Bleeding news



Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial

Pierre Bouzat, Jonathan Charbit, Paer-Selim Abback, Delphine Huet-Garrigue, Nathalie Delhaye, Marc Leone, Guillaume Marcotte, Jean-Stéphane David, Albrice Levrat, Karim Asehnoune, Julien Pottecher, Jacques Duranteau, Elie Courvalin, Anais Adolle, Dimitri Sourd, Jean-Luc Bosson, Bruno Riou, Tobias Gauss, Jean-François Payen; PROCOAG Study Group

JAMA. 2023 Apr 25;329(16):1367-1375. doi: 10.1001/jama.2023.4080.

Autora del comentario: Dra. Pilar Marcos. Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Introducción

El tratamiento de la hemorragia masiva en trauma sigue siendo un reto y su mortalidad elevada a pesar de estrategias como el uso de ácido tranexámico (TXA), la reducción de la resucitación con volumen y altas ratios transfusionales. Los protocolos de transfusión masiva difieren entre los hospitales en función de sus posibilidades. Así, unos utilizan ratios fijas transfusionales, otros guían la transfusión en función de los test viscoelásticos (TVE) y, otros mezclan ambas estrategias. De todas maneras, ninguna estrategia ha demostrado ser superior a otra y, en parte es debido a la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en esta situación y de cómo se definen conceptos. Por ejemplo, ¿Cuándo decimos que un paciente está en riesgo de presentar una hemorragia masiva (HM)?, ¿Qué es una HM?, ¿Qué es una transfusión masiva (TM)?, ¿Cómo definimos la coagulopatía aguda del traumático?

Últimamente, se han publicado estudios observacionales donde objetivan que la administración de plasma fresco congelado (PFC) junto con concentrado de complejo protrombínico de 4 factores (4F-CCC) podría disminuir la mortalidad del paciente traumático debida a hemorragia, sin incrementar los eventos trombóticos. De ahí este ECA que comentamos.

MATERIAL Y MÉTODOS del ECA comentado

Estudio de superioridad, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo realizado en 12 traumacenters de Francia (29 diciembre 2017 - 4 agosto 2021). La aleatorización se realizó dentro de la 1^{era} hora de ingreso. *Parece un planteamiento correcto y muy ambicioso.*

Criterios inclusión: Pacientes ≥ 18 años, en riesgo de HM dentro de la 1^{era} hora del trauma.

Bleeding news



Definición de riesgo de HM: Transfusión de \geq 1 concentrado de hematíes (CH) dentro de 1^{era} hora del trauma + evaluación de consumo de sangre (ABC) \geq 2, o una evaluación del médico responsable de riesgo de TM. Aquí ya tenemos el 1er problema metodológico dónde la definición de TM puede ser muy subjetiva al incluir la evaluación clínica.

Definición de TM: Administración de \geq 3 CH en la 1^{era} hora del trauma o de \geq 10 CH dentro de las 1^{eras} 24 horas del trauma. Segundo problema, ya que se aleatoriza en la 1^{era} hora y la segunda parte de la definición evalúa la TM dentro de las 1 eras 24 horas.

Definición de coagulopatía aguda: un TPr >1,2 y, grave cuando TPr >1,5.

Resucitación realizada: Según las guías europeas de resucitación del trauma: Terapia restrictiva en fluidos, altas ratios transfusionales (1:1 o 2:1), TXA 1+1 g dentro de las 3 1^{eras} horas, fibrinógeno en caso de valores <1,5 g/L o deficiencia funcional según TVE y, plaquetas para conseguir valores > 50x10^9/L. Aquí tenemos el 3^{er} problema metodológico al mezclar tratamiento guiado por ROTEM con coagulación convencional.

Hipótesis: La administración de 4F-CCC reduce la administración de productos sanguíneos dentro de las 1^{eras} 24 horas después del trauma.

Objetivos del estudio:

Principal: Diferencia entre el número total de productos sanguíneos (CH, PFC y plaquetas) administrados durante las 1^{eras} 24 horas en el grupo tratamiento y placebo.

Secundarios: Tiempo en alcanzar un TPr <1,5, mortalidades a 24 horas y 28 días, días de ingreso fuera de UCI, días sin VM, eventos trombóticos a los 28 días, entre otros.

Intervención:

Grupo tratamiento: 25 UI factor IX / Kg (1 mL//Kg). Dosis en rango recomendado (20-35 UI/Kg).

Grupo placebo: 1 mL/Kg de solución salina al 0,9%.

Se calculó apropiadamente un tamaño muestral de 350 pacientes entre los dos grupos.

Análisis estadístico y Resultados:

El **objetivo principal** es el cálculo absoluto de la diferencia de productos sanguíneos (U-Mann-Whitney) sin tener en cuenta aquellas variables que podrían haber sido confundidoras. En la tabla 1 del artículo se muestra cómo los grupos tratamiento y control no son comparables, ya que la proporción de pacientes que recibieron TXA y la cantidad de fibrinógeno administrada fueron

Bleeding news



significativamente mayores en el grupo placebo. Los autores no obtuvieron diferencias significativas en el número absoluto de productos sanguíneos administrados, sin tener en cuenta esta importante diferencia entre grupos. Por lo tanto, ¿hubiera conseguido reducir el número de productos sanguíneos recibidos la administración de 4F-CCC si el grupo control no hubiera recibido significativamente más TXA y fibrinógeno?

Dentro de los **objetivos secundarios**, los autores hacen mucho énfasis en el tiempo que se tarda en normalizar el TPr en ambos grupos y, aquí sí que utilizan un análisis de regresión multivariante, sin encontrar superioridad en el grupo 4F-CCC. Pero en el análisis no incluyen si se ha utilizado TVE o coagulación convencional para guiar la transfusión y, se debería haber tenido en cuenta.

También se analiza el **perfil de seguridad** del tratamiento con 4F-CC mediante un análisis bivariante. Los resultados obtenidos son que el grupo tratado con 4F-CCC presenta significativamente más eventos trombóticos que el placebo y, eso que el placebo recibió mayor dosis de TXA y fibrinógeno

Conclusiones

Los autores concluyen que la administración de 4F-CCF no reduce el número de productos sanguíneos transfundidos, no reduce el tiempo en que se tarda en normalizar el TPr y aumenta los eventos trombóticos, todo dentro de las 1^{eras} 24 horas del trauma.

Con lo comentado anteriormente:

- No podemos demostrar que el 4F-CCC no reduzca el número de productos sanguíneos transfundidos, ya que deberíamos considerar que el grupo control recibe más TXA y fibrinógeno.
- Tampoco podemos decir que la administración de 4F-CCC no reduce el tiempo en que se tarda en normalizar el TPr, ya que el ECA incluye unos pacientes cuyo tratamiento de la coagulopatía ha sido guiado por TVE y otros por coagulación convencional y, esto no se ha tenido en cuenta.
- Podemos "intuir" que la administración de 4F-CCC incrementa los eventos trombóticos, ya que, en el ECA, significativamente lo hace a pesar de que el grupo tratado con 4F-CCC recibe menos TXA y fibrinógeno, pero se deberían hacer ECAs dirigidos al respecto.
- Por lo tanto, no creo que este estudio pueda desaconsejar tan tajantemente el uso de 4F-CCC en el trauma con riesgo de TM.
- Con lo que cuesta realizar este tipo de ECAs, las definiciones y criterios de inclusión deberían ser más restrictivos y, el análisis considerar los factores de confusión. No siempre se consigue eliminar la confusión con la aleatorización, tal y como se demuestra en este estudio.