Medicina Intensiva 49 (2025) 502296

medicina intensiva

http://www.medintensiva.org/

ORIGINAL

Identificación precoz de hipofibrinogenemia en enfermedad traumática grave: la utilidad de la escala FiT-6 *(Fibrinogen in Trauma-6 Score)*

Ángela Ruiz-Bocos[a], Gonzalo Sirgo[a,b], Marc Cartanyà[a], Sandra Canelles[a], Silvia Urgelés[a], Xavi Daniel[a], Natalia Murillo[a], Julen Berrueta[c], Reyes Aguinaco[d], María Bodí[a,b,e], Alejandro Rodríguez[a,b,e] y Gerard Moreno[a,*]

[a] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España*
[b] *Universidad Rovira y Virgili (URV), Tarragona, España*
[c] *Servicio de Biotecnología, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España*
[d] *Servicio de Hematología, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España*
[e] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España*

Recibido el 6 de mayo de 2025; aceptado el 15 de julio de 2025
Disponible en Internet el 16 de agosto de 2025

PALABRAS CLAVE
Traumatismo grave;
Hipofibrinogenemia;
Escala;
Coagulopatía inducida por trauma;
Mortalidad UCI

Resumen
Objetivo: Desarrollar una escala clínica predictiva de hipofibrinogenemia en pacientes con trauma grave.
Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo.
Ámbito: Unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Joan XXIII.
Pacientes: Se incluyeron pacientes ingresados en la UCI, de forma consecutiva, por traumatismo grave y con hemorragia significativa entre 2015 y 2021. Se excluyeron pacientes con un ISS < 16.
Intervenciones: Se analizaron los datos procedentes del registro ICUTRAUMA, diseñado para establecer el perfil epidemiológico de pacientes críticos traumáticos en la provincia de Tarragona. Se evaluó la relación entre los niveles de fibrinógeno al ingreso y la mortalidad en la UCI mediante regresión de Cox con splines cúbicos restringidos. Posteriormente se construyó un modelo de regresión logística para predecir hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl), a partir del cual se desarrolló y validó internamente una escala clínica que se denominó FiT-6.
Variables de interés principales: Asociación entre los niveles iniciales de fibrinógeno y la mortalidad en la UCI.
Resultados: Se observó una relación no lineal entre los valores de fibrinógeno y la mortalidad en la UCI. A partir de niveles $\leq$ 203 mg/dl, la mortalidad aumentó significativamente (HR: 1,66; IC 95%: 1,01-2,72). Se identificaron seis predictoras independientes de hipofibrinogenemia:

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: murenu77@hotmail.com (G. Moreno).

https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502296
0210-5691/© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

calcio iónico < 1 mmol/l, hemoglobina < 10 g/dl, plaquetas < 100×10^9/l, exceso de base < −6, índice de Shock > 0,9 y lactato > 2 mmol/l. El modelo mostró un buen rendimiento diagnóstico (AUROC: 0,90) tras validación cruzada.
Conclusiones: La escala FiT-6 presenta una alta capacidad predictiva para detectar hipofibrinogenemia, que se asocia a un incremento de la mortalidad en UCI.
© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
Major trauma;
Hypofibrinogenemia;
Early score;
Trauma induced coagulopathy;
ICU mortality

Early identification of hypofibrinogenemia in major trauma: The Usefulness of the FiT-6 (Fibrinogen in Trauma-6) Score

Abstract
Objective: To develop a clinical predictive score for hypofibrinogenemia in severely injured trauma patients.
Design: Retrospective cohort study.
Setting: Intensive Care Unit (ICU) at Hospital Joan XXIII.
Patients: Consecutive patients admitted to the ICU for severe trauma with significant bleeding between 2015 and 2021 were included. Patients with an Injury Severity Score (ISS) < 16 were excluded.
Interventions: Data were analyzed from the ICUTRAUMA registry, designed to establish the epidemiological profile of critically ill trauma patients in the province of Tarragona. The association between admission fibrinogen levels and ICU mortality was assessed using Cox regression with restricted cubic splines. A logistic regression model was then constructed to predict hypofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dL), from which a clinical score was developed and internally validated, and subsequently named FiT-6.
Main variables of interest: Association between initial fibrinogen levels and ICU mortality.
Results: A non-linear relationship was observed between fibrinogen levels and ICU mortality. Fibrinogen levels $\leq$ 203 mg/dL were significantly associated with increased mortality (HR: 1.66; 95% CI: 1.01-2.72). Six independent predictors of hypofibrinogenemia were identified: ionized calcium < 1 mmol/L, hemoglobin < 10 g/dL, platelets < 100×10^9/L, base excess < −6, Shock Index > −0.9, and lactate > 2 mmol/L. The model demonstrated good diagnostic performance (AUROC 0.90) after cross-validation.
Conclusions: The FiT-6 score shows high predictive ability for identifying hypofibrinogenemia, which is associated with increased ICU mortality.
© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad traumática grave es una causa relevante de morbimortalidad, especialmente en pacientes jóvenes, y sigue representando un importante desafío asistencial. Este pronóstico está significativamente condicionado por la coagulopatía inducida por traumatismo (CIT), que se presenta hasta en el 25% de los casos[1,2]. La CIT se asocia clásicamente con mayores requerimientos transfusionales, así como con estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos (UCI) y hospitalarias. Aunque no existe consenso en una definición de la CIT, un aspecto relevante es que no se limita exclusivamente al sangrado masivo o a la hipoperfusión. El daño tisular ocasionado por el trauma grave y la disrupción endotelial activa el sistema de coagulación a través de la exposición del factor tisular al torrente sanguíneo, desencadenando una serie de mecanismos que conducen a un estado de hipocoagulabilidad temprana[3].

Uno de los pilares fundamentales de la CIT es la depleción de fibrinógeno, el factor de coagulación presente en mayor concentración en el plasma, con niveles normales que oscilan entre 200 y 400 mg/dl. El fibrinógeno actúa como sustrato esencial para la formación de fibrina, promoviendo la formación y estabilización del coágulo junto con la agregación plaquetaria y el factor XIII. Los mecanismos que contribuyen a la hipofibrinogenemia tras el trauma grave incluyen su propio consumo durante la coagulación, la hipotermia, la hipoperfusión, la acidosis, así como la hiperfibrinólisis y la dilución por la resucitación[4,5]. Se ha demostrado que la hipofibrinogenemia se asocia con mayores eventos adversos, incluyendo mayor mortalidad[6].

Las recomendaciones actuales sugieren la administración de fibrinógeno en situaciones de hemorragia masiva traumática cuando los niveles descienden de 150-200 mg/dl[7,8]. Sin embargo, los métodos clásicos de coagulación pueden retrasar la obtención de estos valores, y los test viscoelásticos no

están disponibles de manera generalizada en todos los centros. Dado que la enfermedad traumática es una condición tiempo-dependiente, la implementación de estrategias de resucitación hemostática precoz o empírica podría mejorar los resultados clínicos. En este contexto, el reciente ensayo CRYOSTAT-2[9] evaluó el efecto de la administración precoz y empírica de crioprecipitado en pacientes con trauma grave y hemorragia, sin demostrar una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días.

En el ámbito del trauma grave es crucial el reconocimiento del riesgo de desarrollar hipofibrinogenemia en la fase inicial, especialmente si consideramos el impacto negativo de la hipofibrinogenemia y la falta de consenso para la administración empírica de fibrinógeno. Por esto, el objetivo del presente estudio fue desarrollar una escala predictiva precoz de hipofibrinogenemia en el trauma grave, con el fin de que su aplicación sea práctica, factible y eficaz.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional retrospectivo de cohortes basado en el registro territorial de trauma grave Proyecto ICU-TRAUMA, inscrito en ClinicalTrials.gov (ID: NCT06007807). Este registro recopiló información de pacientes ingresados de forma consecutiva en la UCI en un centro de referencia en la provincia de Tarragona entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2021. El hospital, clasificado como centro IIb por la Generalitat de Catalunya, recibe pacientes traumáticos derivados de seis hospitales de la provincia, que abarca un área con aproximadamente 800.000 habitantes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes ingresados en la UCI durante el periodo de estudio con: 1) traumatismo grave por *Injury Severity Score* (ISS) $\geq$ 16; 2) hemorragia significativa (shock hemorrágico, hemorragia masiva, transfusión $\geq$ 2 concentrados de hematíes, y/o 3) CIT. Se excluyeron pacientes menores de 15 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro (Ref. CEIM: 192/2021).

Recopilación de datos y selección de variables

Se recopilaron datos demográficos, del mecanismo lesional, así como de índices de severidad como ISS, Retrascore[10], *Abbreviated Injury Scale* (AIS), *Glasgow Coma Scale* (GCS), Índice de Shock (IS), hemorragia masiva, necesidad de soporte vasoactivo y parada cardiaca traumática. También se registraron la necesidad de transfusión de hemocomponentes y hemoderivados, recursos intrahospitalarios como cirugía de control de daños, complicaciones como la CIT, disfunción multiorgánica (SDMO), distrés respiratorio (SDRA), trombosis e infecciones nosocomiales, entre otras (material suplementario). El shock hemorrágico se definió como la situación clínica de hipoperfusión caracterizada por hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), taquicardia, frialdad, vasoconstricción periférica, necesidad de vasopresores, alteración del estado mental, oliguria, hiperlactacidemia o un déficit de exceso de base mayor a −6, debido a la pérdida de sangre tras una lesión. La hemorragia masiva se definió como la transfusión de más de 10 concentrados de hematíes (CH) en las primeras 24 horas, más de cuatro CH en las primeras 2 horas tras el ingreso o como hemorragia que compromete la vida. La CIT se definió como la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: prolongación en tiempos de coagulación ratio-tiempo protrombina (TP) > 1,5 o ratio-tromboplastina parcial activada > 1,2, plaquetas $\leq 100 \times 10^9$/l o fibrinógeno < 150 mg/dl.

Los parámetros de laboratorio se recopilaron en urgencias y al ingreso en la UCI. Para la evaluación precoz de los factores asociados a hipofibrinogenemia se utilizaron las primeras determinaciones analíticas obtenidas durante la atención inicial al paciente traumatizado. Los niveles de fibrinógeno se determinaron mediante el análisis de fibrinógeno derivado del TP o por método Clauss (cuando estos fueron < 170 mg/dl). Debido a la falta de consenso en la definición de hipofibrinogenemia, las cohortes del estudio se definieron a partir del análisis inicial de mortalidad: hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl) y fibrinógeno normal (> 203 mg/dl).

El objetivo principal fue determinar un punto de corte de fibrinógeno predictivo de mortalidad en la UCI en pacientes con traumatismo grave y hemorragia significativa. El objetivo secundario, desarrollar una escala predictiva de hipofibrinogenemia basada en dicho umbral. Asimismo, se evaluaron la necesidad de transfusiones, el desarrollo de complicaciones y los desenlaces clínicos, incluyendo estancia y días libres de ventilación mecánica a los 28 días.

Análisis estadístico

- *Descriptivo*. Las variables discretas se expresaron como recuentos y porcentajes (%), mientras que las variables continuas se describieron mediante medianas y sus respectivos rangos intercuartílicos (RIC: 25-75%).
- *Univariante*. Para la comparación de las características basales entre los grupos se emplearon la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas.
- *Análisis multivariante para factores predictores de mortalidad en la UCI*. Para determinar la asociación independiente entre la hipofibrinogenemia y la mortalidad en la UCI se utilizó un modelo de regresión de Cox con splines cúbicos restringidos[11], ajustado por múltiples factores de confusión (tabla S3, material suplementario). Tras identificar una relación no lineal entre los niveles de fibrinógeno y la mortalidad, se determinó el valor crítico de fibrinógeno a partir del cual la mortalidad aumentaba de forma significativa. Este valor de corte permitió clasificar a los pacientes en dos grupos: hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl) y fibrinógeno normal.
- *Análisis multivariante para factores predictores de hipofibrinogenemia*. Para identificar los factores de riesgo independientemente asociados con la hipofibrinogenemia se realizó una regresión logística binaria en la que la hipofibrinogenemia fue la variable dependiente. Las siguientes variables continuas se categorizaron en binarias, según criterios clínicos relevantes, con el objetivo de optimizar la aplicabilidad clínica y la facilidad de uso de la escala predictiva: exceso base < −6, lactato > 2 mmol/l, pH < 7,35, hemoglobina < 10 g/dl, plaquetas < 100×10^9/l,

Tabla 1 Características demográficas de la población y comparación entre vivos y fallecidos

	Total n = 754	Vivos n = 646	Fallecidos n = 108	p
Factores demográficos				
Edad	52 (37-67)	48 (34-64)	67 (54-75)	< 0,001
Sexo				0,42
Masculino	563 (74,7%)	479 (74,1%)	84 (77,8%)	
Femenino	191 (25,3%)	170 (25,9%)	24 (22,2%)	
Anticoagulantes previos	41 (5,4%)	31 (4,8%)	10 (9,3%)	0,06
Antiagregantes previos	51 (6,8%)	33 (5,1%)	18 (16,7%)	< 0,001
Tipo traumatismo				
Contuso	728 (96,6%)	621 (96,1%)	107 (99,1%)	0,12
Penetrante	26 (3,4%)	25 (3,9%)	1 (0,9%)	0,12
Mecanismo lesional				
Accidente de tráfico	270 (35,8%)	237 (31,4%)	33 (30,5%)	0,23
Precipitación	252 (33,4%)	215 (33,3%)	37 (24,3%)	0,82
Atropello	72 (9,5%)	59 (9%)	14 (13%)	0,22
Otros	160 (21,2%)	135 (20,9%)	24 (22,2%)	0,78
Severidad				
ISS score	22 (16-27)	20 (16-25)	26 (25-38)	< 0,001
AIS score $\geq$ *3*				
Craneal/Cuello	425 (56,4%)	335 (51,9%)	90 (83,3%)	< 0,001
Tórax	294 (39%)	254 (39,3%)	40 (37%)	0,65
Abdomen	131 (17,4%)	114 (17,6%)	17 (15,7%)	0,62
Extremidades	185 (24,5%)	166 (25,7%)	19 (17,6%)	0,07
Retrascore	4 (2-7)	3 (2-6)	9 (6-11)	< 0,001
Glasgow Coma Scale	14 (9-15)	14 (11-15)	8 (4-14)	< 0,001

AIS: *Abbreviated Injury Scale*; ISS: *Injury Severity Score*.
Los datos se reportan como números con su correspondiente porcentaje (%) o medianas con su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%).

calcio iónico < 1 mmol/l e IS > 0,9. La edad también se categorizó ($\leq$ 45 años), de acuerdo con la media española de traumatismo grave. La bondad de ajuste del modelo se evaluó utilizando el test de Hosmer-Lemeshow. Los resultados de la regresión se expresaron como Odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se evaluó la multicolinealidad para ambas regresiones, Cox y logística, cuyos resultados se reportan en el material suplementario.

- *Curva ROC (Receiver Operating Characteristic).* Para la construcción de la escala predictiva de hipofibrinogenemia se asignó un punto a cada uno de los seis predictores independientes identificados, lo que permitió generar una escala con un rango (0-6). El nombre FiT-6 (*Fibrinogen in Trauma-6)* fue escogido en alusión al número total de predictores incluidos y con el objetivo de facilitar su memorización, su aplicabilidad y su difusión clínica. La capacidad predictiva del FiT-6 se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC)-ROC. Para cada punto de la escala se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y la exactitud. El test de Youden se utilizó para seleccionar el punto de corte óptimo de probabilidad pronosticada.
- *Validación interna de la escala.* Para validar la estabilidad del modelo se aplicaron dos estrategias de validación interna. Primero se realizó una validación cruzada con diez pliegues, promediando el rendimiento del modelo entrenado y validado en subconjuntos alternos de la muestra. En segundo lugar se utilizó la metodología Bootstrap con 1.000 repeticiones para estimar el AUC-ROC ajustado por optimismo.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS v24 (Armonk, NY: IBM Corp.) y R v4.4.1 (R Core Team, Austria). Los valores perdidos, que no superaron el 10%, fueron manejados mediante imputación (material suplementario). Se consideró una p < 0,05 como el umbral de significación estadística.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 931 pacientes por enfermedad traumática, de los cuales 754 se incluyeron en el análisis. La mediana de edad fue de 52 años (RIC: 37-67), y el 74,4% eran varones. La mayoría de los sujetos presentaron traumatismo contuso, siendo el traumatismo penetrante poco frecuente (3,4%). La mediana de ISS y Retrascore fue de 22 (RIC: 16-27) y 4 (RIC: 2-7), respectivamente. Las características basales se describen en las tablas 1 y 2.

La mortalidad en la UCI fue del 14,3% (108/754). Los pacientes fallecidos presentaron una edad y gravedad por ISS significativamente mayor (mediana 67 [RIC: 54-75] vs. 48 [RIC: 34-64] años; p < 0,001; mediana 26 [RIC: 25-38] vs.

Tabla 2 Características clínicas y de laboratorio de la población y comparación entre vivos y fallecidos

	Total n = 754	Vivos n = 646	Fallecidos n = 108	p
Situación clínica				
Índice Shock				
Pre-hospitalario	0,75 (0,62-0,92)	0,75 (0,63-0,91)	0,74 (0,58-1,02)	0,91
Hospitalario	0,69 (0,57-0,93)	0,69 (0,57-0,90)	0,71 (0,53-1,10)	0,44
> 0,9	272 (36,1%)	223 (34,5%)	49 (45,4%)	0,03
Shock hemorrágico	123 (16,3%)	88 (13,6%)	35 (32,4%)	< 0,001
Hipotermia	53 (7%)	39 (6%)	14 (13%)	0,004
Parada cardiaca traumática	30 (4%)	9 (1,4%)	21 (19,4%)	< 0,001
Hemorragia masiva	84 (11,1%)	66 (10,2%)	18 (16,7%)	0,05
Transfusión ≥ 2 concentrados hematíes	199 (26,4%)	158 (24,4%)	41 (37,9%)	0,03
Ácido tranexámico recibido	148 (19,6%)	123 (19%)	23,1%	0,32
Concentrado de fibrinógeno recibido	94 (12,4%)	75 (11,7%)	19 (17,6%)	0,07
Coagulopatía inducida por trauma	125 (16%)	89 (13,8%)	32 (29,6%)	0,003
Disfunción renal aguda	108 (14,3%)	68 (10,5%)	40 (37%)	< 0,001
Laboratorio				
Exceso base	−2,6 (−5,4 a-0,1)	−2,4 (−4,9 a −0,0)	−4,6 (−9,2 a −1,5)	< 0,001
> −6	165 (21,9%)	119 (18,4%)	46 (42,6%)	< 0,001
Lactato	1,8 (1,3-2,8)	1,7 (1,3-2,6)	2,9 (1,9-5,9)	< 0,001
> 2 mmol/l	325 (43,1%)	247 (38,2%)	78 (72,2%)	< 0,001
pH	7,35 (7,30-7,39)	7,35 (7,31-7,39)	7,32 (7,23-7,39)	< 0,001
< 7,35	375 (49,7%)	305 (47,2%)	70 (64,8%)	0,001
Hemoglobina	11,3 (9,6-13,0)	11,4 (9,7-13,0)	10,6 (8,8-12,6)	0,01
< 10 g/dl	231 (30,6%)	189 (29,3%)	42 (38,9%)	0,04
Plaquetas	225 (180-282)	233 (187-285)	187 (147-227)	< 0,001
Fibrinógeno	376 (284-480)	383 (291-489)	343 (214-429)	< 0,001
< 200 mg/dl	52 (6,9%)	33 (5,1%)	19 (17,6%)	< 0,001
< 150 mg/dl	24 (3,2%)	9 (1,4%)	15 (13,9%)	< 0,001

Los datos se reportan como números con su correspondiente porcentaje (%) o medianas con su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%).

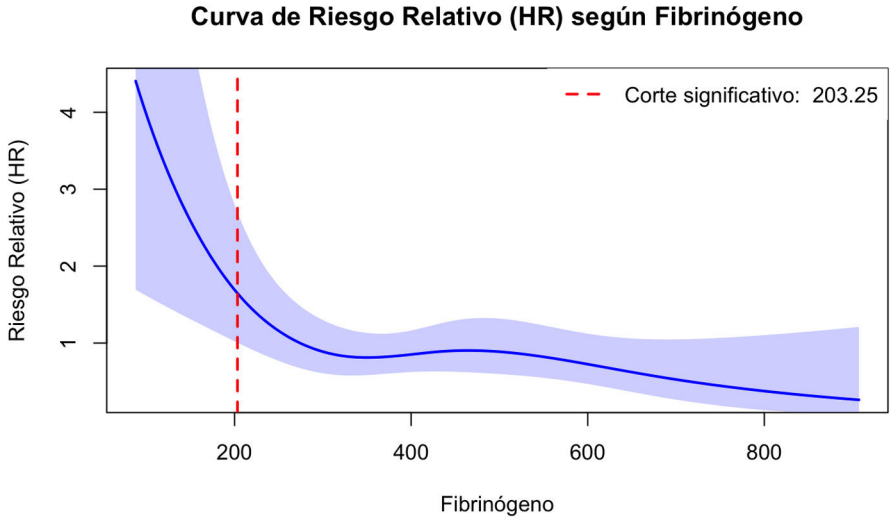

Figura 1 Gráfico del análisis de regresión de Cox con splines cúbicos restringidos.
Se evidencia una clara asociación no lineal de los niveles de fibrinógeno iniciales con la mortalidad en la UCI. A partir de un umbral crítico (fibrinógeno 203 mg/dl, Hazard ratio 1,66; IC 95%: 1,01-2,72; p = 0,046), la mortalidad aumentó de forma significativa conforme los niveles de fibrinógeno disminuyeron. El modelo de regresión fue ajustado por edad, *Injury Severity Score* (ISS), necesidad de vasopresores iniciales, coagulopatía inducida por trauma, disfunción renal aguda, necesidad de transfusión > 2 concentrados de hematíes, acidosis, *Abbreviated Injury Scale* (AIS) Craneal, hipotermia, escala de Glasgow, parada cardiaca traumática, hemoglobina inicial < 10 g/dl y antiagregantes previos.

20 [RIC: 16-25]; p < 0,001, respectivamente). Asimismo, en este mismo grupo se observó una mayor incidencia de shock hemorrágico (32,4% vs. 13,6%; p < 0,001), parada cardiaca traumática (19,4% vs. 1,4%; p < 0,001), CIT (29,6% vs. 13,8%; p = 0,003) y disfunción renal aguda (37% vs. 10,5%; p < 0,001). En cuanto a los niveles de fibrinógeno, en los fallecidos se observaron con mayor frecuencia valores < 200 mg/dl (17,6% vs. 5,1%; p < 0,001) y < 150 mg/dl (13,9% vs. 1,4%; p < 0,001). La regresión de Cox mostró una asociación no lineal entre los niveles de fibrinógeno y la mortalidad en la UCI. Tras ajustar por factores de confusión, se identificó un punto de inflexión en 203 mg/dl, a partir del cual la mortalidad aumentaba de forma significativa (HR: 1,66; IC 95%: 1,01-2,72; p = 0,046, fig. 1). Este umbral fue utilizado para definir la presencia de hipofibrinogenemia.

La tabla 3 describe las características comparativas entre los grupos con/sin hipofibrinogenemia. La cohorte con hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl) presentó mayor gravedad clínica, una mayor incidencia de lesiones hemorrágicas extracraneales, mayor inestabilidad hemodinámica y datos analíticos sugestivos de hipoxia tisular. El análisis multivariante identificó las siguientes variables asociadas de forma independiente con la presencia de hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl): calcio iónico < 1,00 mmol/l (OR: 3,06; IC 95%: 1,70-5,47), hemoglobina < 10 g/dl (OR: 2,80; IC 95%: 1,56-5,01), recuento plaquetario $< 100 \times 10^9$/l (OR: 2,25; IC 95%: 1,13-4,48), exceso de base < −6 (OR: 2,06; IC 95%: 1,09-3,86), IS > 0,9 (OR: 2,05; IC 95%: 1,06-3,97) y lactato > 2 mmol/l (OR: 2,04; IC 95%: 1,09-3,78), como se muestra en la figura 2.

En la cohorte global, el AUC-ROC de la escala FiT-6 fue de 0,86 (IC 95%: 0,82-0,90). Tras validación cruzada, FiT-6 mantuvo una elevada capacidad predictiva en la cohorte de validación (AUC-ROC: 0,90; IC 95%: 0,86-0,94, fig. 3). Adicionalmente, se realizó una validación interna mediante Bootstrap, que mostró un AUC-ROC ajustado por optimismo de 0,86, confirmando la estabilidad del modelo y minimizando el riesgo de sobreajuste. El punto de corte óptimo para la detección de hipofibrinogenemia fue $\geq$ 3 puntos, con una sensibilidad del 78%, una especificidad del 81%, un índice de Youden de 0,59 y una exactitud del 81%. En el análisis de sensibilidad se evaluó la discriminación de la escala para los cortes $\leq$ 200 mg/dl y $\leq$ 150 mg/dl, encontrando resultados similares (AUC-ROC: 0,86, sensibilidad 77% y especificidad 81%; AUROC: 0,91, sensibilidad 87% y especificidad 77%, respectivamente). El análisis de sensibilidad específicamente para el traumatismo contuso (excluyendo el traumatismo penetrante) mostró que la escala FiT-6 tuvo una AUC-ROC de 0,89, con un punto de corte óptimo en 3 puntos, resultados muy similares a los del análisis principal.

Los resultados secundarios se resumen en la tabla 4. Los pacientes con hipofibrinogenemia requirieron con mayor frecuencia intervenciones quirúrgicas para el control de hemorragias, mayor número de transfusiones de hemoderivados, y presentaron mayor incidencia de SDMO y SDRA.

Discusión

Nuestro principal hallazgo fue que la escala FiT-6 permitió identificar precozmente y de forma adecuada a los pacientes con elevado riesgo de hipofibrinogenemia en la enfermedad traumática grave. Una escala FiT-6 $\geq$ 3 puntos se asoció con elevada probabilidad de niveles de fibrinógeno $\leq$ 203 mg/dl, a una mayor mortalidad y a mayores requerimientos transfusionales. Su aplicación en la práctica clínica podría servir para alertar precozmente a los clínicos sobre la necesidad de aporte de fibrinógeno antes de llegar a niveles críticos.

Este estudio permitió desarrollar una escala predictiva de hipofibrinogenemia precoz basada en variables rápidamente accesibles desde el primer contacto hospitalario. Algunas de estas, como el exceso de base, los niveles de lactato, el IS y la hemoglobina, reflejan de manera indirecta la magnitud de la hipoxia y el daño tisular, fenómenos íntimamente relacionados con el consumo acelerado de fibrinógeno[12-15]. Además, de manera interesante, el FiT-6 incorpora dos variables que no han sido previamente descritas como predictores de hipofibrinogenemia: el recuento plaquetario y los niveles de calcio iónico. El primero interviene en la agregación plaquetaria mediada por la fibrina[16], mientras que el segundo actúa como cofactor esencial en diversas fases de la coagulación y puede reducirse durante la hemostasia o por efecto del citrato en los hemocomponentes[17]. Ambos parámetros mostraron asociación independiente con la alteración precoz del fibrinógeno, lo que refuerza su papel en la fisiopatología de la CIT. Es importante señalar que si bien el FiT-6 se desarrolló como una escala predictiva de hipofibrinogenemia precoz, no predice de forma directa la hipofibrinogenemia en sí, dado que esta condición depende de múltiples mecanismos fisiopatológicos complejos más allá del sangrado, como la hemodilución, el consumo acelerado, la fibrinólisis, la hipotermia, la acidosis y la disfunción endotelial. El FiT-6 identifica, más bien, un perfil clínico compatible con hemorragia aguda y lesión tisular, en el cual la probabilidad de presentar hipofibrinogenemia es significativamente mayor.

Previamente, Gauss et al.[18] propusieron la escala FibAT para detectar hipofibrinogenemia precoz ($\leq$ 150 mg/dl) en pacientes con trauma grave. Esta escala se basa en ocho variables (edad < 33 años, frecuencia cardíaca > 100 lpm, presión arterial sistólica < 100 mmHg, hemoglobina < 12 g/dl, delta de hemoglobina > 2 g/dl, lactato > 2,5 mmol/l, temperatura < 36 °C y presencia de líquido libre intraabdominal). Los autores consideraron una puntuación $\geq$ 5 como una alta especificidad para detectar hipofibrinogenemia, lo cual podría permitir valorar el inicio temprano del tratamiento. Si bien el FibAT es una herramienta valiosa, precoz y bien construida para la detección temprana de hipofibrinogenemia en trauma grave, presenta algunas diferencias relevantes respecto al FiT-6 que podrían hacer a este último más eficiente y aplicable en nuestro entorno. En primer lugar, el FiT-6 requiere únicamente tres variables positivas para plantear la reposición precoz de fibrinógeno, en comparación con las cinco necesarias en el FibAT, lo que lo hace más ágil y factible en escenarios de alta presión asistencial. Además, el FiT-6 incorpora dos marcadores clave en la fisiopatología de la coagulopatía traumática (el recuento plaquetario y los niveles de calcio iónico) que no están contemplados en el FibAT, otorgándole una mayor profundidad biológica. Otro aspecto importante es que algunos criterios del FibAT, como la edad menor de 33 años, que podría limitar su sensibilidad en poblaciones como la nuestra donde la media de edad de los pacientes fue de 57 años (siendo la media España cercana a los 45 años), o el punto de

Tabla 3 Comparación entre individuos con hipofibrinogenemia y niveles de fibrinógeno normales

	Hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl) n = 82	Fibrinógeno normal (> 203 mg/dl) n = 672	p
Factores demográficos			
Edad			0,41
$\leq$ 45	37 (45,1%)	272 (40,5%)	
> 45	45 (54,9%)	400 (59,5%)	
Sexo			0,09
Masculino	55 (67,1%)	508 (75,6%)	
Femenino	27 (32,9%)	164 (24,4%)	
Anticoagulantes previos	2 (2,4%)	39 (5,8%)	0,20
Antiagregantes previos	4 (4,9%)	47 (7%)	0,47
Obesidad (IMC > 30)	20 (24,3%)	127 (18,9%)	0,22
Severidad			
ISS score	29 (20-42)	21 (16-25)	< 0,001
Grado de TCE			0,001
Leve	33 (40,2%)	366 (54,5%)	
Moderado	9 (11%)	111 (16,5%)	
Grave	40 (48,8%)	195 (29%)	
AIS score $\geq$ *3*			
Craneal/Cuello	41 (50%)	384 (57,1%)	0,21
Tórax	46 (56,1%)	248 (36,9%)	0,001
Abdomen	29 (35,4%)	102 (15,2%)	< 0,001
Extremidades	47 (57,3%)	138 (20,5%)	< 0,001
Retrascore	6 (4-10)	4 (2-6)	< 0,001
Lesiones anatómicas hemorrágicas			
Contusión cerebral	18 (22%)	208 (31%)	0,09
Hematoma epidural	2 (2,4%)	51 (7,6%)	0,08
Hematoma subdural	18 (22%)	205 (30,5%)	0,10
Hemorragia subaracnoidea	28 (34,1%)	264 (39,3%)	0,36
Hemotórax	24 (29,3%)	101 (15%)	0,001
Hemoperitoneo	19 (23,2%)	57 (8,5%)	< 0,001
Fractura pélvica	35 (42,7%)	97 (14,4%)	< 0,001
Fractura fémur	17 (20,7%)	62 (9,2%)	0,001
Situación clínica			
Índice Shock > 0,9	59 (72%)	213 (31,7%)	< 0,001
Uso de vasopresores	37 (45,1%)	86 (12,8%)	< 0,001
Hipotermia (Tª < 35 °C)	18 (21,9%)	35 (5,2%)	< 0,001
Laboratorio			
Exceso base > -6	43 (47,6%)	122 (18,2%)	< 0,001
Lactato > 2 mmol/L	62 (75,6%)	263 (39,1%)	< 0,001
Acidosis (pH < 7,35)	59 (72%)	316 (47%)	< 0,001
Hemoglobina < 10 g/dl	54 (65,9%)	177 (26,3%)	< 0,001
Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$	29 (35,4%)	51 (7,6%)	< 0,001
Calcio iónico < 1 mmol/l	46 (56,1%)	97 (14,4%)	< 0,001

AIS: *Abbreviated Injury Scale*; IMC: índice masa corporal; ISS: *Injury Severity Score*; TCE: traumatismo craneoencefálico.
Los datos se reportan como números con su correspondiente porcentaje (%) o medianas con su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%). El índice de Shock se consideró tanto si fue mayor a 0,9 en la prehospitalaria como en la atención inicial en urgencias.

corte de temperatura < 36 °C, que podría considerarse ligeramente permisivo, al incluir como hipotérmicos a pacientes con temperaturas superiores a 35 °C, que no se clasificarían habitualmente como tales desde el punto de vista clínico.

Por otra parte, el FiT-6 presentaría una ventaja estratégica si se dispusiera de dispositivos de medición de gases en sangre en el medio prehospitalario, ya que cinco de sus seis variables podrían ser evaluadas desde la escena del trauma. Esto permitiría identificar pacientes con alto riesgo de hipofibrinogenemia antes del ingreso hospitalario, posibilitando la administración precoz de fibrinógeno incluso antes de la llegada al hospital, en casos con tres o más criterios presentes. Esta aplicación tendría gran potencial clínico y podría integrarse de forma efectiva incluso

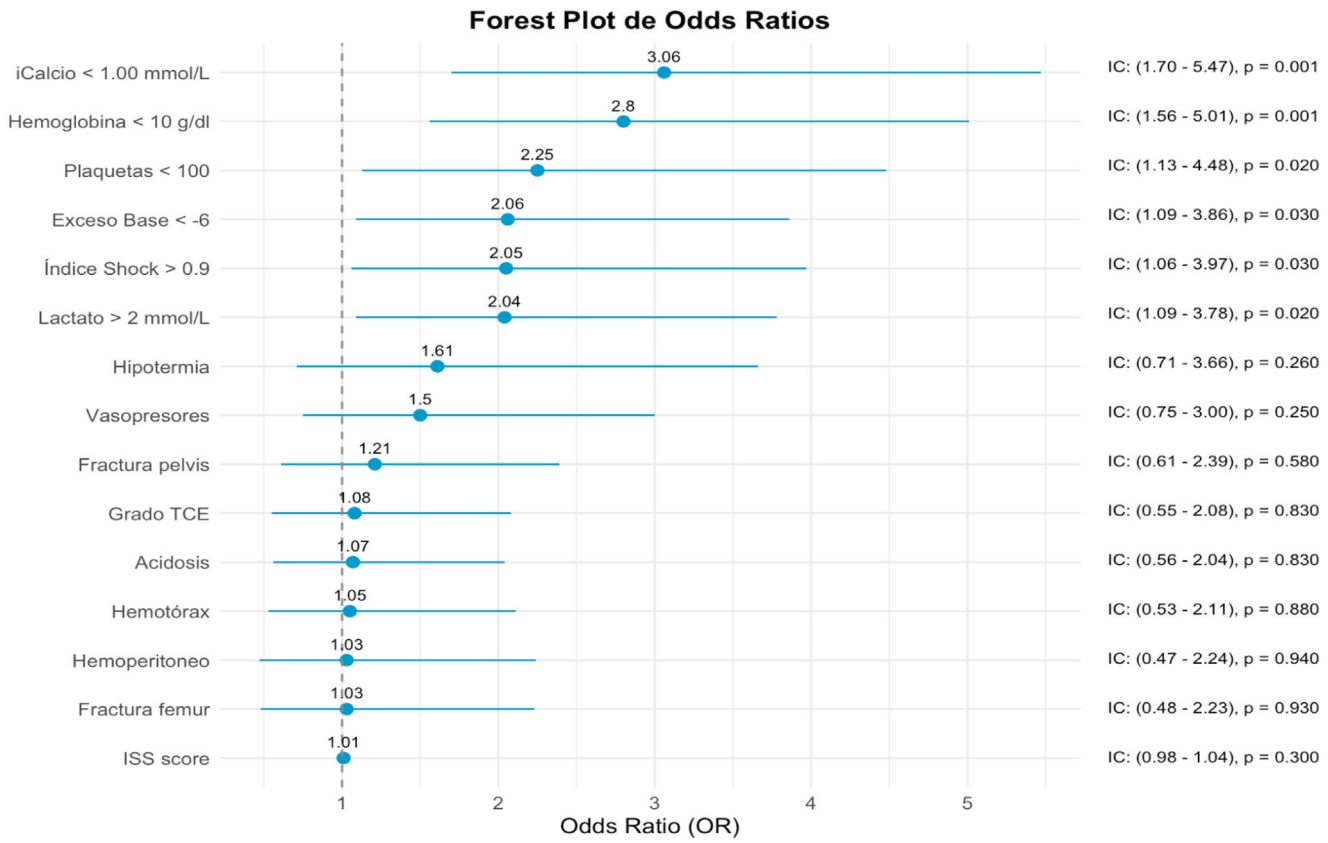

Figura 2 Regresión logística binaria construida para identificar factores asociados de forma independiente con la hipofibrinogenemia ($\leq$ 203 mg/dl).
Los predictores asociados con la hipofibrinogenemia fueron aquellos marcadores subrogados de hipoperfusión tisular clínica (índice de Shock) o analíticos (lactato, exceso de base, hemoglobina baja) así como implicados en la hemostasia (cifra de plaquetas y calcio iónico), mientras que ni la gravedad por ISS ni ninguna lesión anatómica hemorrágica por sí sola fueron factores asociados a la hipofibrinogenemia.
iCalcio: calcio iónico; ISS: *Injury Severity Score*; TCE: traumatismo craneoencefálico.

en centros que disponen de pruebas viscoelásticas, donde el FiT-6 funcionaría como herramienta inicial de cribado o activación terapéutica mientras se procesan los resultados de los test viscoelásticos. Sin embargo, estas estrategias y el posible impacto terapéutico derivado de la aplicación de la escala FiT-6 en el ámbito prehospitalario deberían ser validados en estudios prospectivos futuros[19]. También cabe destacar que, incluso en el ámbito hospitalario, el FiT-6 podría resultar útil en centros que no disponen de test viscoelásticos, ya que todos sus parámetros pueden obtenerse en cuestión de minutos durante la atención inicial mediante analizador de gases sanguíneos y hemograma urgente. Este enfoque permitiría anticipar la reposición de fibrinógeno con mayor rapidez que mediante las pruebas convencionales de coagulación, que suelen tardar considerablemente más en estar disponibles. Un aspecto importante de la puntuación FiT-6 es su buen rendimiento diagnóstico para la detección de hipofibrinogenemia en pacientes con trauma grave. Su elevado VPN lo convierte en una herramienta útil para descartar esta alteración cuando la puntuación es inferior a 3, lo que puede evitar pruebas o tratamientos innecesarios. En cambio, cuando la puntuación es igual a 3, el VPP alcanza el 33,3%, lo que implica que uno de cada tres pacientes con esta puntuación presenta un perfil de hipofibrinogenemia. Si bien este valor puede parecer limitado, representa un incremento clínicamente relevante respecto a la prevalencia basal (cercana al 11%) y podría ser suficiente para justificar la administración precoz de fibrinógeno según el juicio clínico, especialmente en contextos de alta sospecha. Por otro lado, cuando el FiT-6 es $\geq$ 4, el VPP aumenta considerablemente, lo que podría respaldar de forma aún más sólida la toma de decisiones terapéuticas de forma precoz en la atención inicial al trauma grave.

Por otro lado, los niveles de fibrinógeno a partir de los cuales se debe considerar su reposición siguen siendo motivo de debate. Las guías europeas sobre hemorragia masiva recomiendan la administración de fibrinógeno cuando sus niveles sean $\leq$ 150 mg/dl[7]. No obstante, los propios autores de estas guías reconocen que este valor representa un umbral crítico, y en los últimos años se ha observado una tendencia creciente a iniciar la reposición con el objetivo de alcanzar niveles superiores a 200 mg/dl. El documento HEMOMAS II[8], que recoge las recomendaciones españolas en el manejo de la hemorragia masiva, sugiere considerar la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 150-200 mg/dl. Esta variabilidad en los umbrales

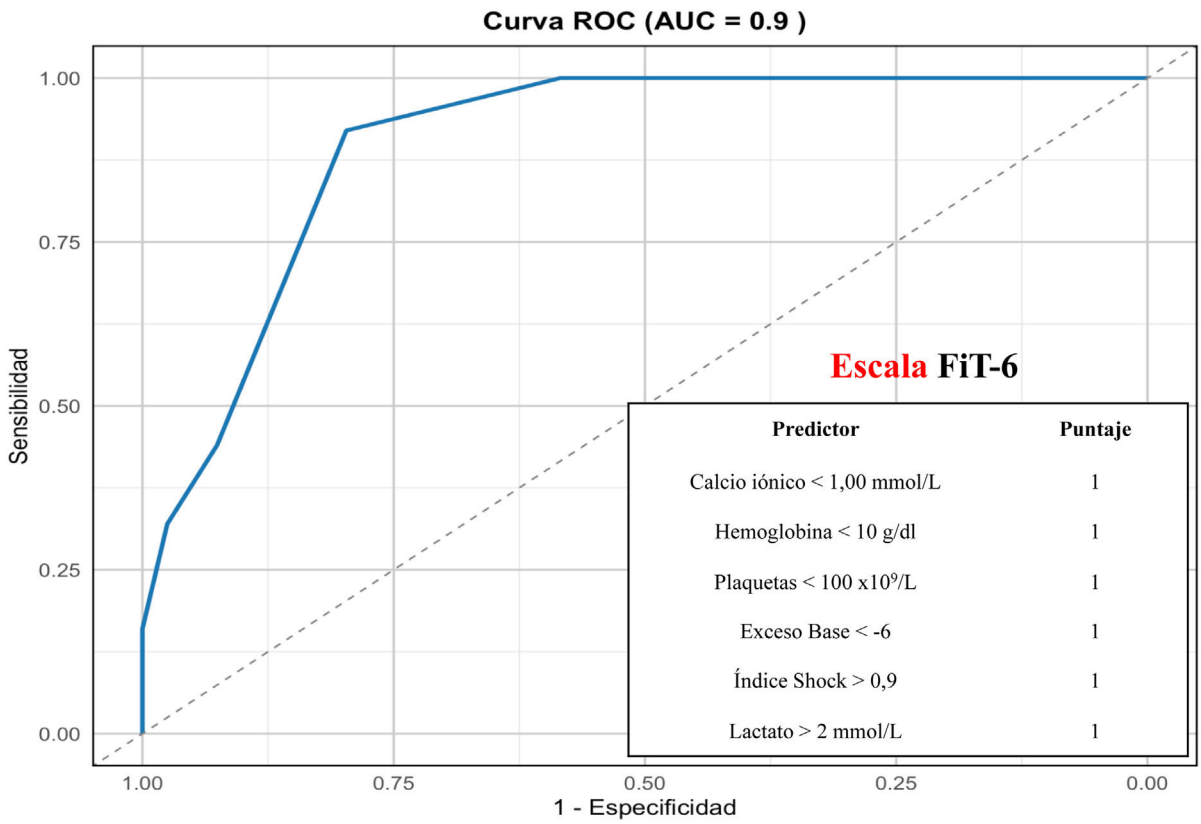

Figura 3 Área bajo la curva COR (característica operativa del receptor) de la escala FiT-6 en la cohorte de validación. El índice de Shock se consideró tanto en prehospitalaria como en la atención inicial hospitalaria. El resto de predictores fueron los extraídos durante la atención inicial al trauma.

propuestos se explica en parte porque numerosos estudios han descrito peores desenlaces clínicos en pacientes con trauma grave y niveles $\leq$ 150 mg/dl[20,21], así como en pacientes con hemorragia masiva traumática[22]. La mayoría de estos trabajos definen la hipofibrinogenemia a partir de valores críticos, pero otros estudios han identificado asociaciones adversas incluso con niveles por debajo de 200 mg/dl. Hagemo et al.[23], en un estudio multicéntrico con 1.133 pacientes politraumatizados en varios países, identificaron un punto de inflexión en 229 mg/dl, por debajo del cual se incrementa significativamente la mortalidad a los 28 días. En línea con estos hallazgos, nuestro estudio mostró una relación no lineal similar con la mortalidad en UCI, estableciendo el umbral de hipofibrinogenemia en 203 mg/dl. Ambos trabajos respaldan la hipótesis de que concentraciones de fibrinógeno inferiores a este valor se asocian con un incremento notable en el riesgo de muerte, lo que refuerza la necesidad de estrategias de reposición precoz en pacientes con sangrado masivo.

El impacto de la hipofibrinogenemia no se limita únicamente a los casos de hemorragia activa. También ha demostrado tener un efecto negativo en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) aislado. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Lv et al.[24], con 2.570 individuos con TCE, se observó que niveles de fibrinógeno < 200 mg/dl al ingreso se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad a los tres meses. Además, identificaron que niveles entre 250 y 300 mg/dl se correlacionaban con mejores resultados funcionales, según el *Glasgow Outcome Score*, lo que refuerza aún más la relevancia clínica del fibrinógeno como biomarcador pronóstico, incluso en ausencia de hemorragia masiva. La relevancia clínica de mantener niveles de fibrinógeno superiores a 200 mg/dl ha sido respaldada recientemente por dos ensayos clínicos en neurotrauma. En uno de ellos, Sabouri et al.[25] demostraron que la administración de concentrado de fibrinógeno para mantener niveles por encima de ese umbral en participantes con TCE grave se asoció con una mejoría en los resultados neurológicos a corto plazo, así como con un mejor control de la expansión del hematoma. Niakan et al.[26] evidenciaron que la corrección de niveles bajos de fibrinógeno (150-200 mg/dl) hasta valores > 200 mg/dl en sujetos con TCE grave que requerían neurocirugía se tradujo en una reducción significativa de la hemorragia intraoperatoria. En conjunto, estos hallazgos sugieren que mantener concentraciones de fibrinógeno en rangos óptimos podría contribuir a optimizar el pronóstico en pacientes con TCE, tanto en términos funcionales como en el control del sangrado. Cabe destacar, además, que en pacientes con TCE que presentan simultáneamente shock hemorrágico, la incidencia de CIT puede alcanzar cifras cercanas al 60%, asociándose también a un incremento significativo de la mortalidad. Estos datos refuerzan la necesidad de identificar de forma precoz alteraciones como la hipofibrinogenemia en subgrupos de especial vulnerabilidad, como el TCE con sangrado concomitante[27].

Tabla 4 Resultados secundarios entre grupos de estudio

	(≤ 203 mg/dl) n = 82	Fibrinógeno normal (> 203 mg/dl) n = 672	p
Resultados secundarios			
Mortalidad UCI	26 (31,7%)	82 (1,2%)	< 0,001
Causa de muerte			< 0,001
Hemorragia	4 (15,4%)	4 (4,9%)	
SDMO precoz	5 (19,2%)	4 (4,9%)	
SDMO tardía	5 (19,2%)	10 (12,2%)	
Hipertensión intracraneal refractaria	8 (30,8%)	36 (43,9%)	
Sepsis	2 (7,7%)	2 (2,4%)	
Otras	2 (7,7%)	26 (31,7%)	
Estancia			
UCI	8 (2-24)	5 (3-13)	0,10
Hospitalaria	16 (4-51)	13 (7-29)	0,85
Días libres VMI a los 28 días	6 (0-22)	16 (0-25)	0,01
Intervenciones			
Cirugía control daños	33 (40,2%)	47 (7%)	< 0,001
Esplenectomía	9 (11%)	23 (3,4%)	0,001
Fijación pélvica	16 (19,5%)	25 (3,7%)	< 0,001
Fijación hueso largo	12 (14,6%)	27 (4%)	< 0,001
Arteriografía	11 (13,4%)	9 (1,3%)	< 0,001
Tratamiento con ácido tranexámico	50 (61%)	98 (14,2%)	< 0,001
Tratamiento con concentrado de fibrinógeno	45 (54,8%)	49 (7,3%)	< 0,001
Tratamiento con complejo protrombínico	5 (6,1%)	21 (3,1%)	0,16
Productos sanguíneos			
Hematíes (primeras 24 horas)	4 (3-8)	2 (2-4)	< 0,001
Plasma fresco (primeras 24 horas)	2 (1,75-4)	2 (1-2)	0,001
Plaquetas (primeras 24 horas)	1 (0-2)	1 (1-1)	0,004
Complicaciones			
SDMO	10 (12,2%)	23 (3,4%)	< 0,001
SDRA	17 (20,7%)	66 (9,8%)	0,003
Shock séptico	10 (12,2%)	50 (7,4%)	0,13
Trombosis	6 (7,3%)	21 (3,1%)	0,05
Infección nosocomial	25 (30,5%)	143 (21,3%)	0,06

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva.
Los datos se reportan como números con su correspondiente porcentaje (%) o medianas con su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%).

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados.

Primera, la naturaleza retrospectiva del análisis lo hace susceptible a factores de confusión no observados, que podrían haber influido en los resultados o limitar su aplicabilidad a otras poblaciones. No obstante, se empleó un modelo de regresión ajustado por múltiples covariables relevantes en la población traumática, y se realizó un análisis de regresión no lineal que evidenció una asociación progresiva entre los niveles de fibrinógeno y la mortalidad, lo que aporta mayor solidez a los hallazgos frente a la simple definición de un punto de corte. Aunque es posible que exista cierto sesgo de indicación debido a que los pacientes con hipofibrinogenemia recibieron más intervenciones de control de daños, el impacto real sobre los resultados parece ser limitado por dos razones. En primer lugar, la gravedad clínica fue cuidadosamente ajustada en los modelos multivariantes, lo cual reduce el riesgo de confusión por indicación. En segundo lugar, a pesar de haber recibido un manejo más intensivo, el grupo con hipofibrinogenemia presentó una mayor mortalidad, lo que sugiere que el tratamiento no intervino como un factor de confusión favorable. Por el contrario, si dichas intervenciones hubieran tenido un efecto protector, es razonable pensar que la asociación entre hipofibrinogenemia y mortalidad podría estar subestimada, y no sobrestimada. Además, los predictores incluidos en el modelo (marcadores de hipoxia tisular, hemorragia y coagulopatía) tienen un fundamento fisiopatológico robusto que respalda su relevancia clínica.

Segunda, aunque la escala FiT-6 fue desarrollada y validada internamente mediante técnicas de validación cruzada y Bootstrap, es necesaria una validación externa. Será necesario confirmar su reproducibilidad y aplicabilidad en otras cohortes de pacientes traumáticos. Además,

dado que el número de pacientes con hipofibrinogenemia fue limitado, es posible que se requiera una cohorte más amplia para reforzar la estabilidad y la generalización del modelo. La validación externa ya ha sido contemplada como una siguiente fase del presente proyecto, con el objetivo de reforzar la robustez del modelo y su aplicabilidad clínica.

Tercera, en este estudio, los niveles de fibrinógeno fueron determinados mediante el método derivado del tiempo de protrombina (TP), incluido en el panel estándar de pruebas de coagulación al ingreso hospitalario. Aunque el método de referencia internacional es la medición por Clauss, en nuestro centro esta se reserva para casos con niveles derivados inferiores a 170 mg/dl, en línea con la práctica habitual de muchos centros de referencia a nivel nacional. Es importante destacar que el método derivado del TP puede sobreestimar los niveles reales de fibrinógeno medidos por Clauss, especialmente cuando estos son bajos, como ocurre en contextos de coagulopatía, hipoperfusión o hemorragia masiva. Esta sobreestimación puede llevar a una subvaloración de la gravedad de la hipofibrinogenemia, con posibles implicaciones clínicas. No obstante, la escala FiT-6 no pretende predecir valores absolutos de fibrinógeno, sino identificar un perfil clínico compatible con un alto riesgo de hipofibrinogenemia. Por ello, consideramos que la utilidad de la herramienta se mantiene, incluso en contextos donde se emplea el método derivado. Esta consideración metodológica se relaciona estrechamente con la necesidad de una validación externa, ya expuesta en la limitación previa.

Cuarta, la mayoría de los casos de nuestra cohorte corresponden a traumatismo cerrado, con escasa representación del traumatismo penetrante, lo que podría reducir la capacidad discriminativa de la escala en ese subgrupo específico. No obstante, el traumatismo penetrante presenta una baja incidencia tanto en España como en Europa, con tasas reportadas en torno al 4%, por lo que la distribución de nuestra cohorte es consistente con la observada en otros registros nacionales e internacionales de mayor escala, lo que respalda la aplicabilidad del análisis en nuestro contexto asistencial[28]. Por último, no se ha evaluado el impacto terapéutico de la escala FiT-6 sobre los resultados clínicos, lo que requeriría estudios prospectivos futuros que validen su utilidad como herramienta de decisión en el manejo del paciente traumático.

En conclusión, se desarrolló y validó internamente la escala FiT-6, una herramienta clínica simple, basada en parámetros accesibles desde el ingreso, que permite predecir de forma precoz niveles bajos de fibrinógeno, condición asociada a mayor mortalidad y requerimientos transfusionales. Su aplicación podría servir de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas tempranas en la enfermedad traumática grave, aunque nuestra escala debe ser validada en forma prospectiva y externamente para confirmar su utilidad y su impacto clínico sobre los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores utilizaron ChatGPT-4 (OpenAI) como herramienta de apoyo para mejorar la legibilidad y la claridad del texto, bajo su supervisión y responsabilidad.

Contribución de los autores

ARB, GS, MC, SC, SU, XD, NM, JB, RA, MB, AR y GM han contribuido en la concepción, el diseño del estudio, la adquisición de datos, el análisis y la interpretación de datos. ARB, GS, MC, SC, SU, AR, MB y GM han participado en la confección del borrador del artículo y en la revisión crítica del contenido intelectual. ARB, GS, MC, SC, SU, XD, NM, JB, RA, MB, AR y GM han contribuido a la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el equipo multidisciplinar implicado en la atención al paciente traumático grave tanto pre-hospitalario como intrahospitalario.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502296.

Bibliografía

1. Teeter W, Neal MD, Brown JB, MacLeod JBA, Vesselinov R, Kozar RA. Trauma-induced coagulopathy: Prevalence and association with mortality persist 20 years later. Shock. 2024;62:380–5, http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000002046.
2. Chico Fernández M, Mudarra Reche C. Las coagulopatías del trauma [Traumatic coagulopathies]. Med Intensiva. 2019;43:497–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.09.001.
3. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:30, http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3.
4. Hayakawa M. Dynamics of fibrinogen in acute phases of trauma. J Intensive Care. 2017;5:4–9, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0270-5.
5. Winearls J, Campbell D, Hurn C, Furyk J, Ryan G, Trout M, et al. Fibrinogen in traumatic haemorrhage: A narrative review. Injury. 2017;48:230–42, http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.11.019.
6. Kleinveld DJB, Hamada SR, Sandroni C. Trauma-induced coagulopathy. Intensive Care Med. 2022;48:1642–5, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06752-0.
7. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy

following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023;27:1–45, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-023-02171-2.
8. Llau JV, Aldecoa C, Guasch E, Marco P, Marcos-Neira P, Paniagua P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva. Primera actualización 2023 (documento HEMOMAS-II). Med Intensiva. 2023;47:454–67, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2023.03.007.
9. Davenport R, Curry N, Fox EE, Thomas H, Lucas J, Evans A, et al. Early and empirical high-dose cryoprecipitate for hemorrhage after traumatic injury: The CRYOSTAT-2 randomized clinical trial. JAMA. 2023;330:1882–91, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.17499.
10. Serviá L, Llompart-Pou JA, Chico-Fernández M, Montserrat N, Badia M, Barea-Mendoza JA, et al. Development of a new score for early mortality prediction in trauma ICU patients: RETRASCORE. Crit Care. 2021;25:420, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-021-00941-5.
11. Gauthier J, Wu QV, Gooley TA. Cubic splines to model relationships between continuous variables and outcomes: A guide for clinicians. Bone Marrow Transplant. 2020;55:675–80, http://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0679-x.
12. Han J, Seok J, Yoon SY, Kim SH, Lee JY, Ye JB, et al. Synergistic prognostic value of base excess and fibrinogen in predicting mortality after severe trauma. Hong Kong J Emerg Med. 2025;32:e12079, http://dx.doi.org/10.1002/hkj2.12079.
13. Paydar S, Dalfardi B, Shayan Z, Shayan L, Saem J, Bolandparvaz S. Early predictive factors of hypofibrinogenemia in acute trauma patients. J Emerg Trauma Shock. 2018;11:38–41, http://dx.doi.org/10.4103/JETS.JETS_37_17.
14. 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, http://dx.doi.org/10.1186/cc12816.
15. Škola J, Bílská M, Horáková M, Tégl V, Beneš J, Škulec R, et al. Shock Index for early detection of low plasma fibrinogen in trauma: A prospective observational cohort pilot study. J Clin Med. 2023;12:1707, http://dx.doi.org/10.3390/jcm12041707.
16. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anaesth. 2010;105:116–21, http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq151.
17. Helsloot D, Fitzgerald M, Lefering R, Verelst S, Missant C. Trauma-induced disturbances in ionized calcium levels correlate parabolically with coagulopathy, transfusion, and mortality: a multicentre cohort analysis from the Trauma-Register DGU®. Crit Care. 2023;27:1–12, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-023-02230-8.
18. Gauss T, Campion S, Kerever S, Eurin M, Raux M, Harrois A, et al. Fibrinogen on admission in trauma score: Early prediction of low plasma fibrinogen level in trauma patients. Eur J Anaesthesiol. 2018;35:25–32, http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000734.
19. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: Impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. Crit Care. 2015;19:1–10, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0817-9.
20. Richards J, Fedeles BT, Chow JH, Scalea T, Kozar R. Raising the bar on fibrinogen: A retrospective assessment of critical hypofibrinogenemia in severely injured trauma patients. Trauma Surg Acute Care Open. 2023;8:1–6, http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2022-000937.
21. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. Injury. 2017;48:1074–81, http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.03.019.
22. Bouzat P, Ageron FX, Charbit J, Bobbia X, Deras P, Nugues JBD, et al. Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: An analysis of a large regional database. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018;26:1–8, http://dx.doi.org/10.1186/s13049-018-0523-0.
23. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: A multicentre observational study. Crit Care. 2014;18:R52, http://dx.doi.org/10.1186/cc13798.
24. Lv K, Yuan Q, Fu P, Wu G, Wu X, Du Z, et al. Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: A single-center analysis of 2570 patients. World J Emerg Surg. 2020;15:1–9, http://dx.doi.org/10.1186/s13017-020-00332-1.
25. Sabouri M, Vahidian M, Sourani A, Mahdavi SB, Tehrani DS, Shafiei E. Efficacy and safety of fibrinogen administration in acute post-traumatic hypofibrinogenemia in isolated severe traumatic brain injury: A randomized clinical trial. J Clin Neurosci. 2022;101:204–11, http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2022.05.014.
26. Niakan A, Khalili H, Vosoughi M, Azizi E, Ghaffarpasand F. Effects of serum fibrinogen correction on outcome of traumatic cranial surgery: A randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin Neurol Neurosurg. 2023;229:107709, http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107709.
27. Chico-Fernández M, Barea-Mendoza JA, Pérez-Bárcena J, García-Sáez I, Quintana-Díaz M, Marina L, et al. Concomitant Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock: Outcomes Using the Spanish Trauma ICU Registry (RETRAUCI). Am Surg. 2021;87:370–5, http://dx.doi.org/10.1177/0003134820949990.
28. Gutiérrez-Gutiérrez J, Barea-Mendoza JA, García-Fuentes C, Llompart-Pou JA, Guardiola-Grau B, Durán-Suquía M, et al. Traumatismo penetrante en España: análisis del registro español de trauma en UCI (RETRAUCI). Med Intensiva. 2025;49:502165, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2025.502165.