

Concentrado de fibrinógeno: una opción en el manejo de la hemorragia aguda

Dr. Ángel Augusto Pérez-Calatayud,* Dr. Eduardo Daniel Anica-Malagón,**
Dra. Berenice Zavala-Barrios,*** Dra. Gabriela González-Hernández,+ Dr. Raúl Carrillo-Esper++

* Coordinador de la Terapia Intensiva Obstétrica Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga»
Coordinador del Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

** Anestesiología, Medicina en el Enfermo en Estado Crítico, Diplomado de Medicina Crítica
en Obstetricia Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

*** Ginecología y Obstetricia, Medicina Materno Fetal, Diplomado en Medicina Crítica
en Obstetricia Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

+ Residente de Tercer año de Medicina de Urgencias Hospital General «Enrique Cabrera».

++ Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, Jefe de Terapia Hospital General de México
«Dr. Eduardo Liceaga», Fundador Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia crítica y el desarrollo de coagulopatía se asocian a un incremento de la morbilidad y mortalidad⁽¹⁻⁴⁾. El control de la hemorragia y manejo de la coagulopatía son piedra angular del manejo transfusional de estos pacientes; sin embargo, el uso de hemoderivados alogénicos se encuentra asociado a complicaciones⁽⁴⁻⁷⁾. La transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado son utilizados para el remplazo de los componentes humorales y celulares de la coagulación. Aunado a las complicaciones derivadas del estado de choque en el que se encuentra un paciente con hemorragia masiva los protocolos de transfusión masiva, a pesar de salvar la vida del enfermo no están libres de complicaciones y están asociados incluso a incremento del riesgo de muerte, aumento de días de estancia hospitalaria, aumento en el número de complicaciones asociadas a la falla multiorgánica y un aumento en los costos de atención⁽⁸⁻¹¹⁾. Por otra parte grandes cantidades de plasma han sido asociadas con complicaciones transfusionales infecciosas y no infecciosas, las cuales impactan la sobrevivencia del paciente de manera negativa⁽¹¹⁻¹³⁾.

El concentrado de fibrinógeno está indicado para la corrección de la hipofibrinogenemia con el objetivo de controlar la coagulopatía, el sangrado y disminuir los requerimientos transfusionales.

El equilibrio hemostático

La hemostasia fisiológica está exquisitamente controlada por el equilibrio entre los mecanismos que promueven la coagulación y la fibrinólisis. En respuesta a una agresión, la coagulación se inicia a través de la vía extrínseca, con exposición de factor tisular (FT) en el endotelio lesionado, lo que favorece la generación de trombina. La vía intrínseca se activará posteriormente para favorecer la generación de grandes cantidades de trombina, enzima que cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. Además, la trombina induce la agregación plaquetaria y la estabilización del coágulo, necesarias para la formación de un tapón hemostático en los lugares de lesión vascular^(2,3).

El organismo dispone de varios sistemas para controlar de forma fisiológica la formación excesiva de trombina: antitrombina, proteínas C y S, trombomodulina e inhibidor de la vía del FT. La integridad de estos sistemas será clave para neutralizar la generación de trombina y de otras proteínas activadas como resultado de la puesta en marcha del mecanismo de coagulación. De esta forma, la trombina generada será rápidamente neutralizada por la antitrombina, mientras que la trombina circulante se unirá a la trombomodulina activando el sistema de la proteína C, encargada de la degradación de los factores V y VIII de la coagulación⁽⁴⁾.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

La fibrinólisis es otro mecanismo importante para la integridad del equilibrio hemostático. Una vez formado el coágulo de fibrina, el endotelio vascular libera el activador tisular del plasminógeno, que inicia la fibrinólisis, con la consiguiente generación de plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación producto de degradación del fibrinógeno (PDF) y dímero D⁽⁵⁾. En condiciones fisiológicas, la plasmina permanece localizada en las proximidades del coágulo por acción de inhibidores de la plasmina (alfa-2-antiplasmina) y del activador tisular del plasminógeno⁽⁶⁾. La alfa-2-antiplasmina neutraliza el exceso de plasmina que escapa a la circulación, mientras el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAT-1) liberado por el endotelio bloquea la activación del plasminógeno. Cualquier alteración congénita o adquirida de estos componentes evitará un control efectivo de la generación de fibrina.

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble en plasma con un peso molecular de 340 kilo-daltons; la estructura de fibrinógeno consiste de dos subunidades idénticas compuestas de tres pares de cadenas de polipéptidos no idénticas (α_2 , β_2 , γ_2). El fibrinógeno (factor de la coagulación I) juega un papel central en la homeostasia normal por actuar como un sustrato endógeno para la formación de fibrina y desempeña un papel fundamental en la inducción de la formación del coágulo^(14,15); el fibrinógeno promueve la agregación plaquetaria por unión a los receptores glucoproteína IIb/IIIa. Las plaquetas se unen con las cadenas de fibrina dando soporte a esta cadena para la formación del coágulo.

Esta contribución del fibrinógeno a la homeostasia primaria y secundaria lo ha llevado a considerarse como un agente homeostático universal⁽¹⁶⁾. El fibrinógeno es producido por el hígado a un rango de 2 a 5 gramos por día, y el promedio de concentración plasmática es de 2.0 a 4.5 gramos/litro⁽¹⁴⁾. En pacientes con hipofibrinogenemia congénita o deficiencia de fibrinógeno, el nivel crítico de fibrinógeno estimado se encuentra por debajo de 1 gramo/litro^(17,18).

La deficiencia de fibrinógeno secundaria se desarrolla en etapas tempranas del manejo del choque hemorrágico, por hemodilución y consumo ocasionados por el reemplazo con concentrados eritrocitarios (los cuales no aportan factores de coagulación) y por el manejo agresivo de fluidos intravenosos, la presencia de acidosis metabólica e hipotermia⁽¹⁹⁾. Actualmente se sabe que la infusión de coloides (gelatinas, almidones) parecen tener un efecto negativo en la coagulación, incluso más allá del efecto de dilución⁽²⁰⁾. La hemorragia y un bajo nivel de fibrinógeno están asociados con el incremento en la morbilidad y mortalidad en diferentes escenarios clínicos⁽²¹⁾.

Actualmente existen tres opciones para suplir el fibrinógeno en hemorragia: crioprecipitados, plasma fresco congelado

y concentrado de fibrinógeno⁽²²⁾. El plasma fresco congelado contiene 2.0 a 4.5 gramos/litro de fibrinógeno, y los crioprecipitados contienen de 15 a 17 gramos por litros⁽²³⁾. La sustitución de fibrinógeno es históricamente y ampliamente recomendado a niveles de 1 gramo/litro primariamente con base en estudios *in vitro*^(15,24).

Los crioprecipitados han sido retirados de muchos países europeos en respuesta a la importante preocupación de la seguridad; pero están disponibles en USA y Reino Unido⁽²²⁾. Los crioprecipitados están elaborados de descongelamiento controlado de plasmas congelados y contiene factores de coagulación completos, incluyendo altas concentraciones de fibrinógeno así como Factor VIII, XIII y Von Willebrand; los crioprecipitados necesitan ser descongelados antes de su uso, y esto lleva al mismo potencial de riesgo de transmisión de patógenos que el plasma fresco congelado^(25,26).

El plasma fresco congelado es el tratamiento de primera línea en el estándar de cuidado de salud en muchos países para el reemplazo de factores de coagulación durante el sangrado masivo en escenarios clínicos tales como cirugía y trauma⁽²⁷⁾.

Es importante señalar, que el uso de plasma fresco congelado ha sido asociado con el incremento de la mortalidad comparado con la solución salina y en pacientes que desarrollaron lesión pulmonar aguda⁽²⁸⁾.

El concentrado de fibrinógeno ofrece una atractiva alternativa para productos sanguíneos alogénicos, por la purificación e inactivación viral durante su fabricación parece minimizar de manera importante el riesgo asociado con el uso de productos sanguíneos. Este también permite una rápida administración de una cantidad estandarizada de fibrinógeno sin causar hemodilución o sobrecarga de volumen. Recientemente el uso de concentrado de fibrinógeno ha sido sometido a críticas debido a la ausencia de estudios clínicos que demuestren su eficacia y su seguridad⁽²⁹⁾.

El concentrado de fibrinógeno es un concentrado pasteurizado hecho de plasma humano; está disponible en un vial simple que contiene de 900 a 1,300 miligramos de fibrinógeno liofilizado concentrado en polvo para su reconstitución⁽²⁰⁾. Durante los pasados 10 años, su uso ha tenido un incremento dramático para el tratamiento de hipofibrinogenemia adquirida. La sustitución de fibrinógeno se recomienda ser guiada basada en un método cuantitativo apoyándose en uniones inmunológicas de antígeno-fibrinógeno (la prueba de Clauss), o aplicación de viscoelástico hemostático tal como tromboelastografía o tromboelastometría rotacional⁽³⁰⁾.

USO DE FIBRINÓGENO EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

A pesar de que más estudios prospectivos del uso de concentrado de fibrinógeno son claramente necesarios, éste ha sido

autorizado desde 1963 (en Brasil, seguido por otros países) y actualmente es considerado como el estándar de cuidado para la suplementación de fibrinógeno en países como Australia, Alemania, y Suiza.

Trauma

Los niveles de fibrinógeno se encuentran disminuidos en los pacientes con trauma al momento de la admisión y están asociados a un mal pronóstico⁽³¹⁾. La repleción del fibrinógeno se usa como tratamiento hemostático de la coagulopatía inducida por trauma, en especial con el uso de concentrados^(32,33). Sin embargo, los pacientes con choque hipovolémico son resucitados con plasma siguiendo un protocolo de transfusión masiva. La terapia adicional incluye la medición de los niveles de fibrinógeno y la repleción específica como parte de la terapia multimodal subsecuente que incluye el uso de antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ϵ -aminocaproico), la corrección quirúrgica y otras terapias. El concentrado de fibrinógeno y algunos otros concentrados de factores se están estudiando y reportando en algoritmos de manejo quirúrgicos y de trauma para control de la hemorragia. El manejo de la coagulación dirigida por metas con el uso del concentrado de fibrinógeno y concentrado de complejo protrombínico (CCP) ha mejorado la supervivencia de los pacientes con trauma comparado con el valor predictivo del puntaje de severidad por trauma en un estudio retrospectivo⁽³⁴⁾. Otro estudio retrospectivo de 601 pacientes que recibieron plasma fresco congelado sin ningún concentrado de factores, necesitaron un mayor número de transfusiones de concentrados eritrocitarios o de aféresis plaquetarias en comparación a 80 pacientes de trauma que recibieron concentrado de fibrinógeno y/o CCP.⁽³⁵⁾ Un estudio prospectivo de 144 pacientes con trauma grave también reportó con el uso de concentrado de factores la corrección de la coagulopatía y una menor tasa de transfusiones y un menor desarrollo de falla multiorgánica⁽³⁵⁾. Sin embargo, la mortalidad no se redujo con el uso de concentrado de fibrinógeno en un estudio retrospectivo de 294 pacientes⁽³⁶⁾.

Las Guías Europeas para el manejo de la hemorragia en pacientes de trauma con niveles plasmáticos de fibrinógeno de 1.5 a 2.0 g/L recomiendan el uso de concentrado de fibrinógeno a una dosis de 3 a 4 gramos con dosis adicionales de acuerdo con resultados de pruebas de coagulación⁽³⁷⁾.

Cirugía cardiovascular

Los pacientes con cirugía cardiovascular presentan hemorragia por diferentes defectos en la coagulación asociados al *bypass* cardiopulmonar, lesión endotelial y cambios dilucionales⁽³⁸⁾. Existen factores que influyen en el riesgo de hemorragia los cuales incluyen el tipo de cirugía, la necesidad de reintervención, el tiempo de bomba, la presencia de disfunción renal y

factores individuales de cada población⁽³⁹⁾. Adicionalmente los pacientes con cirugía cardíaca presentan cambios de nivel hemostático consistentes con coagulación intravascular diseminada, que incluye el incremento del dímero D, hipofibrinogenemia, incremento del TP y TTPa, trombocitopenia y niveles bajos de antitrombina. Sin embargo, el nivel de fibrinógeno menor de 3 g/L preoperatorio es un predictor independiente de sangrado postoperatorio y de requerimiento transfusional posterior a la cirugía de revascularización coronaria⁽⁴⁰⁾. Existen estudios que sugieren que la repleción del fibrinógeno reduce la del sangrado y la necesidad de componentes sanguíneos alogénicos⁽⁴¹⁾. Un estudio prospectivo de 61 pacientes con sangrado post bomba de circulación extracorpórea demostró que los pacientes en los que se utilizó el concentrado de fibrinógeno redujo el número de transfusiones en comparación con placebo (2 unidades versus 13 unidades) y se logró evitar la transfusión en la mitad de los pacientes. Otros estudios prospectivo y retrospectivo, incluyendo la cirugía de reemplazo aórtico, reportan que la repleción con concentrado de fibrinógeno reduce la hemorragia postoperatoria, y la administración de productos sanguíneos⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Hemorragia obstétrica

Durante el embarazo el nivel de fibrinógeno aumenta en promedio hasta 5 g/dL (3.7-6.1 g/dL)⁽⁴⁶⁾. Un nivel bajo de fibrinógeno o una reducción de su función ocasiona una grave disfunción de la hemostasia, pero el nivel de fibrinógeno óptimo en este escenario continúa en debate⁽⁴⁷⁾. Durante la hemorragia activa los niveles de fibrinógeno pueden disminuir por consumo o dilución. Charbit⁽⁴⁸⁾ investigó en 128 mujeres con hemorragia obstétrica y encontró una asociación entre los niveles de fibrinógeno por debajo de 2 g/dL estaban asociados a la presencia de hemorragia grave. Con un valor predictivo positivo del 71 a 100%. Existen otros reportes con hallazgos similares^(46,47).

El fibrinógeno puede ser sustituido con el uso de PFC, utilizando crioprecipitados, o con el concentrado de fibrinógeno. En contraste con el PFC y los crioprecipitados, la inactivación viral del concentrado de fibrinógeno son incluidos en el proceso de manufactura, por lo que el riesgo de transmisión es mínima⁽⁴⁹⁾. La concentración de fibrinógeno se encuentra estandarizada y la administración de volumen es relativamente baja. El tiempo de administración es corto, debido a que no requiere de descongelación⁽⁴⁴⁾. El concentrado de fibrinógeno ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en diferentes escenarios clínicos. El riesgo de trombosis en 22 años de farmacovigilancia ha demostrado ser bajo y tiene un perfil de mayor eficacia en comparación con el PFC⁽⁵⁰⁾.

Makino⁽⁵¹⁾ demostró en un estudio de 99 pacientes con hemorragia postparto que la administración del concentrado de fibrinógeno es segura en pacientes que requieren manejo con 2 defunciones de 99 pacientes estudiadas y con un aumento

del fibrinógeno plasmático posterior a la administración de 32.9 mg/dL por cada gramo de fibrinógeno administrado.

CONCLUSIONES

Un número de estudios han encontrado evidencia que soporta la seguridad de concentrado de fibrinógeno con

una baja incidencia de eventos trombóticos; sin embargo, es necesario la realización de estudios que incluyan un mayor número de pacientes^(52,53); sin embargo, nueve estudios prospectivos se están realizando en los campos de hemorragia postparto, trauma y cirugía, de estos estudios tres se encuentran en fase II, tres en fase III y tres en fase IV⁽⁵³⁾.

REFERENCIAS

- Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, Moller AM, Afshari A, Stensballe J. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008864.
- Mann KG. Thrombin formation. *Chest*. 2003;124:4S-10S.
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1015-1022.
- Esmon CT. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins. *J Exp Med*. 2002;196:561-564.
- Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol*. 1989;91:280-287.
- Páramo JA, Pérez JL, Serrano M, Rocha E. Types 1 and 2 plasminogen activator inhibitor and tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Thromb Haemost*. 1990;64:3-6.
- Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon*. 2010;8:159-163.
- MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003;55:39-44.
- Lunde J, Stensballe J, Wikkelso A, Johansen M, Afshari A. Fibrinogen concentrate for bleeding- a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:1061-1074.
- Spahn DR, Bouillon B, Ceny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an update European guideline. *Crit Care*. 2013;17: R76.
- Krozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-1562.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667-2674.
- Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447-458.
- Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, et al. The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2010;211:573-579.
- Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-underdiagnosed and under-reported. *Br J Anaesth*. 2003;90:573-576.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010;210:957-965.
- Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 2009;67:221-227.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, et al. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg*. 2010;145:899-906.
- Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovska A, Devay J, Haertel S, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurized fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci*. 2005;32:239-246.
- Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Anna N Y Acad Sci*. 2001;936:11-30.
- Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, Schulte SL, Winters JL, Gastineau DA, et al. Comparison of coagulation factor XIII contents and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion*. 2009;49:765-770.
- Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*. 2008;101:769-773.
- Blome M, Isgró F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93:1101-1107.
- Bolliger D, Gonsahn M, Levy JH, Williams WH, Tanaka KA. Is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery? *Transfusion*. 2009;49:2006-2007.
- Bolliger D, Grolinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*. 2010;113:1205-1219.
- Jansen JO, Thomas R, Loudon MA, Brooks A. Damage control resuscitation for patients with major trauma. *BMJ*. 2009;338:b1778.
- Sorensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:268-273.
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study. *Transfus Med*. 2012;22:344-349.
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360-365.
- Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Ponschab M, Schöchl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Crit Care*. 2013;17:R137.
- Schöchl H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia*. 2010;65:199-203.
- Brenni M, Worn M, Bruesch M, Spahn DR, Ganter MT. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:111-117.
- Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14:R55.
- Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry guided coagulation factor concentrate-based

- therapy versus standard fresh frozen plasma based therapy. *Crit Care*. 2011;15:R83.
36. Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, et al; Trauma Registry of DGU. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:387-393, discussion 393-395.
 37. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
 38. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2001;94:773-781.
 39. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:662-667.
 40. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008;48:2152-2158.
 41. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009;102:137-144.
 42. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;118:40-50.
 43. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102:785-792.
 44. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:694-702.
 45. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2010;104:555-562.
 46. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1326-1331.
 47. Nielsen VG, Levy JH. Fibrinogen and bleeding: old molecule new ideas. *Anesth Analg*. 2007;105:902-903.
 48. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5:266-273.
 49. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica*. 2007;92:846-849.
 50. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15:R239.
 51. Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, et al. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1155-1160.
 52. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:212-218.
 53. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*. 2010;149:834-843.