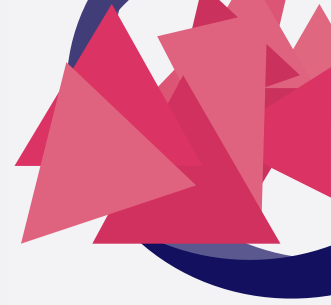


# Bleeding news



## First-Line Administration of Fibrinogen Concentrate in the Bleeding Trauma Patient: Searching for Effective Dosages and Optimal Post-Treatment Levels Limiting Massive Transfusion-Further Results of the RETIC Study

Nicole Innerhofer, Benjamin Treichl, Christopher Rugg, Dietmar Fries, Markus Mittermayr, Tobias Hell, Elgar Oswald, Petra Innerhofer, On Behalf Of The Retic Study Group

**J Clin Med. 2021 Aug 31;10(17):3930. doi: 10.3390/jcm10173930**

**Autora del comentario:** Dra. Raquel Ferrandis Comes. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Miembro del grupo de trabajo SEDAR-COVID

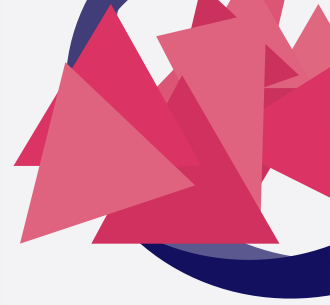
En la coagulopatía dilucional, el fibrinógeno, su valor basal, evolución, o reposición, se ha situado como valor esencial conforme hemos ido aprendiendo. De forma global, en el manejo de la coagulopatía dilucional, uno de los estudios que han marcado un antes y un después ha sido, sin duda alguna, el estudio RETIC, que ya se ha desarrollado en este *Bleeding*. Ahora, este subanálisis del RETIC, se centra en el fibrinógeno, en los valores basales de laboratorio y de tromboelastografía y de cómo éstos se modifican con la administración de fibrinógeno.

Para este subanálisis se estudiaron los 70 pacientes que recibieron fibrinógeno en primera línea (50) o como terapia de rescate (20) y de los que se disponía de los valores de fibrinógeno y tromboelastografía (FibA10 y FibA30). Los autores describen un aumento de fibrinógeno de 83 mg/dl o 107 mg/dl, y del FibA10 de 4 o 4.5 mm tras la administración de 1 o 2 dosis de fibrinógeno (se consideró 1 dosis de fibrinógeno entre 3 y 6 gramos según el peso del paciente, desde 45 kg hasta más de 100 kg). Así una única dosis fue suficiente para alcanzar el objetivo (FibA10 9 mm) en pacientes con valores basales superiores a 100 mg/dl de fibrinógeno o FibA10 superior a 5 mm. No obstante, cabe destacar, como se demuestra en el subanálisis, que la respuesta a la administración de fibrinógeno no es lineal y va depender de la gravedad del déficit de fibrinógeno, lo que también va a condicionar la severidad del sangrado inicial. De ahí que los autores recomienden el uso de una dosis doble de forma inicial en aquellos pacientes con niveles de fibrinógeno más bajos. Además, los niveles de fibrinógeno post-tratamiento se describen como pronósticos de la necesidad de transfusión masiva.

Otro punto interesante que tratan en la revisión es el umbral óptimo de fibrinógeno, que establecen en 200 mg/dl o 14 mm en FibA10. Y junto a ello, para una óptima polimerización, mantuvieron los niveles de FXIII por encima de 60%, además de la administración de ácido tranexámico a todos los pacientes y evitar el uso de coloides.

En resumen, un estudio en detalle del fibrinógeno que refuerza lo que ya es conocido al tiempo que añade interesantes matices.

# Bleeding news



## Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial

*Petra Innerhofer, Dietmar Fries, Markus Mittermayr, Nicole Innerhofer, Daniel von Langen, Tobias Hell, Gottfried Gruber, Stefan Schmid, Barbara Friesenecker, Ingo H Lorenz, Mathias Ströhle, Verena Rastner, Susanne Trübsbach, Helmut Raab, Benedikt Tremel, Dieter Wally, Benjamin Treichl, Agnes Mayr, Christof Kranewitter, Elgar Oswald*

**Lancet Haematol. 2017 Jun;4(6):e258-e271. [oi:10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7)**

**Autora del comentario:** *Dra. Sonia María Veiras. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Jefe de Sección en el servicio de Anestesia y Reanimación. Provincia de A Coruña*

Se trata de un ensayo unicéntrico, prospectivo y randomizado que compara la eficacia del uso de plasma frente a concentrados de factores de coagulación a la hora de corregir la coagulopatía asociada al trauma.

Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años, con Índice de severidad de lesiones (ISS) superior a 15 puntos, con signos de sangrado y coagulopatía demostrada por FibTEM A10 <9mm o CT ExTEM>90 segundos en ROTEM.

La randomización de pacientes (1:1) se hizo con arreglo a dos grupos de estudio:

**GRUPO PLASMA** (48 pacientes): dosis de 15 ml por kg de peso

**GRUPO FACTORES** (52 pacientes): fibrinógeno 50 mg por kg de peso si FibA10 < 9mm, concentrado de complejo protrombínico de 4 factores si CT ExTEM>90 segundos ó TP en laboratorio <35%, FXIII 20 UI /kg de peso si sangrado difuso o sangrado masivo.

La recogida de datos se realizó entre marzo de 2012 y febrero de 2016.

El cálculo del tamaño muestral para alcanzar significación estadística indicaba 100 pacientes por cada grupo, pero el ensayo se interrumpió precozmente al evidenciarse una diferencia significativa en el fracaso terapéutico y en el riesgo de transfusión masiva en el grupo plasma.

La principal conclusión de este trabajo es la superioridad de los concentrados de factores frente al plasma para corregir la coagulopatía en el paciente traumático, demostrando la menor eficacia del plasma para la corrección del sangrado, la hipofibrinogenemia y la fragilidad del coágulo.

# *Bleeding news*



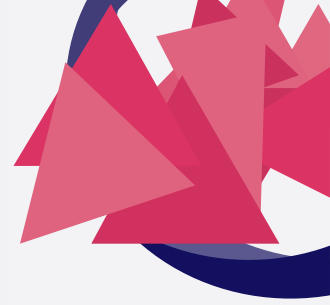
Se observó también, aunque sin alcanzar la significación estadística, un riesgo incrementado de fracaso multiorgánico con el uso del plasma como primera línea de terapia.

Aunque este trabajo es meticuloso y sus conclusiones parecen válidas, cabe criticar la ausencia de mención de retraso en el inicio del tratamiento en el grupo plasma, unos 40 minutos más tardío que en el grupo concentrado de factores. Este retraso se debe, obviamente al tiempo necesario para descongelar el plasma. ¿Es ese tiempo una explicación para los desfavorables resultados atribuidos al plasma?

Otras posibles críticas son la ausencia de ciego en el tratamiento (difícil o imposible cegarlos) y el hecho de que se trate de un único centro hospitalario el que recoge datos.

Pese a estas críticas (que reconozco son fruto de la envidia por la meticulosidad y originalidad del trabajo), las conclusiones son firmes y una vez más nos reorientan hacia una terapia guiada por objetivos a fin de mejorar nuestra eficacia en el control del sangrado y la coagulopatía.

# Bleeding news



## Dynamics of Platelet Counts in Major Trauma: The Impact of Haemostatic Resuscitation and Effects of Platelet Transfusion-A Sub-Study of the Randomized Controlled RETIC Trial

Helmuth Tauber, Nicole Innerhofer, Daniel von Langen, Mathias Ströhle, Dietmar Fries, Markus Mittermayr, Tobias Hell, Elgar Oswald, Petra Innerhofer

*J Clin Med.* 2020 Jul 28;9(8):2420. doi: 10.3390/jcm9082420

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

### Introducción

Las actuales guías europeas sobre el **tratamiento del sangrado** relacionado con el **trauma** recomiendan transfundir precozmente concentrados de hematíes (**CH**) junto con plasma fresco congelado (**PFC**) o concentrado de fibrinógeno (**CF**). Además, con escasa evidencia, aconsejan transfundir plaquetas (**PLQ**) para mantener el recuento entre  $50-100 \times 10^9/L$ .

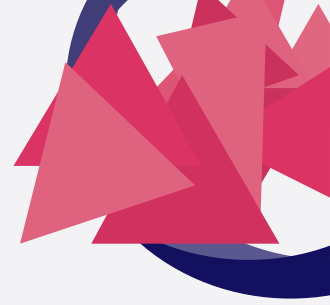
En trauma, los niveles de fibrinógeno y la firmeza del coágulo están fuertemente asociados con la pérdida sanguínea y la mortalidad. Así, el ensayo **RETIC** objetivó que el **CF** es superior al **PFC** en revertir la coagulopatía del trauma.

En la actualidad existen pocos estudios que evalúen qué ocurre con las PLQ durante la resucitación del sangrado masivo en el trauma. Unos asocian la pérdida de PLQ a la transfusión de PFC, otros asocian un ahorro transfusional de PLAQ a la administración de CF. Por este motivo, los autores del ensayo RETIC realizan un **subestudio** del mismo con la finalidad de demostrar que la transfusión de PLQ se ve influenciada por el tipo de resucitación (**PFC vs CF**).

Una de las limitaciones de un **subestudio** es la **potencia**. La potencia es la probabilidad de decir que hay diferencias cuando realmente las hay, de decir que el CF es superior en el ahorro transfusional de **PLQ** al PFC, cuando es cierto. La potencia depende, entre otros, del número de pacientes incluidos.

Así, por un lado, el número de pacientes del original ensayo RETIC se calculó para un objetivo diferente al del subestudio, por lo que éste podría tener una potencia inadecuada. Por otro lado, parte del análisis del subestudio se realiza después de emparejar a los pacientes por gravedad del trauma (ISS), disminuyendo considerablemente el tamaño muestral, por lo que podría tener una potencia inadecuada. Es decir, los resultados de un subestudio deben relativizarse.

# Bleeding news



## Resultados

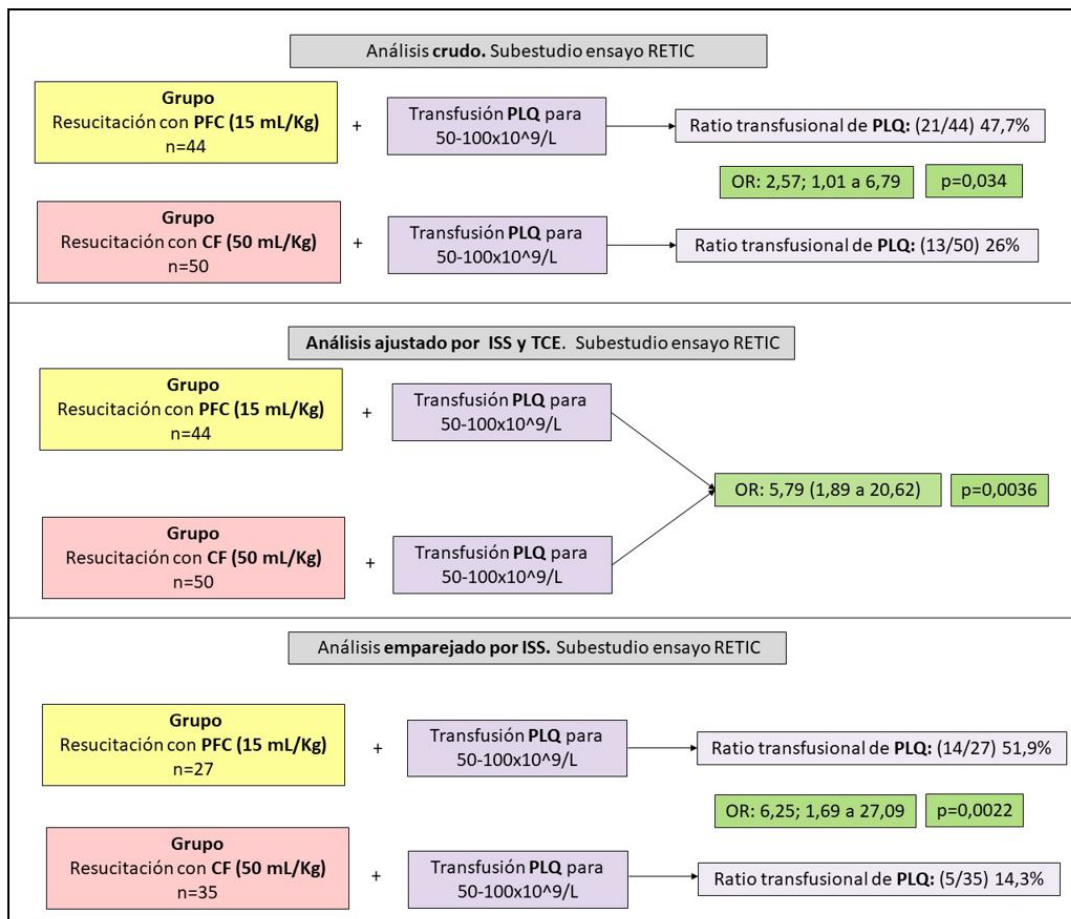
### Datos sin emparejar (94 pacientes). Grupo PFC (n=44), grupo CF (n=50) (Esquema 1):

- La mediana PLQ al ingreso fue de  $182,5 \times 10^9/L$ .
- El 20,21% (19/94) presentaban plaquetopenia al ingreso.
- El 36,2% (34/94) recibieron alguna transfusión de PLQ durante las primeras 48 horas de ingreso.
- El **análisis crudo** mostró que los pacientes tratados con PFC tienen una odds ratio (OR) de recibir PLQ de 2,57 (1,01 a 6,79) respecto al grupo tratado con CF.
- Los pacientes que más precisan PLQ son los que presentan mayor gravedad del trauma (ISS) y, los que menos, los TCE. El **análisis ajustado por ISS y TCE** muestra que los pacientes del grupo PFC tienen una OR de recibir PLQ de 5,79 (1,89 a 20,62) respecto al grupo CF.

### Datos emparejados (62 pacientes). Grupo PFC (n=27), grupo CF (n=35) (Esquema 1):

- El descenso en la n es el resultado de emparejar los pacientes del ensayo RETIC por ISS.
- El **análisis** después del **emparejamiento** muestra que los pacientes del grupo PFC tienen una OR de recibir PLQ de 6,25 (1,69 a 27,09) respecto al grupo CF.
- El número de PLQ disminuyó más abruptamente en el grupo tratado con PFC, probablemente por el incremento del volumen plasmático que implica administrar PFC.
- La transfusión de PLQ no minimizó el riesgo de transfusión de CH. Los pacientes que recibieron PLQ precisaron de más transfusión masiva [OR; 64,65 (7,65 a 3079);  $p < 0,0001$ ].

# Bleeding news



**Esquema 1.** Análisis crudo, ajustado y emparejado del subestudio RETIC. PFC: Plasma Fresco Congelado; CF: Concentrado de fibrinógeno; PLQ: Plaquetas; OR: Odds Ratio

## Conclusiones

Existe una fuerte asociación entre el tipo de resucitación y la transfusión de PLQ en el trauma sever. Así, **los pacientes resucitados con PFC precisan mayor transfusión de PLQ que los resucitados con CF**. Este hecho se justifica fisiopatológicamente porque la corrección precoz del fibrinógeno aumenta la firmeza del coágulo, condición indispensable para evitar la pérdida sanguínea y, consecuentemente, atenúa la pérdida de PLQ y su transfusión.

## Limitaciones

Si bien la potencia de este subestudio podría ser inadecuada, la OR mostrada es muy importante tanto en el análisis crudo, como en el ajustado, como en el emparejado. Por ello, se deberían confirmar estos resultados en ensayos clínicos adecuados.