA sistólica < 60 mmHg) • Índice de shock (FC/TA sistólica) > 0.7
--

Coagulopatía del sangrado crítico

La hemorragia suele ocurrir, inicialmente, desde un sitio vascular o tisular, y a partir de uno o varios vasos responsables. En estos casos de sangrado orgánico o vascular, la hemostasia tiene un papel secundario y el cese del sangrado dependerá de soluciones quirúrgicas o mecánicas. Cuando éstas fracasen o su implementación se demore, la perpetuación del sangrado favorecerá la instalación progresiva de un sangrado coagulopático el cual ya no será solucionable quirúrgicamente. La hemorragia por falla hemostática se caracteriza por la aparición de un sangrado difuso en el lecho quirúrgico, sangrado en sitios donde los tejidos se encuentran “razonablemente aproximados” y más allá de la expectativa del cirujano o por el babeo tisular continuado una vez controlado el sangrado vascular. En ocasiones la coagulopatía puede ser preexistente, congénita o adquirida por anticoagulantes, antiplaquetarios, falla renal o hepática. Sin embargo, lo más frecuente es que la falla hemostática se adquiera a partir de la noxa que motivó el sangrado y por diferentes mecanismos.

Coagulopatía de la resucitación

Es la causa más frecuente de coagulopatía y consecuencia directa del tratamiento del trauma. Las normas de resucitación ATLS (*Advance Trauma Life Support*) priorizan restaurar la volemia y el transporte de oxígeno. De allí la práctica usual de aportar inicialmente cristaloides y glóbulos rojos desplasmatisados (GRDs) postergando la infusión de plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas hasta después de de 4 a 6 u 8 a 12 unidades de GRDs, respectivamente. Esta forma “secuencial” de resucitar resulta en hemodilución. La coagulopatía por dilución justifica *per se* el sangrado luego del reemplazo de más de 1,5 volemias u 80 ml/kg de resucitación, momento en que se alcanza un nivel crítico de factores y de plaquetas.

☀ **La coagulopatía de la resucitación resulta de la presencia simultánea de la dilución junto a la hipotermia y la acidosis, consecuencias ambas de la hipoperfusión.**

Coagulación intravascular diseminada (CID), CID-like o CID con fenotipo hemorrágico

Refleja una pérdida de la homeostasis de la microvasculatura. Se produce en casos de sangrado continuado y como una complicación de la resucitación prolongada. Cuando el sangrado y la resucitación se prolongan, cuando la expansión se demora o cuando el ritmo de la resucitación va desacompañado con el del sangrado se produce la hipoperfusión sostenida de la microvasculatura junto con hipoxia, acidosis e hipotermia, todo lo cual causa daño endotelial, hiperfibrinólisis y sangrado incoercible. Esta forma de CID se instala precozmente en sangrado masivo y es evidente con pruebas viscoelásticas (TEG o ROTEM). Llegado este punto, el sangrado suele ser incoercible a la transfusión de hemocomponentes (“coagulopatía del final”).

Hiperfibrinólisis

Está presente desde el ingreso en trauma grave y en obstetricia. La hiperfibrinólisis fulminante (<30 minutos desde el trauma) es parte constitutiva de la coagulopatía aguda del trauma (CAT) y se asocia con elevadísima mortalidad. En forma tardía (>60 minutos), se hace presente durante la etapa final de una resucitación prolongada y también se asocia con alta mortalidad. Poco evidente en el laboratorio convencional, se detecta precozmente con TEG o ROTEM. Es anticipable clínicamente: hasta 10% de los pacientes con trauma grave y un ISS (*Injury Severity Score*) ≥16 tendrá hiperfibrinólisis al ingreso. La combinación de ISS >25, hipotensión, RIN

≥1,3, temperatura <36°C y pH <7,2 correlacionan con la presencia de hiperfibrinólisis con una sensibilidad de 100%. La resucitación con cristaloides la exacerba, mientras que el uso de PFC la atenúa. Los pacientes con hiperfibrinólisis se mueren más y se mueren sangrando.

Coagulopatía aguda del trauma (CAT)

Hasta 25% de los pacientes con trauma grave presentan, desde el ingreso, descenso del tiempo de protrombina (TP) y de plaquetas; la prolongación del TTPA es menos frecuente. En presencia de CAT, el riesgo de muerte asociado a transfusión masiva (TM) es del 30% (*versus* 5% en trauma con TM y 0,6% en trauma sin TM). La CAT es más prevalente en trauma grave (ISS >15) con daño tisular extenso, hipoperfusión y acidosis o déficit de base (DB) menor a -6 mEq/l. Se produce como consecuencia de hipoperfusión tisular aguda y severa con acidosis. Se asocia a un exceso de formación de trombina y de expresión de trombomodulina y trombomodulina soluble que reflejan el daño endotelial. En presencia de acidosis, la trombina se une preferentemente a trombomodulina, resultando en un exceso de proteína C activada (PCa) que inactiva FV y FVIII, consume PAI-1 y facilita la acción del t-PA liberado por el endotelio dañado. En esta situación, el aporte de plasma o de otros hemocomponentes resulta ineficaz, ya que no contribuye a la formación de fibrina y, en cambio, favorece la formación de más trombina y PCa.

☀ **La CAT se manifiesta dentro de los 30 minutos de producido el trauma, en pacientes con poca resucitación y sin sangrado excesivo. No es dilucional sino que se debe a hipocoagulabilidad e hiperfibrinólisis. La expansión con solución salina agrava la acidosis (hiperclorémica) y empeora la situación.**

☀ **La CAT es poco evidente en el laboratorio de rutina: TP < 70%, RIN ≥ 1,4, plaquetas < 100.000/μl. Los marcadores de hiperfibrinólisis o de activación de la vía trombina-trombomodulina-PC (dímero D, fragmento 1+2, aumento de trombomodulina soluble, descenso de PC) no se reflejan en las pruebas de rutina. Las pruebas viscoelásticas ponen en evidencia la hiperfibrinólisis.**

Tabla 2. Diferencias entre CAT y Coagulopatía de la Resucitación

	CAT	Coagulopatía de la Resucitación
Epidemiología	Hasta 25% de pacientes con trauma grave, con shock y acidosis	25 a 40% de los pacientes con trauma y shock hemorrágico
Aparición	Temprana, paciente mínimamente resucitado	Más o menos tarde durante la resucitación (puede llegar tempranamente en sangrado exsanguinante)

Mecanismo	Sobreexpresión endotelial de TM y EPCR, formación en exceso de PC activada, lisis de FV, consumo de PAI-1, liberación endotelial de t-PA	Dilución, pérdida y consumo de factores y PQ Hipotermia y acidosis Endotelio patía al final
Laboratorio	Mínimo impacto en pruebas convencionales (TP o RIN) Hiperfibrinólisis en TEV	Descenso progresivo de factores y PQ Más evidente en fibrinógeno. TP y APTT más tardíos. Hiperfibrinólisis durante coagulopatía del final
Respuesta a cristaloides	Empeora (más acidosis)	Se agrava la dilución (más evidente si sangrado sanguinante y cuando se mantiene TAS elevada)
Respuesta a hemocomponentes	Poca si se empieza tarde Más formación de PCa No se forma fibrina	Corrección del déficit (siempre que el aporte comience antes del punto crítico) No respuesta si hipotermia, acidosis o endotelio patía
Tratamiento	Uso precoz de antifibrinolíticos	Reposición de PFC (\pm PQ y CRP) antes del punto crítico Tal vez, lugar para fibrinógeno (en vez de PFC) rFVIIa último recurso

El factor tiempo (más tiempo de sangrado = más coagulopatía) y el punto de no-retorno

Todo sangrado prolongado, aún aquél inicialmente orgánico, evoluciona con el tiempo hacia una coagulopatía. Durante la resucitación de un paciente con sangrado sostenido hay un punto de no-retorno. Si el aporte de hemocomponentes comienza después de este punto crítico, ya no se podrá corregir la coagulopatía, ni detener el sangrado. El punto crítico se corresponde con la pérdida de, aproximadamente, una volemia en el caso del fibrinógeno y de dos volemias para plaquetas y factores como el FV. Aparece muy rápidamente si el sangrado es masivo, también con la infusión de grandes volúmenes de cristaloides/coloides/GRDs o cuando se mantiene una presión arterial elevada.

Diagnóstico de laboratorio

En todo paciente sangrando masivamente deberán realizarse las siguientes determinaciones de manera temprana y repetida debido a lo dinámico del proceso:

- Estado ácido-base + ácido láctico + calcio iónico + electrolitos + glucosa
- Hemoglobina + recuento plaquetario
- TP/RIN + TTPA + fibrinógeno
- Pruebas viscoelásticas (ROTEM o TEG) deberían incluirse en caso de contar con el método y con experiencia en la interpretación de resultados

Déficit de base y ácido láctico. Son utilizados como marcadores de shock, siendo a la vez, factores pronóstico de transfusión masiva y muerte. Ayudan en el monitoreo de la reanimación. Los dos parámetros no correlacionan estrictamente en pacientes gravemente heridos; por lo tanto, se recomienda la medición independiente de ambos.

Calcio. Es imprescindible para sostener una buena hemostasia. La hipocalcemia es frecuente en el contexto de transfusión masiva y puede perpetuar o agravar el sangrado.

TP y TTPA. Estas pruebas globales clásicas, son poco representativas del modelo celular de la coagulación; sólo reflejan el 4% inicial de toda la trombina generada para la formación del coágulo. No reflejan las alteraciones provocadas “en el paciente real” por la hipotermia, la acidosis o la hipocalcemia. El TTPA suele verse afectado por las elevaciones del FVIII que son habituales tanto en trauma como en obstetricia. En resumen, no son infrecuentes valores de TP/TTPA hemostáticos o aún normales, incluso cuando la hemostasia real está alterada. TP y TTPA sólo se alteran de manera significativa cuando la coagulopatía se encuentra avanzada: el valor predictivo positivo (VPP) de un RIN o un TTPA $\geq 1,5$ es de 90% y 100%, respectivamente para deficiencia significativa ($\approx 20\%$) de un factor sensible. También es baja la sensibilidad para detectar CAT. Finalmente, el tiempo de procesamiento (usualmente 30-45 minutos) hace que estas pruebas resulten poco útiles

para la toma de decisiones durante la fase aguda, con inestabilidad hemodinámica y sangrado activo. Una vez controlado el sangrado y alcanzada la estabilidad hemodinámica, valores de TP/TTPA > 1,5 son indicativos de la necesidad de PFC.

Fibrinógeno y recuento de plaquetas. Estas mediciones tienen especial importancia debido a que estos componentes determinan la firmeza del coágulo. En particular, el fibrinógeno es el factor que primero desciende como consecuencia de la reposición sanguínea masiva. El método usado para medir fibrinógeno debe ser el método coagulométrico de Clauss, siempre referido a la curva de calibración local. Los coagulómetros ópticos pueden sobreestimar significativamente la medida de las concentraciones de fibrinógeno en pacientes que han sido reanimados masivamente con coloides. Estudios recientes en cirugía cardiovascular y en sangrado traumático u obstétrico mostraron que valores por debajo de 200 mg/dl se acompañaron de sangrado, en especial cuando coexistía plaquetopenia. Durante el sangrado activo, se requieren al menos 100000 plaquetas/ μ l para sostener un coágulo firme.

Pruebas viscoelásticas. Ambos equipos, TEG y ROTEM utilizan sangre entera y brindan resultados rápidamente (a partir de los 10 minutos), incluyen-

do información sobre la participación de los factores de coagulación, el fibrinógeno, las plaquetas y la fibrinolisis en la formación, firmeza y estabilidad del coágulo. Estas características justifican su uso creciente en el manejo del sangrado. Un resultado normal obliga a reconsiderar una causa orgánica de sangrado. Las pruebas viscoelásticas no dan información sobre la participación del endotelio, del factor von Willebrand o la presencia de antiagregantes (excepto los anti-GPIIb/IIIa).

Los diferentes equipos (TEG o ROTEM) usan principios de medición similares pero no son equivalentes entre sí debido a diferencias en el equipamiento, reactivos utilizados, parámetros a medir y algoritmos de interpretación. Estos algoritmos, al facilitar la identificación rápida de la falla hemostática, permiten una reposición dirigida, utilizando hemocomponentes o hemoderivados específicos.

Tratamiento

Valoración inicial del *shock* hemorrágico

El *shock* es la reducción crítica de la perfusión tisular, que resulta en un desequilibrio entre aporte/demanda de oxígeno. En sangrado masivo, el *shock* hemorrágico es frecuente. Las prioridades de su tratamiento se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pautas generales del tratamiento ante un sangrado crítico

- Reconocer la hipoperfusión
- Comenzar la resucitación con fluidos. Evitar /revertir hipotermia y acidosis
- Controlar sitio de sangrado
 - Sangrado visible
 - Compresible (controlable)
 - No compresible: comenzar hemocomponentes y llamar a cirugía/hemodinamia
 - Sangrado no visible: buscarlo (Rx/ECO-FAST/TAC), comenzar hemocomponentes y llamar a cirugía
- Restaurar transporte de O₂
- Valorar el grado de depleción circulatoria
 - Respuesta a expansión inicial transitoria, mínima o nula
 - Intuición clínica, ISS, Shock Index, DB, puntajes de TM
- Identificar la presencia/causa de coagulopatía
- Administración precoz de ácido tranexámico
- Decidir si corresponde resucitación con control de daño hemostático (uso precoz/intensivo de PFC)

1. **Reconocer la presencia de signos clínicos precoces de hipoperfusión tisular:** Presión del pulso, trastornos del sensorio, frialdad acral, palidez, sudoración fría, taquicardia. Indican presencia de *shock* hipovolémico y pérdida de la volemia > 30%. La caída de la TA sistólica < 90 mmHg o la taquicardia > 120/min son indicadores tardíos.
2. **Comenzar la resucitación con fluidos, evitando que se instalen la acidosis y la hipotermia.** Es importante observar la respuesta hemodinámica luego a la expansión inicial, a fin de inferir la gravedad de la lesión. Una respuesta transitoria implica sangrado continuado. Una respuesta mínima o nula (el paciente no sale del *shock*), implica sangrado exsanguinante y es una emergencia médico-quirúrgica. En ambos casos, se deberá comenzar de inmediato el soporte hemostático y proceder a la búsqueda/control rápido del sitio de sangrado incluyendo la cirugía precoz.
3. **Controlar el sitio de sangrado.** En hemorragia controlable hay que aplicar maniobras compresivas (incluyendo torniquetes). En sangrado no compresible se procede a cirugía precoz (incluyendo, en casos con elevado riesgo de muerte, cirugía con control de daño a fin de minimizar el tiempo/trauma operatorio). En hemorragia no controlable, y mientras se persigue una resolución quirúrgica, es preferible limitar la expansión (resucitación hipotensiva). Cuando el sitio de sangrado no sea evidente (fracturas no expuestas, pleura, abdomen, retroperitoneo) buscarlos mediante: Rx, ecografía FAST (*Focus Assessment with Sonography in Trauma*), TAC y/o proceder de inmediato a cirugía.
4. **Restaurar el transporte de oxígeno (transfusión de GRDs).** Mantener una hemoglobina > 7 g/dL. Reponer GRDs a partir de 1,5-2 litros de resucitación.
5. **Valorar el grado de depleción circulatoria. Identificar al paciente con posibilidad de necesitar TM.** La clasificación ATLS estima el grado de hipovolemia mediante una combinación de frecuencia cardíaca, TA sistólica y GCS (*Glasgow Coma Scale*). TAS y FC son poco sensibles en sangrado agudo. Como subrogantes de la magnitud del sangrado se han utilizado: ISS >15, índice

de *shock* ≥ 1 o DB por debajo de -6 (y en especial por debajo de -10). Ciertas consideraciones anatómicas (trauma penetrante, sitio/severidad, presencia de fracturas) o la presencia de hiperfibrinólisis temprana anticipan que el sangrado será masivo. Hay publicados varios *puntajes*: un puntaje ABC ≥ 2 o un puntaje TASH ≥ 18 tienen un VPP >50% de la necesidad de TM y pueden utilizarse como indicativos de la necesidad de aplicar protocolos de resucitación con control de daño hemostático (RCDH).

- ☀ **La importancia de identificar rápidamente un sangrado masivo, se debe a que la mortalidad con resucitación convencional es del 30-60%.**
 - ☀ **En cambio, la mortalidad se reduce significativamente tras la implementación de técnicas de resucitación proactivas (RCDH).**
 - ☀ **En sangrado masivo o exsanguinante la experiencia e intuición clínica, así como una respuesta transitoria o nula a la resucitación inicial, resultarán más útiles y precoces que la cuantificación del sangrado.**
6. **Identificar que el sangrado es de causa coagulopática así como la causa de la coagulopatía.** Semiología del sangrado (en napa, en superficies serosas, sitios no traumáticos/no quirúrgicos, por venopunturas), presencia de isquemia de la microvasculatura). Historia previa de sangrado, alteraciones de la coagulación o consumo de fármacos. El laboratorio tradicional tiene limitaciones para identificar tempranamente los cambios en la hemostasia que identifican a cada coagulopatía. Las pruebas viscoelásticas identifican más rápidamente el mecanismo de falla hemostática, en especial, la presencia de alteraciones funcionales atribuibles a fibrinógeno, plaquetas e hiperfibrinólisis. Los dispositivos *point of care* (POC) que utilizan sangre entera y permiten medir el TP, proveen información “al costado de la cama” y podrían ser de ayuda, una vez validados, para guiar la reposición.

Resucitación convencional (normas ATLS): normotensiva y secuencial

Los pasos habituales comienzan con restaurar la volemia (expansión con soluciones), luego detener el sangrado y mejorar el transporte de O₂ (transfundir

GRDs) para, finalmente, corregir la coagulopatía (la cual era considerada como un precio a pagar) secundaria a la iatrogenia de la resucitación. Este concepto, tal vez justificado durante la época en la que se resucitaba con sangre entera o GRDs+Plasma, resultó muy perjudicial a partir de la implementación de la terapia con hemocomponentes: al infundirse sólo soluciones y GRDs, la coagulopatía dilucional llega antes de lo que la experiencia tradicional enseñaba. El uso de algún soporte hemostático, así como el tipo y el momento de iniciarlo, dependerán del perfil de laboratorio. Las diferentes publicaciones toman como umbrales para gatillar la reposición en un paciente con sangrado un TP o TTPA >1,5 o un fibrinógeno <100 mg/dl o plaquetas <50000/μl. Sin embargo, estos valores fueron extrapolados del concepto de “nivel hemostático para casos de déficit único, medido a 37°C”. Hoy sabemos que dichos “valores hemostáticos” no se corresponden con los que se necesitan durante un sangrado masivo, con el descenso simultáneo de varios procoagulantes más hipotermia y acidosis. Durante una hemorragia rápidamente exsanguinante se produce una deficiencia “funcional”. En esta situación, los niveles subnormales, aunque suficientes según el criterio convencional, no alcanzan a formar en tiempo y forma un coágulo estable. Los coágulos friables serán más fácilmente lisados perpetuando el sangrado. En estas condiciones, y mientras el laboratorio convencional muestra “valores suficientes”, las pruebas viscoelásticas pondrán en evidencia la presencia de coágulos de menor resistencia y/o de hiperfibrinólisis. El fibrinógeno, y en menor medida las plaquetas y el factor XIII, son los factores limitantes. La hipotermia reduce la velocidad de síntesis del fibrinógeno y la acidosis promueve la fibrinólisis. Se ha demostrado que fibrinógeno <200 mg/dl y plaquetas <100.000/μl predicen sangrado y mortalidad en trauma, trauma craneal, cirugía cardiovascular, cirugía de aneurisma aorta abdominal roto y obstetricia. En consensos recientes se han modificado los umbrales para la reposición de fibrinógeno y de plaquetas. También se han formulado sugerencias para incorporar las pruebas viscoelásticas para la toma de decisiones.

Resucitación hipotensiva. Resucitación con control del daño hemostático resucitativo

La resucitación convencional o secuencial suele ser

suficiente para el “paciente promedio”, con sangrado controlable y sin descompensación hemodinámica. Sin embargo, cuando se aplicó a pacientes con sangrado masivo o exsanguinante, la mortalidad llegó hasta el 60%. Se ha observado que la mayoría de los pacientes que se exsanguinaron dentro de las 24 hs de su ingreso, habían recibido cantidades insuficientes de PFC y de plaquetas. La resucitación convencional resulta particularmente ineficaz en trauma con *shock*, acidosis o CAT. Esto se ve en aproximadamente 30% de los casos de trauma de guerra y 5% de casos de trauma civil. El sangrado obstétrico y la cirugía cardiovascular (rotura de aneurisma de aorta abdominal) así como el trasplante cardíaco y hepático son otros posibles escenarios de sangrado masivo.

☀ **En determinadas circunstancias, la resucitación convencional puede agravar la coagulopatía, en vez de mejorarla, produciendo un daño hemostático.**

Este agravamiento es consecuencia, entre otras, de la expansión en condiciones normotensivas con grandes volúmenes de solución salina que promueven el despegamiento de los coágulos incipientes y diluyen marcadamente la concentración de factores y plaquetas. De tal manera, se llega tempranamente al punto de no-retorno. La solución salina agrava la acidosis, promueve la fibrinólisis y causa disfunción de la célula endotelial (inflamación, hiperpermeabilidad y apoptosis).

Se han diseñado protocolos de resucitación con control del daño hemostático (RCDH) para aplicar en pacientes con trauma grave y riesgo de TM (Tabla 4). Consisten en el uso temprano de ácido tranexámico (1 g en bolo al inicio de la resucitación), así como la administración precoz de PFC ± plaquetas y crioprecipitados, durante la resucitación inicial y en relación aproximadamente 1:1 con GRDs. El uso de PFC reduce la disfunción endotelial y la hiperfibrinólisis que acompañan al *shock* hemorrágico y al sangrado masivo. La reciente guía europea de manejo del sangrado en trauma, recomienda para el sangrado masivo el uso precoz de PFC a 15 ml/kg. En cambio, es discutible el beneficio de administrar tempranamente plaquetas y crioprecipitados, considerando que las plaquetas caen a un nivel crítico tardíamente y que cada unidad de PFC aporta aproximadamente 400 mg de fibrinógeno. Muchos pro-

tocolos de resucitación hemostática comienzan sólo con PFC+GRDs postergando la infusión de plaquetas y crioprecipitados para el caso de sangrado sostenido luego de al menos 12 unidades de GRDs.

Tabla 4. Resucitación con control de daño y sus diferencias con la Resucitación convencional

Intervención	Manejo de la Hemorragia Masiva	
	Guía ATLS	Actual (RCDH)
Expansión inicial	+ de 2 L (cristaloides+coloides) Mantener TAS >90-110	Bolo con 250 ml de cristaloides frente a la ausencia de pulso radial Hipotensión permisiva TAS 80-90 (excepto en trauma craneal)
Acido Tranexámico	No rutinario	1 g en 10 min dentro en primeras 3 hs 1 g infusión continua en 8 hs siguientes
Glóbulos Rojos	Luego de 1.5-2 L de expansión Mantener Hb >7 g/dl	4u inicialmente . Luego, "packs" junto con altas dosis de PFC
PFC	TP o TTPK > 1.5 En ausencia de lab, si sangrado sostenido luego de 4-6 u GRD o hemorragia > 1 volemia y aún sangrando 100 ml/min	Al menos 1:2 con GRD Empírico, sin esperar laboratorio Luego, guiada por LAB Posible rol TEG/ROTEM p/ reposición guiada Mantener TP o TTPK <1.5
Plaquetas	PQ <50000/μl En ausencia de lab, si sangrado difuso o si sangrado sostenido luego de 12 u GRD	Empírico: sangrado sostenido luego de PFC+GRD Luego, reposición adicional guiada por laboratorio Mantener > 100000/μl
Crioprecipitados	FIBR <100 mg/dl	Empírico: sangrado sostenido luego de PFC+GRD o PFC+GRD+PQ Posible rol para uso desde el inicio Posible rol TEG/ROTEM p/ identificar tempranamente defecto cuantitativo o funcional de fibrinógeno Luego, reposición adicional guiada por laboratorio (Clauss) Mantener fibrinógeno 150-200 mg/dl
rFVIIa	Sangrado incoercible	Sangrado incoercible (luego de optimizar pH, fibrinógeno y plaquetas) Coagulopatía hipotérmica

Otras medidas de soporte hemostático

Acido tranexámico

El estudio CRASH-2 demostró que el uso de ácido tranexámico en pacientes con trauma y signos de sangrado significativo (TAS < 90 mmHg y/o FC > 110 por minuto) o considerados con riesgo de hemorragia significativa, redujo la mortalidad y la mor-

talidad por sangrado. El beneficio fue mayor en los tratados antes de 1 hora de producido el trauma y aún evidente hasta las 3 horas del mismo. En aquellos tratados luego de 3 horas, la mortalidad fue mayor. Todas las guías actuales recomiendan el uso precoz

de tranexámico (1 g en 10 minutos, seguido de 1 g por goteo en 8 hs) en trauma con sangrado mayor o riesgo de sangrado mayor. Carecemos de información respecto de otros fármacos con acción antifibrinolítica (épsilon aminocaproico o aprotinina).

Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

Los consensos recientes limitan el uso del rFVIIa. Se lo considera como último recurso en presencia de coagulopatía del final, coagulopatía hipotérmica o sangrado refractario al uso de otras medidas hemostáticas convencionales (cirugía, radiología intervencionista y transfusión de hemocomponentes). En obstetricia debería considerarse como último recurso para evitar la histerectomía. Un Consenso Argentino sugirió el uso de rFVIIa en trauma (especialmente contuso) con sangrado masivo, sin respuesta al tratamiento convencional, sin vaso identificable o con sangrado coagulopático o laboratorio de CID. También en hemorragia posparto, como forma de evitar la histerectomía o ante sangrado persistente post histerectomía. La dosis sugerida es de 90-120 mg/kg y, de persistir la hemorragia, una segunda dosis a los 30 min. Previamente, corregir la acidosis (buscar pH > 7.2) y asegurar un mordiente adecuado (TP o TTPA <1.8, fibrinógeno > 60 mg/dl, plaquetas > 20000/ μ l). Un trabajo aleatorizado en sangrado posparto severo refractario a uterotónicos, mostró que el uso de rFVIIa redujo en un tercio la necesidad de segundos tratamientos a costa de un 5% de eventos tromboticos. En pacientes añosos o con factores de riesgo cardiovascular o portadores de dispositivos endovasculares pueden producirse eventos tromboticos.

Concentrado de complejo protrombina (CCP)

Contiene los factores K-dependientes II, VII, IX y X así como PC y PS. No contiene antitrombina. Los CCP (20-30 u/kg) se utilizan en trauma con coagulopatía dilucional durante la resucitación guiada por ROTEM y en lugar del PFC. También en la reversión del efecto dicumarínico. Fuera de estas dos situaciones, su uso es controvertido. Por ejemplo en trauma experimental, dosis >50 U/kg se asociaron a tromboembolismo y CID.

☼ **Los CCP resultan más eficaces y deberían preferirse al PFC como tratamiento del sangrado asociado a exceso de dicumarínicos (1B)**

Concentrado de fibrinógeno

Su principal ventaja sobre el PFC y el crioprecipita-

do es el poco volumen y la seguridad biológica. Se lo ha empleado en dosis de 25-50 mg/kg en lugar del PFC en trauma con TM o coagulopatía por dilución; en especial asociado al uso de HES (hidroxietilalmidones) como expansor. También ha sido utilizado en protocolos de terapia dirigida por ROTEM/TEG, ante valores de fibrinógeno menores de 1,5-2 g/L o evidencia de defecto funcional. Algunos protocolos que aplican el concepto de resucitación con control del daño hemostático (RCDH) administran 2 g de concentrado de fibrinógeno en forma temprana, como primer soporte hemostático y en lugar de PFC y sólo utilizan plasma y plaquetas en caso de persistencia de sangrado. Esta estrategia no tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes necesitará reposición de volumen para lo cual deberá, de todos modos, recurrirse al PFC. Por el momento, la evidencia de que la administración de fibrinógeno sea beneficiosa y mejore la evolución del trauma es escasa. En trauma militar, un estudio retrospectivo encontró que una relación > 0.2 g de fibrinógeno por unidad de GRD mejoró la sobrevida (esto es equivalente a administrar 10 u de crioprecipitado por cada 10 u de GRD). El uso empírico de una dosis de 2 g de concentrado de fibrinógeno en hemorragia posparto severa no demostró reducción del requerimiento transfusional en un trabajo aleatorizado reciente en el que la media de concentración de fibrinógeno fue de 450 mg/dl.

Carecemos de estudios que comparen la eficacia y el riesgo tromboembólico del concentrado de fibrinógeno *versus* otras fuentes de fibrinógeno como el crioprecipitado.

☼ **La Guía Europea recomienda administrar fibrinógeno (concentrados o crioprecipitados) ante evidencia de una deficiencia funcional o absoluta <1.5-2 g/l (1C).**

Concentrado de FXIII

Siguiendo la expansión con coloides, se verifica una caída del FXIII cercana al 60%. En el paciente sangrando activamente, esta menor disponibilidad relativa se traduce en la formación de coágulos friables (baja MCF por ROTEM), a pesar de que posea un nivel de fibrinógeno suficiente. La evidencia actual para el uso de concentrados de FXIII es poca y se limita a casos de trauma con sangrado sostenido y actividad de FXIII <60% o cuando se verifica un coágulo friable a pesar de valores de fibrinógeno y

plaquetas suficientes. La dosis recomendada es de 30 UI/kg.

Conclusiones

- ☀ **El sangrado crítico es una causa importante de muerte en trauma y obstetricia.**
- ☀ **En relación al tratamiento, las decisiones deben ser rápidas y el juicio clínico será insustituible, en especial para identificar rápidamente al 10% de los sujetos que necesitará TM.** Estos casos, todos con lesiones muy severas, presentan una mortalidad que puede llegar al 70% y son los más expuestos a morir desangrados en las primeras 6 horas.
- ☀ **El laboratorio convencional es lento y refleja poco/tarde la situación *in vivo*.**
- ☀ **En la mayoría de los sangrados, la coagulopatía será secundaria a la resucitación,** resultando de la combinación de dilución, consumo, hipotermia y acidosis.
- ☀ **La resucitación convencional pospone la transfusión de hemocomponentes hasta disponer de los resultados del laboratorio pero se ha mostrado ineficaz en sangrado grave:** conlleva una hemodilución inadvertida lo que favorece la instalación de un círculo vicioso, el mantenimiento de la hemorragia y una muy alta mortalidad. La terapia de reemplazo debe llegar en cantidad y tiempo adecuados: pasada la ventana de oportunidad, es muy difícil detener el sangrado a pesar del uso agresivo de más hemocomponentes.
- ☀ **Una minoría de pacientes severamente traumatizados, hipoperfundidos y acidóticos, presenta CAT antes de la resucitación, consecuencia de hipocoagulabilidad e hiperfibrinólisis.** Estos pacientes pueden beneficiarse con el uso de antifibrinolíticos dentro de las primeras 3 horas.
- ☀ **En sangrado grave, la RCDH mediante el uso de PFC en relación >0.7 con GRDs ha logrado una reducción significativa de la mortalidad.** La transfusión de plaquetas y de crioprecipitados deberá considerarse cuando el sangrado continúe luego de PFC+GRDs.
- ☀ **Los beneficios de la resucitación proactiva (RCDH) se limitan a la población destinada a sangrar masivamente (más de 6-8 u GRD).** De-

berá anticiparse la necesidad de TM con el uso de distintas herramientas, entre las cuales el examen y la intuición clínica son principales, a fin de optimizar el uso de los recursos del banco de sangre.

- ☀ **Evidencia reciente favorece el tratamiento dirigido con concentrados específicos en lugar de PFC, a partir de información brindada por TEG o ROTEM.** El costo más elevado de estos concentrados exige disponer de estudios que comparen sus beneficios y riesgos antes de recomendar su uso por sobre PFC o crioprecipitados.
- ☀ **Todo este esfuerzo será fútil si no se logra tempranamente el control del sitio de sangrado.**

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. Fondevila declara haber recibido honorarios de parte de NovoNordisk y CSL Behring por conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

El Dr. Marun declara que actúa como asesor técnico del representante de la firma Rotem en Argentina.

Bibliografía

1. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J. Trauma.* 2006; 60 (Suppl 6), S91-S 96.
2. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J. Trauma.* 2007; 62 (1), 112-19.
3. Hess JR, Dutton RB, Holcomb JB, Scalea TM. Giving plasma at a 1:1 ratio with red cells in resuscitation: who might benefit? *Transfusion.* 2008; 48 (8), 1763-65.
4. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J. Trauma.* 2008; 64 (5), 1211-17.
5. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22 (2), 267 -74.
6. The CRASH-2 Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2010; 376 (9734), 23-32.

7. Howard BM, Daley AT, Cohen MJ. Prohemostatic interventions in trauma: resuscitation-associated coagulopathy, acute traumatic coagulopathy, hemostatic resuscitation, and other hemostatic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38 (3), 250-58.
8. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30 (6), 270-382.
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2013; 17 (2), R76.
10. Hunt BJ, Allard S, Keeling D et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol* 2015; 170 (6), 788-803.
11. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia* 2015; 70 (Suppl 1), 96-101.
12. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-lines therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (4), 520-529.
13. Wikkelso AJ, Edwards HM, Afshari A et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015; 114 (4), 623-633.