



Bleeding news

The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation.

Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ.

Blood. 2018 Dec 6. pii: blood-2018-07-818211. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211. [Epub ahead of print]. (Abstract del estudio)

El papel principal de los sistemas hemostáticos y fibrinolíticos es mantener la integridad vascular. Las perturbaciones en cualquiera de los sistemas pueden provocar hemorragia o trombosis con oclusión vascular. Sin embargo, la fibrina(ógeno) y las proteasas controlan su deposición y el aclaramiento, que incluyen (pro)trombina y plasmina(ogen), tienen un papel importante en las vías inflamatorias agudas y reparadoras que impactan el espectro de lesión tisular, remodelación y reparación. De hecho, los depósitos de fibrina(ógeno) son una característica casi universal de la lesión tisular, independientemente de la naturaleza del evento inicial, incluidas las lesiones provocadas por insultos mecánicos, infecciones o trastornos inmunológicos. La fibrina puede modificar múltiples aspectos de la función celular inflamatoria mediante la participación de los leucocitos a través de una variedad de receptores y mecanismos celulares. Estudios sobre el papel de la activación del sistema de coagulación y el depósito de fibrina(ógeno) en modelos de inflamación y lesión tisular han revelado puntos comunes, así como factores dependientes de la coagulación y de factores fibrinolíticos. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad crítica de definir los mecanismos temporales y espaciales precisos mediante los cuales los eventos inflamatorios dirigidos por fibrinógeno pueden dictar la gravedad de la lesión tisular y coordinar los eventos de remodelación y reparación esenciales para restablecer la función normal de los órganos. Las tendencias de investigación actuales sugieren que los estudios futuros darán paso a la identificación de nuevas terapias dirigidas a los factores hemostáticos para una variedad de lesiones tisulares y enfermedades.



Bleeding news

Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study.

Zamper RPC, Amorim TC, Queiroz VNF, Lira JDO, Costa LGV, Takaoka F, Juffermans NP, Neto AS.

BMC Anesthesiol. 2018 Dec 22;18(1):198. doi: 10.1186/s12871-018-0664-8. (Abstract del estudio)

El sangrado perioperatorio y la transfusión de componentes sanguíneos son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático. El objetivo de este estudio fue evaluar si la terapia guiada por pruebas viscoelásticas con el uso de concentrados de factor sintético afecta las tasas de transfusión de hemocomponentes en pacientes adultos sometidos a trasplante de hígado. Para ello, los autores realizaron este estudio comparativo de intervención antes y después. Pacientes sometidos a trasplante hepático antes de la implementación de un protocolo que utiliza tromboelastometría y concentrados de factor sintético se comparó con pacientes después de la implementación. El resultado primario fue la transfusión de cualquier hemocomponente. Los resultados secundarios incluyeron: transfusión de glóbulos rojos (RBC), plasma fresco congelado (FFP), crioprecipitado o plaquetas, complicaciones clínicas, duración del ingreso y mortalidad hospitalarios. Se incluyeron un total de 183 pacientes en el control y 54 en la fase de intervención. Después de comparar pacientes similares, la proporción de pacientes que recibieron alguna transfusión de hemocomponentes fue menor en la fase de intervención que en el grupo control (37.0 vs 58.4%; OR, 0.42; IC 95%, 0.20–0.87; $p = 0.019$). Los pacientes en la fase de intervención recibieron menos RBC (30.2 vs 52.5%; OR, 0.21; IC 95%, 0.08–0.56; $p = 0.002$) y FFP (5.7 vs 27.3%; OR, 0.11; IC 95%, 0.03–0.43; $p = 0.002$). No hubo diferencia con respecto a la transfusión de crioprecipitados y plaquetas, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, la estancia hospitalaria y la mortalidad. En conclusión, el uso de un algoritmo de transfusión guiado por prueba viscoelástica con el uso de concentrados de factor sintético redujo las tasas de transfusión de sangre alogénica en pacientes sometidos a trasplante de hígado.



Bleeding news

Randomized evaluation of fibrinogen versus placebo in complex cardiovascular surgery: post hoc analysis and interpretation of phase III results.

Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, Okita Y, Ueda Y, Schmidt DS, Gill R.

Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Nov 20. doi: 10.1093/icvts/ivy302. [Epub ahead of print].
(Abstract del estudio)

El estudio REPLACE (*Randomized Evaluation of Fibrinogen vs Placebo in Complex Cardiovascular Surgery*) se realizó en pacientes que eran intervenidos de cirugía cardiovascular compleja. El objetivo del estudio fue valorar la eficacia de una única dosis de fibrinógeno en los requerimientos transfusionales, y sorprendentemente, el resultado mostró que la rama de intervención tenía mayor número de transfusiones de sangre alogénica que la rama de pacientes que había recibido placebo (Rahe-Meyer N et al, Br J Anaesth 2016;117:41–51).

Ante esta falta de eficacia del concentrado de fibrinógeno, los autores del artículo que comentamos, que son los mismos del estudio original, realizan un análisis post hoc para tratar de explicar las razones de este resultado. Para ello, estratifican a los pacientes del estudio en base a tres parámetros que podrían tener influencia en los hallazgos del estudio: adherencia al protocolo de transfusión que se siguió, nivel plasmático de fibrinógeno previo al momento de randomización (fibrinógeno pre-tratamiento inferior o superior a 2 g/L) y si los pacientes se encontraban entre los tres primeros tratados en cada uno de los centros que participaron en el estudio (debido a que se puede suponer la falta de familiaridad con el protocolo propuesto en los primeros pacientes que no se daría en los sucesivos).

Este análisis pretende, por lo tanto, buscar algún tipo de sesgo ante la disparidad de resultados entre el estudio original (REPLACE, que es un estudio en fase III) y los anteriores resultados obtenidos en el estudio previo en fase II (Rahe-Meyer N et al, Anesthesiology 2013;118:40–50), que mostraba disminución de los requerimientos transfusionales en los pacientes a los que se administraba fibrinógeno frente a los que recibían placebo).

Cabe destacar que la metodología del trabajo que estamos analizando es muy estricta, con una búsqueda importante de eventuales errores tanto en la inclusión de pacientes como en el cumplimiento del protocolo transfusional. Los resultados nos muestran algunos detalles interesantes. Merecen ser destacados, en nuestra opinión, los siguientes:



Bleeding news

- En el estudio REPLACE se incluyeron hasta el 31% de los pacientes con niveles de fibrinógeno superiores a 2 g/L en el momento de la randomización, mientras que en el estudio en fase II el porcentaje de pacientes con este nivel plasmático fue solo del 7%. Ello podría significar que la administración de fibrinógeno sería más eficaz si el nivel plasmático es inferior a 2 g/L, lo cual sería consistente con las recomendaciones habituales de las guías de práctica clínica más recientes.

- A pesar de tratarse de un estudio controlado y con un protocolo perfectamente establecido, es interesante remarcar que el número de casos en los que se detecta alguna desviación del mismo (pacientes no-cumplidores completamente) no es banal. Una explicación a esta situación podría ser la complejidad de la cirugía y el sangrado importante al que se suele asociar (no olvidemos que se trata de cirugía cardiovascular compleja, habiendo sido operados de reparación de aneurisma de aorta torácica la gran mayoría de pacientes incluidos), así como la propia complejidad del protocolo de administración de hemoderivados.

- Cabe reseñar que al principio del estudio, los investigadores parecían tener un cierto reparo en la seguridad de un adecuado tratamiento siguiendo el protocolo, y que el número de centros que se incluyeron en el trabajo fue “excesivo” respecto a lo previsto inicialmente, determinando que el número de pacientes “de inclusión precoz” fuera casi idéntico al de pacientes “de inclusión tardía”. Esto podría haber tenido también una cierta influencia en el manejo de la transfusión.

- Finalmente, el criterio de inclusión de los pacientes estaba basado en el sangrado hasta los 5 minutos tras la salida de la circulación extracorpórea, administración de protamina y control quirúrgico de la hemostasia (sangrado contabilizado como “masa” entre 60 y 250 g). Según los autores, hubo discrepancias en la cuantificación del sangrado entre los grupos de fibrinógeno y placebo.

En conclusión, teniendo en cuenta los factores anteriores, cabe pensar que quizás en algunos grupos de pacientes que se intervengan de cirugía aneurismática de aorta, la administración de fibrinógeno podría tener una influencia positiva en el control hemostático y que los factores desarrollados anteriormente podrían haber influido de forma negativa en los resultados globales del estudio REPLACE. Por tanto, respetando por supuesto dichos resultados, se puede extraer la conclusión final de la necesidad de mejorar el diseño de los próximos estudios de administración de fibrinógeno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca para evitar sesgos y diferencias entre los resultados de los estudios en fase II y fase III.



Bleeding news

Reversal of Novel Anticoagulants in Emergent Surgery and Trauma; a Comprehensive Review and Proposed Management Algorithm.

Palaiodimos L, Miles J, Kokkinidis DG, Barkolias C, Jonnalagadda AK, Papaconstantinou D, Frountzas M, Misiakos EP, Schizas D.

Curr Pharm Des. 2018 Dec 26. doi: 10.2174/1381612825666181226150629. [Epub ahead of print]. (Abstract del estudio)

Este artículo revisa los anticoagulantes orales directos (ACODs) (todavía en el artículo se denominan, en nuestra opinión erróneamente, “nuevos anticoagulantes orales”) en aspectos como la farmacología y mecanismo de acción, sangrado asociado en los distintos estudios en los que se han empleado y características de los agentes de reversión específica disponibles o en investigación.

El artículo que se comenta presenta diversos aspectos controvertidos tanto en el desarrollo como en la interpretación de la disponibilidad de tratamiento, por lo que es necesario ser crítico en la lectura y comentario del mismo. Por ejemplo, tras una revisión interesante de los anticoagulantes comenta un punto que denomina genéricamente “Reversión de los NOACs”, confundiendo lo que se debe denominar *agentes reversores* con otro tipo de estrategias de manejo del sangrado en los pacientes tomadores de estos fármacos. En ellos incluye el carbón activado, cuya acción se basa en la disminución de la absorción de dabigatrán o apixabán, y la diálisis, que se ha visto adecuada solo en casos de pacientes tomadores de dabigatrán. Ninguna de las dos estrategias puede ser considerada como *reversión*.

Continúa el artículo con un aspecto que lleva claramente a la confusión al desarrollar los que denomina “agentes reversores no específicos”. En este apartado incluye los concentrados de complejo protrombínico (CCP, tanto no-activado como activado), el factor VIIa recombinante, el plasma y los antifibrinolíticos. Es imprescindible recalcar que ninguno de ellos puede considerarse reversor de los ACODs, si bien los tres primeros pueden emplearse en la potenciación hemostática en el caso de sangrado grave relacionado con los xabanos (sobre todo los CCP no activados). Por otro lado, no hay que olvidar que el plasma no tiene ningún efecto en el manejo hemostático de los pacientes tomadores de estos fármacos y solo debe emplearse en el contexto de un eventual sangrado grave, siempre incluido en los protocolos generales de manejo de la hemorragia severa. Igual comentario merecen los antifibrinolíticos.

El siguiente punto que desarrolla es el que denominan los autores “Agentes específicos de reversión”. Se trata de una revisión adecuada e interesante de los fármacos que están



Bleeding news

actualmente disponibles en nuestro medio (idarucizumab para la reversión específica del dabigatrán), que podrán estar disponibles en breve (andexanet alfa para la reversión de los xabanos) o que se encuentran en investigación (como ciraparantag con acción reversora sobre heparina, dabigatrán o xabanos). El texto especifica tanto la farmacología de los mismos como el resultado de los estudios que se han desarrollado, sentando las bases de su empleo en el algoritmo que plantean a continuación como propuesta final del artículo.

El punto 5 es, precisamente, el desarrollo del citado algoritmo. El texto explicativo es correcto y se ciñe a las evidencias existentes, siendo los aspectos esenciales a remarcar los siguientes:

- La cuestión de partida es que el paciente tomador de una DOAC esté con hemorragia activa o vaya a ser intervenido quirúrgicamente de una cirugía no demorable de moderado-alto riesgo hemorrágico.

- Según los autores, si la ingesta se ha producido al menos 24 horas antes del evento hemorrágico y el paciente no es un insuficiente renal o hay una sospecha razonable de sobredosificación, la realización de una cirugía es aceptable sin necesidad de uso de los reversores en la mayoría de los casos.

- Si existe necesidad de reversión, la mejor opción es el empleo de los reversores específicos en cada caso.

- Cuando no exista disponibilidad de reversor, se puede plantear el empleo de CCP, cuya eficacia es superior a F-VIIa y plasma.

- El empleo de test de coagulación puede ayudar en la decisión del uso de los reversores. Según los autores, para dabigatrán se debe emplear el tiempo de trombina o el tiempo de trombina diluido, cuya normalidad excluye prácticamente el efecto anticoagulante del fármaco; en el mismo caso se encuentra el tiempo de protrombina para los xabanos.

- El uso de carbón activado sólo es útil si la ingesta del fármaco ha sido en las últimas 6-8 horas.

En resumen, la lectura del artículo debe ser crítica, pero se entiende que aporta información válida para el manejo de estos fármacos.