



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectividad del concentrado de fibrinógeno en pacientes traumáticos con hemorragia crítica

Celia González Guerrero

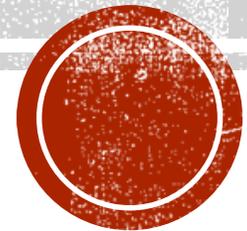
ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

EFFECTIVIDAD DEL CF EN PACIENTES TRAUMÁTICOS CON HEMORRAGIA CRÍTICA

Celia González Guerrero
J Bruno Montoro Ronsano



INTRODUCCIÓN



- Los traumatismos severos incluyen desde accidentes de tráfico, homicidios, suicidios o guerras, hasta caídas domésticas. Estas lesiones traumáticas representan **una de cada 10 muertes**.
- Concretamente, la **hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo**. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presenta una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT).
- Los pacientes con CAT tienen cinco veces **más riesgo de muerte** en las primeras 24h, **más requerimientos transfusionales**, una **mayor estancia hospitalaria**, y son susceptibles de **más complicaciones**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CAT

- Dos tipos de coagulopatías en el contexto del paciente traumático:
 - **la CAT propiamente:** es una respuesta patológica debida a una desregulación en la hemostasis, secundaria a una lesión traumática.
 - **La coagulopatía iatrogénica,** en cambio, es debida al tratamiento previo con anticoagulantes orales, ó bien, a la hemodilución debida a la abundante fluidoterapia administrada tras la hemorragia crítica.
- La CAT se trata de un cuadro muy similiar a la CID. Comparten:
 - **niveles bajos de fibrinógeno** (fibrinólisis aumentada, y por tanto, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina),
 - **recuento bajo de plaquetas,**
 - **tiempo de protrombina prolongado,**
 - **niveles bajos de proteínas que controlan la coagulación** (p.ej, bajan los niveles de antitrombina y se produce, en consecuencia, la hipercoagulación; ó disminuyen los niveles del inhibidor de la alfa2-plasmina produciéndose más fibrinólisis).

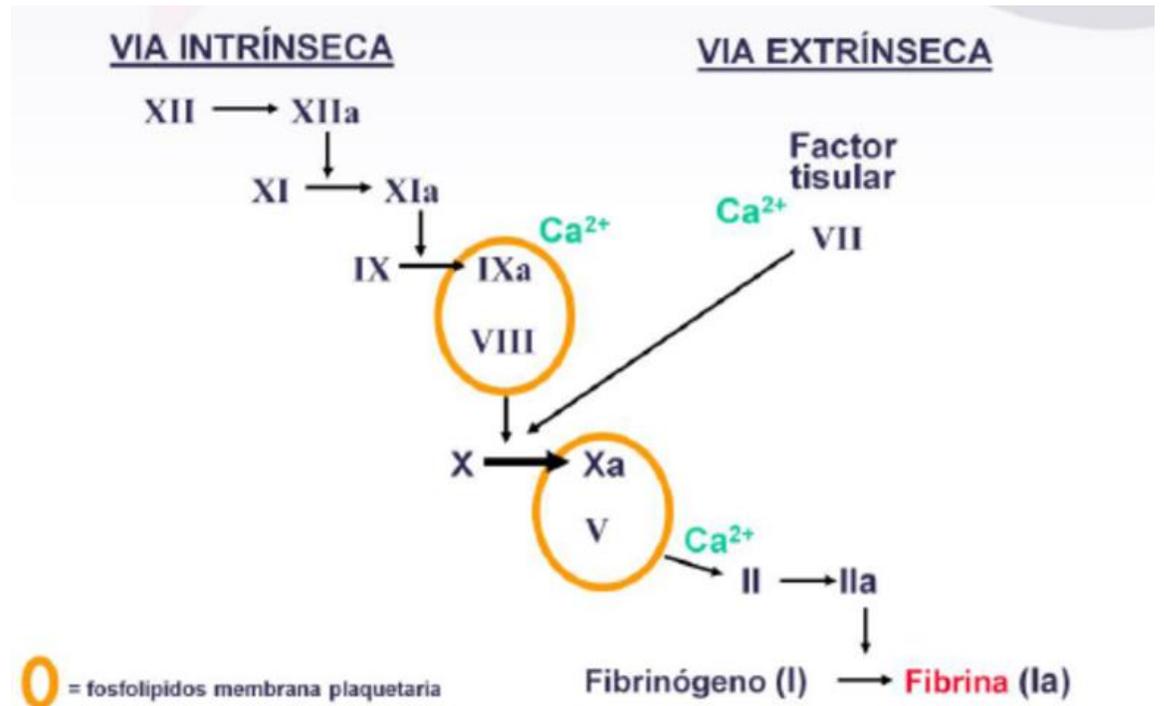


FISIOPATOGENIA DE LA CAT

Tradicionalmente:

- *Cell-based Model*
- Mecanismos CAT focalizados en la **triada hemodilución + hipotermia + acidosis.**

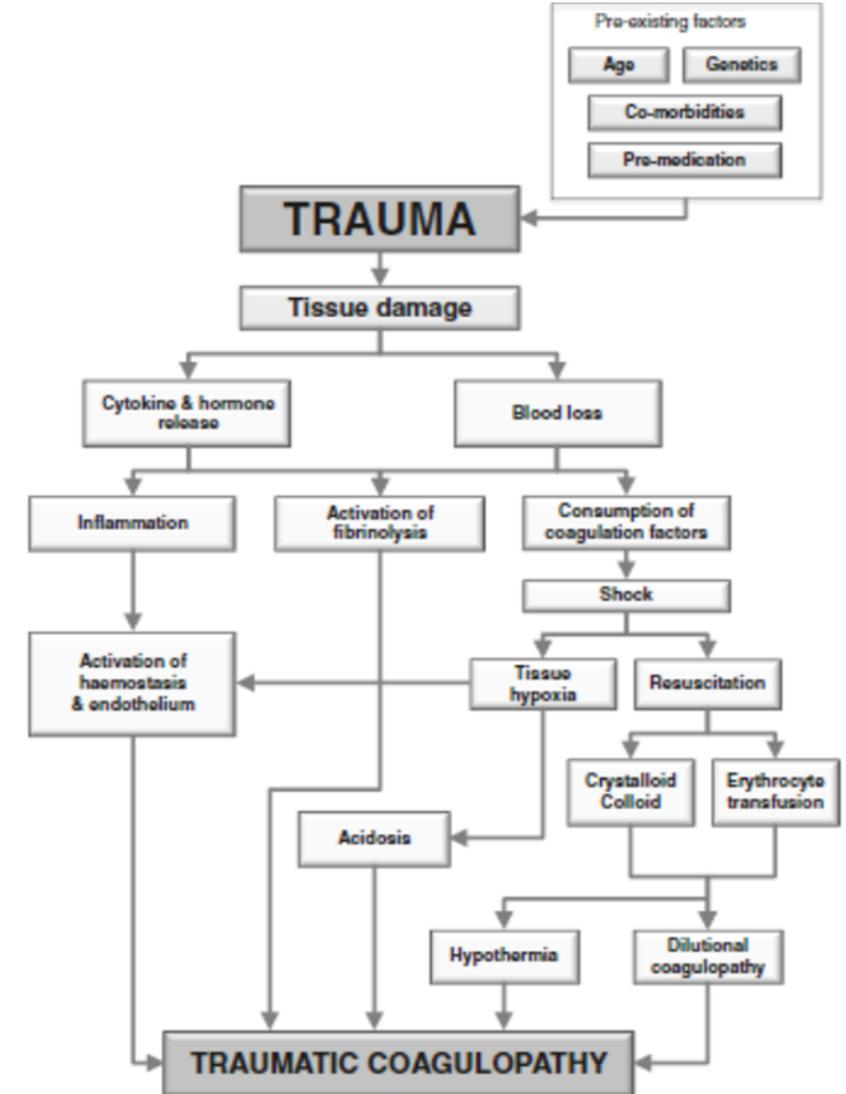
Pero, la CAT ha demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado.



FISIOPATOGENIA DE LA CAT

Otros factores implicados:

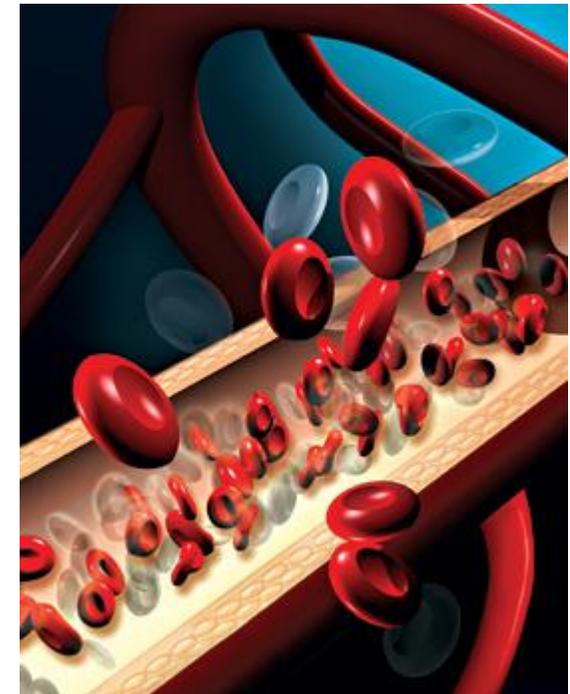
- **DISFUNCIÓN PLAQUETARIA**
- **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**
- **ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA C:** la proteína C tiene una actividad dual:
 - **Citoprotectora** frente a la citotoxicidad secundaria a la hipoperfusión tras el shock hemorrágico, anti-inflamatoria y limitante de la permeabilidad del endotelio (más permeabilidad, más inflamación y más edema).
 - **Anticoagulante**, inhibiendo la formación de la trombina (inhibiendo los factores FVa y FVIIIa) y promoviendo la fibrinólisis.
- **MODIFICACIÓN OXIDATIVA DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA COAGULACIÓN**
- **HIPERFIBRINÓLISIS**



MANEJO DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA

El **tratamiento** (terapia de remplazo) precoz de la coagulopatía, junto con el **rápido diagnóstico** y el **control del foco de sangrado** son tres puntos clave en el manejo inicial de la hemorragia crítica.

- **Concentrado de fibrinógeno (CF)**
- Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)
- Plasma fresco congelado (PFC)
- Concentrados de hematíes y de plaquetas
- Ácido tranexámico (ATX)
- Calcio
- Fluidoterapia.



CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP)



- Los CCP comercializados en España contienen **4 factores de coagulación (II, VII, IX y X)**.
- **Indicaciones aprobadas en ficha técnica:**
 - **reversión urgente de la anticoagulación** por antagonistas de la vitamina K (normalización del INR entre 10 y 30 minutos después de la administración)
 - **tratamiento y profilaxis perioperatorios de sangrado por deficiencia congénita** de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K
- Pero, su **uso off-label es cada vez más habitual** en pacientes no anticoagulados.
- Las guías clínicas para el manejo de la hemorragia crítica en pacientes traumáticos recomiendan su uso en pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un **grado de evidencia/recomendación 2C**.
- Cada vez más guías clínicas destacan sus numerosas **ventajas frente al plasma** (concentrado que no agrava la hemodilución, conservación a TA, administración independiente del grupo sanguíneo, rápida administración y rápida reversión de la anticoagulación).



PLASMA (PFC)

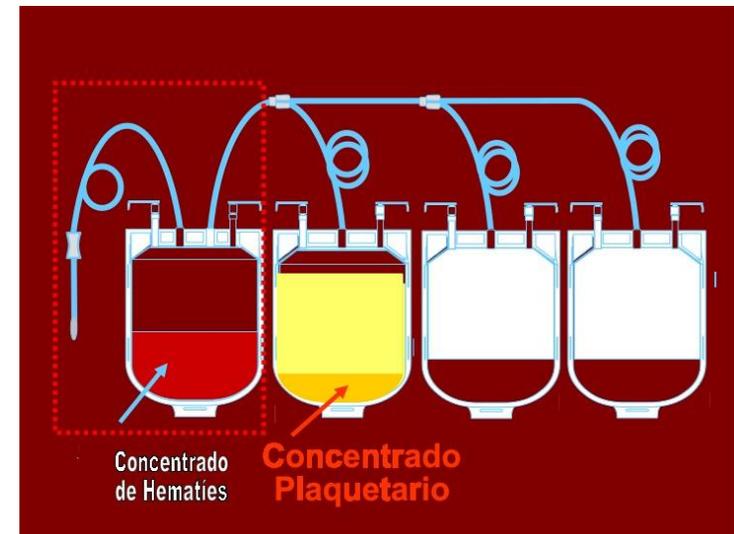


- Las guías clínicas recomiendan (**grado 1B**) una dosis inicial de 10-15ml/Kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica.
- El PFC contiene **pro-coagulantes** (como factores de coagulación y fibrinógeno), **inhibidores de la cascada de coagulación**, **albúmina** y **inmunoglobulinas**.
- Aproximadamente se calcula **4 unidades de PFC aportan 1 gramo de fibrinógeno**.
- **Desventajas** frente al CF o al CCP: ambos concentrados no requieren de condiciones especiales de conservación, no requieren ser descongelados, no requieren de pruebas de compatibilidad, pueden ser administrados rápidamente con el consecuente rápido efecto, y no producen la hemodilución producida por el plasma.

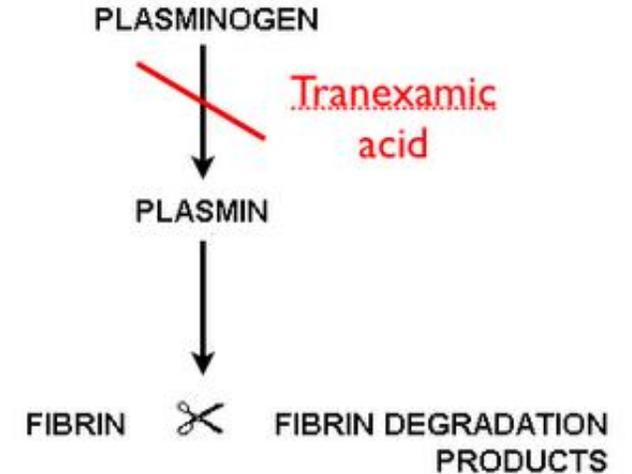


CCHH Y CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

- Se recomienda la administración de concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90mg/L (**grado 1C**).
- Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de 50×10^9 plaquetas/L (**grado 1C**) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia.



ÁCIDO TRANEXÁMICO (ATX)

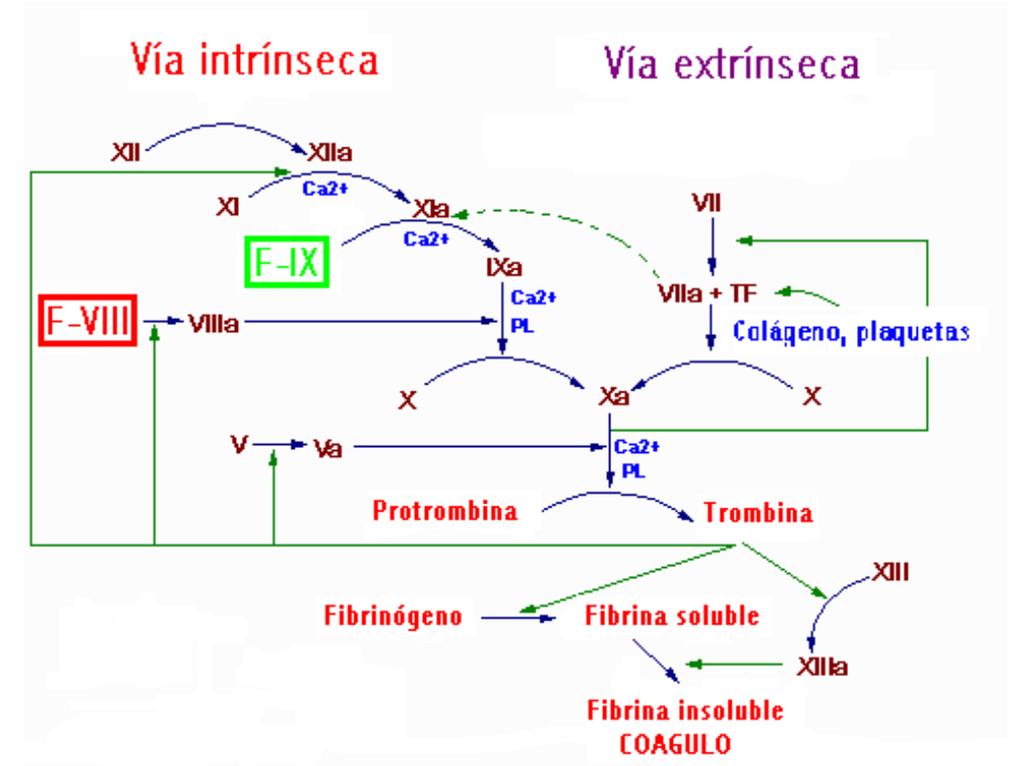


- Las guías clínicas europeas para el manejo de la hemorragia crítica del paciente traumático recomiendan el uso de **antifibrinolíticos (grado 1B)** en pacientes con hiperfibrinólisis.
- En la actualización del documento Sevilla se recomienda el tratamiento con **ATX** para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (**grado 1B**).
- El **ATX** es 10 veces **más potente** que el ácido épsilon aminocaproico.
- Las **dosis** recomendadas de ATX son de 10-15mg/Kg seguidas de una infusión de 1-5mg/kg/h.



CALCIO

- El calcio es **imprescindible para la activación de los factores de coagulación** en las distintas fases, por lo que será necesario mantener unos niveles correctos.
- Las guías recomiendan con un **grado de evidencia/recomendación 1C** la monitorización de los niveles plasmáticos de calcio para mantenerlos >0.9 mmol/l (intervalo terapéutico 1.1-1.3 mmol/l) durante la transfusión masiva.
- **Niveles bajos** de calcio plasmático al ingreso han sido asociados con **mayor necesidad transfusional y una mayor mortalidad**.



FLUIDOTERAPIA



- Las guías clínicas recomiendan que la fluidoterapia sea iniciada precozmente en los pacientes con sangrado activo y con hipotensión arterial (**grado 1A**).
- Es la primera medida ante cualquier tipo de hemorragia grave, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia.
- Se recomienda que los **crystaloides** constituyan la opción inicial para restablecer la volemia (**grado 1B**). Los crystaloides más empleados son la solución salina isotónica al 0.9%, la solución de Ringer y otras soluciones “equilibradas” (Plasmalyte®, conteniendo acetato; Ringer lactato® conteniendo lactato).
- El principal efecto adverso de la resucitación con crystaloides es la **coagulopatía dilucional**. Por este motivo, **cuando los crystaloides no sean suficientes**, cabe **valorar el uso de coloides**.

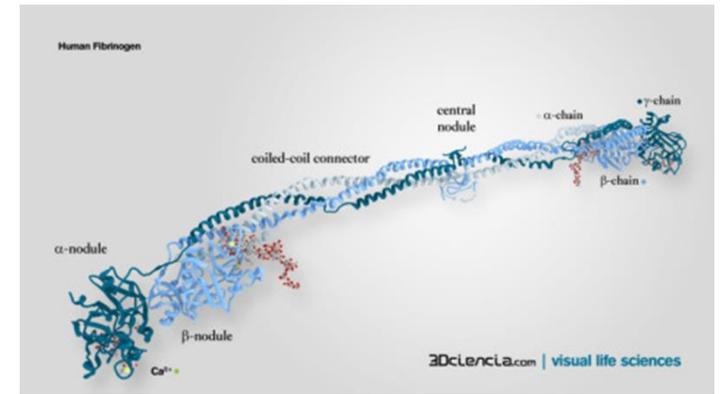


FLUIDOTERAPIA: COLOIDES

- Las **gelatinas** presentan como inconvenientes su bajo peso molecular, su capacidad expansora limitada (70-80%), y su vida media corta (2-3 horas).
- La **albúmina** tiene un gran efecto expansor de volumen (albúmina 5%: 100%; albúmina 20%: 200-400%) de inicio rápido y acción mantenida, pero no se recomienda su uso en el contexto del paciente sangrante. Se retiene exclusivamente en el espacio intravascular, pudiendo **agravar el edema intersticial y pulmonar** + puede provocar **trastornos en la coagulación**.
- **Hidroxietilalmidones** son los más usados para la expansión de volumen cuando la infusión única de cristaloides no se considere suficiente. Deben ser utilizadas a las dosis mínimas efectivas y durante el periodo de tiempo más breve posible.*
- **Alertas de seguridad** publicadas en 2013 por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) **hidroxietilalmidones** no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Estas soluciones **sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas** y vigilando la función renal durante al menos 90 días, cuando el tratamiento con cristaloides sea insuficiente.



EL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (CF)



- El primer factor de coagulación en alterarse en la CAT es el fibrinógeno (=factor I de la coagulación). Es el más sensible.
- Glicoproteína de **síntesis hepática**, semivida de 4-5 días y una ratio de recambio catabólico (no patológico) diario del 25%.
- El fibrinógeno juega un **papel clave en el equilibrio hemostático**. Está implicado tanto en la fase de **agregación plaquetaria** como en la **formación del coágulo de fibrina y en su estabilización**. El resultado final del equilibrio entre la formación del coágulo de fibrina y la fibrinólisis determinará las manifestaciones clínicas: hemorragia, trombosis o equilibrio hemostático.
- Se considera que la concentración plasmática de fibrinógeno debería situarse en el rango de **2,0 - 4,5g/L** para mantener una correcta hemostasia.



EL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (CF)

- Existen **tres formas de aportar fibrinógeno**: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno (CF).
- El CF es el que más se utiliza: no necesita de refrigeración, no pruebas cruzadas, no hemodilución y administración rápida (hasta 6g en menos de 3 minutos).
- El CF se comercializa en forma de polvo para solución inyectable o perfusión, 1 g de fibrinógeno humano/vial, por lo que se comportará igual que el fibrinógeno endógeno.
- **Indicación aprobada**: tratamiento de hemorragias en pacientes con **hipo o afibrinogenemia congénita** con tendencia al sangrado, pero no la hipofibrinogenemia adquirida, como sería el caso de la CAT.
- Su **uso off-label** respaldado por guías clínicas con un grado de recomendación/evidencia **1C**. Se sabe que **niveles de fibrinógeno bajos son un factor pronóstico negativo de supervivencia**.



DOSIFICACIÓN DEL CF

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

- **La dosis de CF debe ser ajustada individualmente** para cada paciente ya que existe riesgo de trombosis. Necesaria la monitorización estrecha de los niveles de fibrinógeno, además del control estricto para detectar signos o síntomas de trombosis.
- **¿Límite óptimo para la reposición de fibrinógeno plasmático?**
 - Las guías clínicas inglesas, irlandesas y americanas: <1g/L.
 - El documento Hemomas, las *European Trauma Guidelines*, la *European Society of Anaesthesiology*, y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*: <1,5g/L.
 - El Documento Sevilla: <2,0g/L.
- La **evidencia disponible al respecto es débil**, basada en estudios observacionales con muestras pequeñas de pacientes y en opiniones de expertos.



GUÍAS CLÍNICAS ÚTILES



RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition



Rolf Bossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Otter¹⁵, Louis Ridder¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn¹⁹

ARTICULO ESPECIAL

2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica

Actualización del Documento «Sevilla»

S. R. Leal-Noval^{1,3*}, M. Muñoz^{2,3}, M. Asuero³, E. Contreras³, J. A. García-Erce³, J. V. Llau³, V. Moral³, J. A. Páramo³ y M. Quintana³

¹Coordinador General. ²Vicecoordinador General. ³Coordinador de bloque temático.



INCREMENTO CONSUMO DE CF



- En trauma se detecta un **incremento del consumo** del CF, sobretodo en los años 2013 y 2014.
- **Alta variabilidad** entre las recomendaciones de las **guías clínicas**, y en la **práctica clínica** según el médico responsable.
- **Margen de intervención por parte del farmacéutico** de cara a mejorar la utilización de fibrinógeno:
 - Realización estudios observacionales,
 - Validación de tratamientos,
 - Participación en la elaboración protocolos.





CONTEXTO

REVISIONES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica:
una revisión de la literatura

Celia González Guerrero and José Bruno Montoro Ronsano

FIBRINOGEN REPLACEMENT IN TRAUMA UNCONTROLLED BLEEDING: A REVIEW OF THE LITERATURE

GONZÁLEZ GUERRERO CELIA, MONTORO RONSANO JOSÉ BRUNO

ABSTRACT

There are many theoretical reasons to consider the fibrinogen replacement in the patient with Trauma-Induced Coagulopathy (TIC), but not many conclusive high-quality prospective studies have been carried out to determine its optimal efficacy and safety. The fibrinogen use is based on scarce observational data and empiric experience; while uncontrolled post-traumatic bleeding is still the leading cause of potentially preventable death among trauma patients.

This review aims to collect the data available in PubMed about the use of fibrinogen replacement in patients with TIC.

TREATMENT FOR CRITICAL BLEEDING – TRAUMA-INDUCED COAGULOPATHY –
FIBRINOGEN – BLOOD DERIVATES



PUBLICACIÓN PRINCIPAL



Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders

Celia González-Guerrero^a, Toni Lozano-Andreu^b, Maria Roch-Santed^a, Lucas Rivera-Sánchez^a, David Brandariz-Núñez^a, Lourdes Pastó-Cardona^b, Victoria Arellano-Orden^c, Juan C. Juárez-Giménez^a and Jose B. Montoro-Ronsano^a

The aim of the study was to assess the influence of fibrinogen concentrate on survival when it is used in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders. Secondly, to evaluate when the fibrinogen concentrate administration maximizes its efficacy, and to describe what other concomitant treatment the patients received in order to control their life-threatening hemorrhage. Retrospective, observational, and multicenter study was carried out in three trauma areas between June 2012 and June 2014. The totality of trauma patients with a documented life-threatening hemorrhage who received a fibrinogen concentrate prescription was included in the study. Demographic and analytical data, admission diagnosis, treatment indication, fibrinogen concentrate dose, survival after 1 and 7 days, hospitalization time, and concomitant blood product treatment were collected. One hundred and twenty-three patients were finally included. The mean dose of fibrinogen concentrate administered was 2.87 g. The mean initial fibrinogen plasma level was 1.49 g/l, which rose to 2.26 g/l. The number of patients who survived after 24 h was 80.49%, and 69.11% after 7 days. Lower fibrinogen plasma levels are statistically associated with a higher probability of death after 7 days ($P = 0.004$). The most suitable threshold to

recommend the fibrinogen concentrate administration has been found to be 1.5 g/dl ($P = 0.006$, after 24 h; $P = 0.032$, after 7 days). Finally, the most common concomitant treatment was the erythrocytes concentrate. A statistically significant relationship between lower fibrinogen plasma levels and a higher probability of death after 7 days has been found. Our data support the threshold of 1.5 g/l as the recommended level to administer fibrinogen concentrate in trauma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27:000–000 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2016, 27:00–00

Keywords: blood product, fibrinogen, life-threatening hemorrhage, trauma patients

^aPharmacy Service, University Hospital of Vall d'Hebron, ^bPharmacy Service, University Hospital of Bellvitge, Barcelona and ^cCritical Care Unit, Virgen del Rocío, Seville, Spain

Correspondence to: Celia González Guerrero, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
E-mail: celia.gg3@gmail.com

Received 9 December 2015 Accepted 1 January 2016



OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

Evaluar la influencia que la administración del CF tiene en la supervivencia de los pacientes traumáticos con hemorragia crítica.

2.2 Objetivos secundarios:

2.2.1 Evaluar la **efectividad** de la administración del CF.

2.2.2 Evaluar **cuando la efectividad** de la administración del CF **es óptima**.

2.2.3 Determinar un **objetivo terapéutico** para conseguir con la administración del CF.

2.2.4 **Describir qué otros tratamientos** recibieron los pacientes traumáticos incluidos en el estudio para controlar la hemorragia crítica.



APROBACIÓN CEIC

Al ser observacional y retrospectivo no hace falta consentimiento informado.

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 20 de diciembre de 2013 la propuesta del promotor:

Servei de Farmàcia-HUVH

para que sea realizado en este Centro, el Estudio Post Autorización código FIBRINÓGENO2013 / EudraCTnº: -, titulado:

Estudio de utilización del fibrinógeno en pacientes con hemorragia masiva, grave o alto riesgo de padecer una hemorragia grave, en el Hospital Universitario Vall Hebrón (HUVH).

Y que tras emitir un Informe favorable condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio
- Y que este Comité acepta que dicho Estudio Post Autorización sea realizado por la Dra. CELIA GONZALEZ GUERRERO como investigadora principal.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es

la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico

Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química

Vocales : Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Amadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacólogo
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor. Médico
Vilca Yenglé, Luz María. Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 27 de febrero de 2014.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c03), ou=Serveis Publics de Certificacio
CPXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.02.27 15:09:21 +01'00'

Firmado: Sra. Mireia Navarro
Secretaria del CEIC



METODOLOGÍA

- ❑ Estudio **multicéntrico, observacional y retrospectivo**, llevado a cabo en tres áreas de traumatología (HUVH, Bellvitge y Virgen del Rocío).
- ❑ **Población:** la totalidad de los pacientes tratados con una prescripción médica de CF (Riastap®) y con una hemorragia crítica documentada entre Junio de 2012 y Junio de 2014.
- ❑ **Datos recogidos:**
 - **datos demográficos:** edad, sexo, dosis de CF, indicación, diagnóstico al ingreso, presencia de hemorragia activa, si cirugía, supervivencia a las 24 horas y a los siete días,
 - **datos bioquímicos** recogidos antes y después de la administración de CF, y a los tres y siete días:
 - fibrinógeno plasmático,
 - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada,
 - Tiempo de Quick,
 - recuento de plaquetas,
 - hemoglobina,
 - hematocrito,
 - **administración concomitante de otros productos hemoderivados.**
- ❑ Una **base de datos (Excel)** ha sido creada para el procesamiento de los datos.



RESULTADOS: DESCRIPCIÓN POBLACIÓN



- 140 pacientes traumáticos con una prescripción de CF inicialmente incluidos.
- Finalmente, **123** con administración de CF confirmada,
- Edad media: **53 años** (18-88 años),
- **65% hombres**,
- **Diagnósticos** más frecuentes: politraumatismo (48,10%), sepsis (18,99%), quemaduras severas (7,59%) y traumatismo craneoencefálico (6,67%).
- El 76% requirió cirugía, el 88% sufrió una hemorragia activa.
- **Supervivencia a las 24 horas: 80,49%** (= mortalidad del 19,51%),
- **Supervivencia a los 7 días: 69,11%** (= mortalidad del 30,89%).



RESULTADOS:

EVALUAR LA EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL CF

	Valores de referencia	Antes	Después	A los 3 días	A los 7 días
Hemoglobina (g/dL)	12-18	9,79	10,06	9,73	-
Hematocrito (%)	36-52	29,23	29,44	28,76	-
Plaquetas 1,49(x10⁹ plaquetas/L)	140-400	218,5	171,64	145,63	-
Tiempo de Quick (%)	80-120%	57,55	66,72	78,73	85,17
TTPA (s)	20-40	50,44	42,98	34,65	32,36
Fibrinógeno (g/L)	2-4,5	1,49	2,26	-	-



RESULTADOS:

¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA?

Estudio de la **asociación** de los parámetros **hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA** antes de la administración del CF con la **supervivencia a las 24 horas**.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a las 24h	9,74	29,03	62,07	45,18
Pacientes que mueren a las 24h	10,06	30,25	46,57	67,64
Significación	P>0,05	P>0,05	0,031	0,035

Estudio de la **asociación** de los parámetros **hemoglobina, hematocrito, Tiempo de Quick y TTPA** antes de la administración del CF con la **supervivencia a los 7 días**.

	Hb (g/dL)	Hto (%)	TQ (%)	TTPA
Pacientes sobreviven a los 7 días	9,71	29,00	63,86	42,76
Pacientes que mueren a los 7 días	10,06	30,04	44,44	69,57
Significación	P>0,05	P>0,05	0,003	0,004



ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINÓGENO Y LA SUPERVIVENCIA

- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmáticos iniciales entre los pacientes que **murieron en las primeras 24h** con aquellos que **sobrevivieron**, se observa una diferencia estadísticamente significativa (**1,09g/L vs 1,59g/L, p=0,018**).
- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmático iniciales entre los pacientes que **murieron a los 7 días** con los que **sobrevivieron**, la diferencia es aún mayor (**1,13g/L vs 1,65g/L, p=0,003**).
- **Niveles de fibrinógeno plasmático más altos** tras la administración de CF están significativamente asociados con una **mayor probabilidad de supervivencia a los 7 días (p=0,05)**.
- Si se comparan los **niveles de fibrinógeno** plasmáticos **tras la administración de CF** entre los pacientes que **murieron a los 7 días** con aquellos que **sobrevivieron**, se observa una diferencia estadísticamente significativa (**1,84g/L vs 2,42g/L, p=0,008**).



ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINÓGENO Y LA SUPERVIVENCIA

Comparación de poblaciones según niveles plasmáticos de fibrinógeno (fb) previo **< o > a 1g/L**.

	Fb inicial (g/L)	Fb posterior (g/L)	Mortalidad a las 24 horas (%)	Mortalidad a los 7 días (%)
> 1g/L	2,19	2,71	10,53	17,54
< 1g/L	0,72	1,86	29,03	35,48
Significación			0,027	P>0,05

- Los pacientes con valores iniciales de fibrinógeno plasmático inferiores a 1g/L mueren casi el triple que los que tienen valores superiores a 1g/L (29,03% vs 10,53%, p=0,027).
- **Valores plasmáticos de fibrinógeno por debajo de 1 g/L es un factor pronóstico negativo** de muerte a las 24 horas.



LÍMITE ÓPTIMO PARA LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON CF

Significación estadística entre grupos según los niveles plasmáticos de fibrinógeno iniciales y la supervivencia a las 24h y a los 7 días.

Grupos comparados según niveles de fibrinógeno plasmático previos	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a las 24h	Fuerza asociativa con la probabilidad de supervivencia a los 7 días
< o > 2 g/L	P>0,05	P>0,05
< o > 1,5 g/L	P=0,006	P=0,047
< o > 1g/L	P=0,002	P>0,05

Efectividad: análisis por intervalos de niveles plasmáticos.

	Diferencia media niveles antes y después de la administración de CF (g/L)	Dosis media de CF (g)	Recuperación biológica (%)
<1 g/L	1,13	3,03	147,99
1 - 1,5 g/L	0,97	3,94	104,34
1,5 -2 g/L	0,45	2,33	66,92
>2 g/L	0,44	2,17	63,39

A niveles más bajos de fibrinógeno plasmático, mayores dosis de CF administradas, pero también mayor rendimiento.



OBJETIVO TERAPÉUTICO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CF

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$



	Mortalidad a los 7 días (%)	Significación
<o> 1,5 g/L	50 / 17	P=0.01
<o> 2,0 g/L	38 / 16	P = 0.008
<o> 2,5	33 / 10	P = 0.008
<o> 3,0	29 / 12	P = 0.09
<o> 3,5	26 / 21	P = 0.744

Se establece que **conseguir unos niveles de** fibrinógeno plasmático posteriores a la administración del CF superiores a **2,5 g/L marca una diferencia estadísticamente significativa** en la probabilidad de supervivencia a los 7 días (P=0,008).



RESULTADOS: DESCRIBIR LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Tratamiento	Porcentaje (%)
CCHH	78,86
PFC	44,72
Concentrados de plaquetas	30,89
ATX	30,89
CCP	29,27
Vitamina K	8,94
Calcio	8,13

La fluidoterapia con 17,33% ha sido considerada como infra-reportada.



LIMITACIONES

- No todo el mérito debido al CF. **Considerable tasa de otros tratamientos concomitantemente recibidos** con el mismo objetivo.
- **Observacional y retrospectivo:** limitaciones en cuanto a la **recogida de datos**.
 - No ha sido posible recopilar con fidelidad las dosis administradas de los otros tratamientos concomitantes,
 - algunos valores analíticos no fueron pedidos en el momento justo estudiado, o bien no pudieron ser recogidos.



CONCLUSIONES



- La **fisiopatología de la CAT** ha demostrado ser un cuadro más **complejo** y **multifactorial** que la tradicional triada hemodilución + hipotermia + acidosis.
- Actualmente el CF en pacientes traumáticos se sigue usando avalado mayoritariamente por una **evidencia basada en estudios observacionales y retrospectivos** con pequeñas muestras de pacientes, **revisiones sistemáticas** en las que la mortalidad no es el objetivo primario, **y en opiniones de expertos**.
- **Importancia de la dosificación de CF individualizada** para el contexto clínico de cada paciente, dejando atrás los protocolos estándar de transfusión masiva con fórmulas fijas para todo tipo de paciente con hemorragia crítica.



CONCLUSIONES



- Valores críticos de fibrinógeno ($<1\text{g/L}$) son un **factor predictivo de mortalidad** a las 24 horas.
- **Niveles** plasmáticos de fibrinógeno **más bajos** están asociados mediante regresión logística a un **mayor riesgo de muerte a los 7 días**.
- **Correlación significativa y directa** entre mayores **niveles plasmáticos de fibrinógeno** después de la administración del CF **y mayor probabilidad de sobrevivir**, tanto a las 24 horas post-administración como a los 7 días.
- **Límite** para la indicación de fibrinógeno, de $1,5\text{g/L}$ previo.
- **Objetivo terapéutico**, de $2,5\text{g/L}$ tras la administración del CF.

