

More or less?

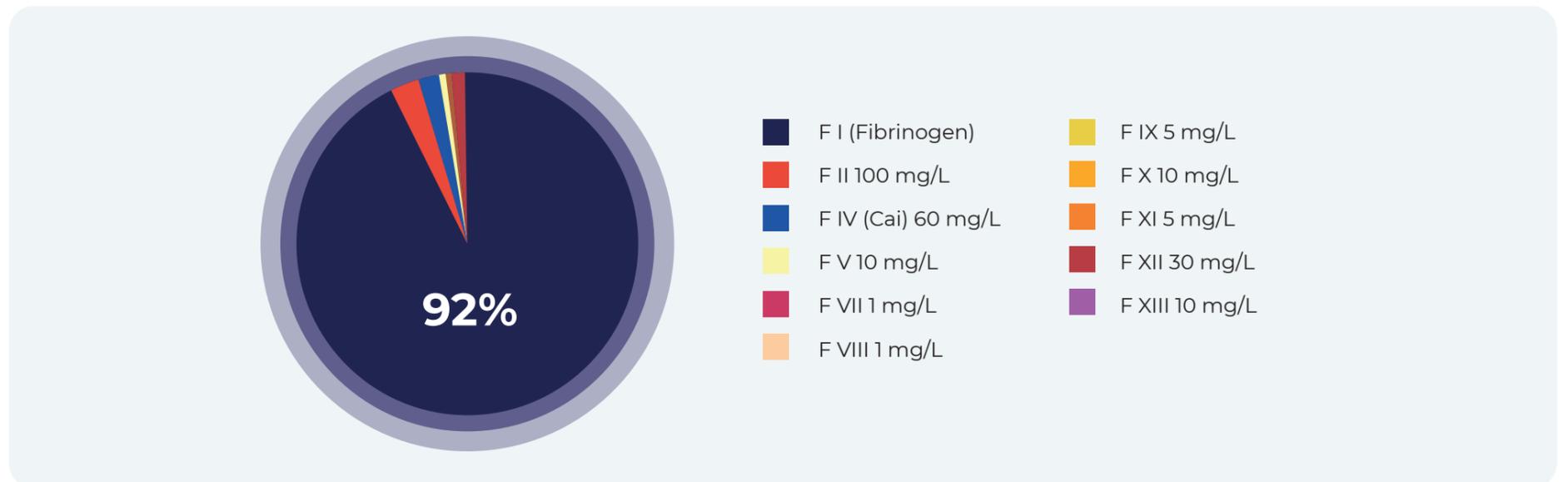
Chair: Tina Tomic Mahecic y Lidia Mora

Thursday 18th of April, 2024

1. FIBRINOGEN: THE HIGHER THE BETTER?

Kai Zacharowski

El fibrinógeno supone el 92% de los factores de coagulación presentes en el plasma. Su concentración crítica es 1 g/L y en situaciones de hemorragia masiva o de hemodilución, es el fibrinógeno el primer factor en reducirse de forma significativa en el plasma del paciente.



¿Puede el tratamiento con concentrado de fibrinógeno incrementar los niveles plasmáticos de tal forma que se incremente el riesgo trombótico después del trauma?

En un estudio retrospectivo se observó que el tratamiento con fibrinógeno durante las primeras 24 h tras el ingreso hospitalario de los pacientes con sangrado traumatológico no afectó a la evolución de los niveles de fibrinógeno entre el día 3 y el 7 postrauma en comparación con el grupo control.

SS Schlimp et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation Emergency Medicine* (2016) 24:29
10.1186/s13049-016-0221-8

Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine

ORIGINAL RESEARCH Open Access

Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study

Christoph J. Schlimp¹, Martin Ponschab¹, Wolfgang Voelckel², Benjamin Treichel³, Marc Maegele⁴ and Herbert Schöchl^{1,2*}

Abstract

Background: Fibrinogen concentrate (FC) is increasingly used as first line therapy in bleeding trauma patients. It remains unproven whether FC application increases post-traumatic plasma fibrinogen concentration (FIB) in injured patients, possibly constituting a prothrombotic risk. Thus, we investigated the evolution of FIB following trauma in patients with or without FC therapy.

Methods: At the AUVA Trauma Centre, Salzburg, we performed a retrospective study of patients admitted to the emergency room and whose FIB levels were documented thereafter up to day 7 post-trauma. Patients were categorized into those with (treatment group) or without (control group) FC therapy during the first 24 h after hospital admission. A subgroup analysis was carried out to investigate the influence of the amount of FC given.

Results: The study enrolled 435 patients: treatment group, $n = 242$ (56 %); control group, $n = 193$ (44 %), with median Injury Severity Score of 34 vs. 22 ($P < 0.001$) and massive transfusion rate of 18.4 % vs. 0.2 % ($P < 0.001$). In the treatment group (median FC dose 6 g), FIB was lower on admission and up to day 2 compared with the control group. In patients receiving high (≥ 10 g) doses of FC, FIB was lower up to day 5 as compared to controls. At other timepoints, FIB did not differ significantly between the groups. In the treatment vs. the control group, other coagulation parameters such as prothrombin time index and platelet count were consistently lower, while activated partial thromboplastin time was consistently prolonged at most timepoints. Inflammatory parameters such as C-reactive protein, interleukin-6 and procalcitonin were generally lower in controls.

Discussion: The rise of FIB levels from day 2 onwards in our study can be attributed to an upregulated fibrinogen synthesis in the liver, occurring in both study groups as part of the acute phase response after tissue injury.

Conclusions: The treatment of severe trauma patients with FC during bleeding management in the first 24 h after hospital admission does not lead to higher FIB levels post-trauma beyond that occurring naturally due to the acute phase response.

Keywords: Blood coagulation tests, Fibrinogen, Plasma, Trauma

	Concentrado de fibrinógeno	Control
	242 pacientes	193 pacientes
ISS media	34	22*
Tasa de transfusión masiva	18,4%	0,2%*

ISS, Escala de Valoración de Gravedad de Lesiones (Injury severity score)
* $P < 0,001$

Los pacientes con mayor índice de severidad fueron los más frecuentemente politransfundidos y consecuentemente los que recibieron mayores dosis de fibrinógeno.

El incremento del fibrinógeno plasmático observado en ambos grupos fue consecuencia de la respuesta aguda debida al daño tisular y la activación de la síntesis hepática de fibrinógeno sucedió en ambos grupos¹. Por tanto, la administración de dosis elevadas de fibrinógeno es una herramienta necesaria en la corrección de la hemostasia del paciente traumatizado, pero fisiológicamente, a partir del segundo día de evolución, la síntesis hepática va a incrementar los niveles plasmáticos de este factor sin que se observe diferencias entre los grupos control y tratado.



More or less?

Chair: Tina Tomic Mahecic y Lidia Mora

Thursday 18th of April, 2024

2. THE FUTURE OF IRON THERAPY

Gavin Murphy

La anemia preoperatoria incrementa independientemente el riesgo de mortalidad y morbilidad después de una cirugía cardíaca². Sin embargo, el tratamiento con hierro intravenoso 10-42 días antes de la cirugía mayor no ha demostrado reducir la necesidad de transfusión³.

En estudios observacionales se ha observado que las transfusiones de hematíes se asocian a incrementos en la mortalidad postoperatoria, pero también en la morbilidad y en los costes⁴. Paradójicamente, la aplicación de umbrales restrictivos de transfusión no ha resultado en una reducción estadísticamente significativa de dicha mortalidad, morbilidad y en la reducción de costes, como se ha podido observar en un ensayo clínico aleatorizado⁵.

Respecto a la coagulopatía y el sangrado, se ha descrito que el ácido tranexámico produce reducciones en una variable compuesta de hemorragia potencialmente mortal, hemorragia grave o hemorragia en un órgano crítico a los 30 días pero que no es inferior a placebo en una variable compuesta de seguridad que incluye daño miocárdico, accidente cerebrovascular no hemorrágico, trombosis arterial periférica o tromboembolismo venoso proximal sintomático⁶.

A nivel general, se ha observado que las estrategias de PBM que se dirigen a reducir la transfusión, la anemia y las hemorragias postquirúrgicas resultan eficaces en la reducción de las transfusiones y el sangrado y que reducen la duración de las estancias hospitalarias. Sin embargo, no son efectivas y no suponen beneficios clínicos⁷.

Con beneficios	Sin beneficios
Riesgo de transfusión	Mortalidad
Transfusión de plasma fresco congelado	Daño renal agudo/diálisis
Transfusión de plaquetas	Lesión cerebral aguda
Necesidad de reintervención por sangrado	Infarto
Estancia hospitalaria	Infección/Sepsis
Estancia UCI	Bajo gasto cardíaco

Parece ser que las afecciones múltiples de larga duración antes de una cirugía cardíaca son causa del 96% de variación en la mortalidad entre centros del Reino Unido⁸.

A la luz de los resultados expuestos, parece que no hay una relación causa efecto directa entre la transfusión y la mortalidad, ni entre la anemia y el sangrado y la mortalidad. Consecuentemente, parece que existe un factor de confusión desconocido, que podría ser el envejecimiento inflamatorio:



- La anemia por deficiencia de hierro en el marco de la cirugía cardíaca es provocada por el envejecimiento inflamatorio y la enfermedad crónica progresiva
- El envejecimiento inflamatorio y la enfermedad crónica progresiva también pueden ser causa del daño orgánico y la muerte en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
- El tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro con hierro intravenoso no es efectivo para estos pacientes.

Según esta hipótesis el tratamiento del envejecimiento inflamatorio junto con la administración de hierro intravenoso podría ser de ayuda para conseguir efectividad clínica.

More or less?

Chair: Tina Tomic Mahecic y Lidia Mora

Thursday 18th of April, 2024

3. PLATELET TRANSFUSION, WHERE ARE WE?

Alexander Vlaar

La transfusión plaquetaria con fines profilácticos y terapéuticos en el campo de la Hematología y los umbrales transfusionales aplicados han sido objeto de investigación desde 1997⁹.

Sin embargo, en 2016 se publicó un estudio que desvelaba que en pacientes con hemorragia intracraneal derivada de tratamiento antiplaquetario la intervención con plaquetas incrementaba el riesgo de muerte o dependencia¹⁰. Asimismo, un umbral transfusional mayor también se asoció a un mayor riesgo de muerte y hemorragia masiva en neonatos a término con trombocitopenia severa¹¹. La hipótesis que puede explicar dichos resultados es que la transfusión plaquetaria puede empeorar procesos inflamatorios activos y, por ello, los umbrales transfusionales adoptados en la actualidad es el de $< 10\ 000$ plaquetas/ mm^3 o no se realizan intervenciones hasta que un recuento plaquetario bajo haya sido corregido.

Para la colocación de catéter venoso central, un tipo de intervención con complicaciones reducidas y con una alta tasa de éxito, los umbrales profilácticos son variados según las diferentes guías clínicas¹²⁻¹⁴:



$< 50 \times 10^9 / \text{L}$



$< 20 \times 10^9 / \text{L}$



$10 \times 10^9 / \text{L}$

El ensayo PACER fue el primero en el que se estudió de manera prospectiva la hipótesis de que omitiendo la transfusión plaquetaria previa a la colocación de catéter venoso central desencadena la misma ocurrencia de complicaciones hemorrágicas, en pacientes críticos y hematológicos con trombocitopenia¹⁵. En dicho estudio se concluyó que los pacientes que no reciben transfusión plaquetaria profiláctica antes de la colocación de un catéter venoso central tienen mayor riesgo de hemorragia relacionada con la colocación de catéter venoso central (RR [90% CI] = 2,45 [1,27 -4,70]). El ensayo se realizó con pacientes con un recuento entre 10 y $< 50 \times 10^9 / \text{L}$ y en el análisis de subgrupos se encontraron los siguientes factores de riesgo:

Catéteres no tunelizados

Recuentos plaquetarios basales menores

Atención en servicios de Hematología

Recuentos plaquetarios bajos después de la intervención

Por tanto, la omisión de la transfusión plaquetaria profiláctica produce una reducción de costes pero también un incremento de los eventos hemorrágicos relacionados con la colocación del catéter.

- El riesgo de hemorragia por colocación de catéter es mayor de lo reportado.
- Es proporcional al recuento.
- Es mayor en pacientes hematológicos (están menos monitorizados que en la UCI) y con catéteres no tunelizados.
- El riesgo de transfusión post-intervención es también mayor en pacientes con recuentos bajos.

Recomendaciones

- Considerar omitir la transfusión plaquetaria en la UCI combinado con umbral bajo para transfusión plaquetaria terapéutica.
- Considerar transfusión plaquetaria profiláctica en pacientes hematológicos con $< 30 \times 10^9 / \text{L}$.
- Considerar umbrales mayores para pacientes con catéteres tunelizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlimp CJ, Ponschab M, Voelckel W, Treichl B, Maegele M, Schöch H. Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2016 Mar 12 [cited 2024 May 7];24(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4788877/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706372/)
2. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, Isbell JM, Rich JB, Speir AM, et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 May 3];156(1):66-74.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706372/>
3. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 24 [cited 2024 May 3];396(10259):1353-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896294/>
4. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 May 3];116(22):2544-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998460/>
5. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2024 May 3];372(11):997-1008. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403612>
6. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 May 26 [cited 2023 Jun 28];386(21):1986-97. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171>
7. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 3];126(1):149-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620259/>
8. Papachristofi O, Sharples LD, Mackay JH, Nashef SAM, Fletcher SN, Klein AA. The contribution of the anaesthetist to risk-adjusted mortality after cardiac surgery. *Anaesthesia* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 3];71(2):138-46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13291>
9. Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, Avisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The Threshold for Prophylactic Platelet Transfusions in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1997 Dec 25 [cited 2024 May 6];337(26):1870-5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199712253372602>
10. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RAS, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2016 Jun 25 [cited 2024 May 7];387(10038):2605-13. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616303920/fulltext>
11. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 17 [cited 2024 May 7];380(3):242-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387697/>
12. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 May 7];46(4):673-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912207/>
13. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2024 May 7];162(3):205-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25383671/>
14. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Basse SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 May 7];176(3):365-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28009056/>
15. van de Weerd EK, Biemond BJ, Zeerleder SS, van Lienden KP, Binnekade JM, Vlaar APJ, et al. Prophylactic platelet transfusion prior to central venous catheter placement in patients with thrombocytopenia: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2024 May 7];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463280/>