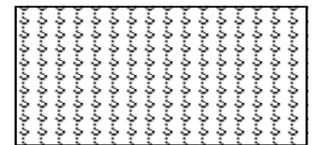


UPDATE-2019 DEL “DOCUMENTO SEVILLA” DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN



SETH



Documento Sevilla IV

Dr. M. Quintana

Servicio de Medicina Intensiva
Grupo de Investigación en PBM. IdiPAZ
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Actualización en Anemia y Medicina Transfusional



17:15 - 18:30

DOCUMENTO SEVILLA 2019. RECOMENDACIONES FINALES.

Moderadores: Prof. M. Muñoz - Dra. M. E. Madrigal

Manejo anemia.

Dra. E. Bisbe. Parc de Salut Mar. Barcelona.

Optimización hemostasia.

Dr. J. A. Garcia-Erce. Banco de Sangre y Tejidos de Navarra.

Reducción sangrado: antifibrinolíticos.

Dra. C. Basora. Hospital Universitari Clínic. Barcelona.

Reducción del sangrado: administración de factores.

Dr. M. Quintana. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Fluidoterapia

Dr. C. Aldecoa. Hospital Universitario Río Ortega Dulzaina. Valladolid.

Transfusión.

Dr. J. A. Garcia-Erce. Banco de Sangre y Tejidos de Navarra.



XXI JORNADAS ANUALES GIEMSA
XIV JORNADAS ANUALES AWGE



Reducción del Sangrado: Concentrados de factores

SR Leal (SEMICYUC) M. Quintana (SEMICYUC)/ P. Paniagua (SEDAR)



SETH



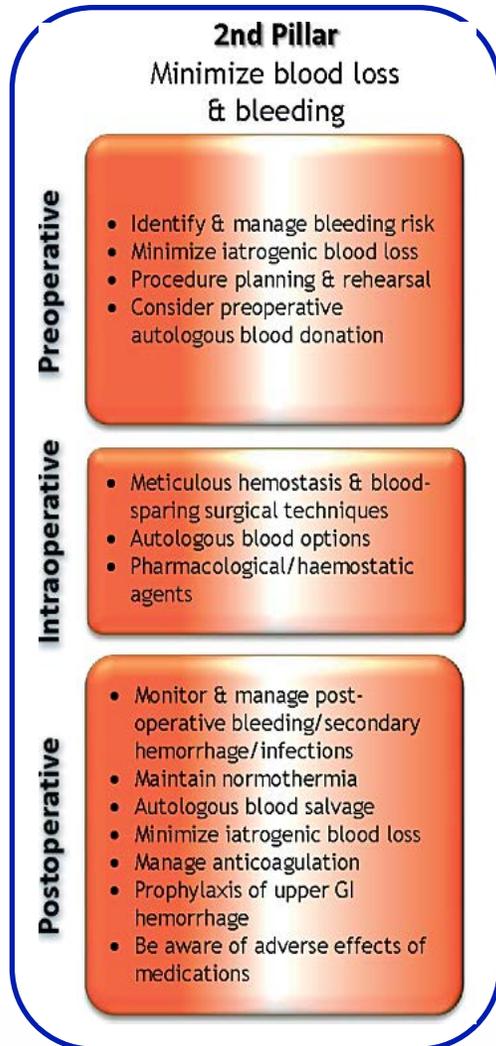


Patient Blood Management

Pilar 2:

**Reducción del sagrado/
Corrección de la coagulopatía**

Pilar 2: Reducción de las pérdidas hemáticas



➤ La reducción de las pérdidas sanguíneas, tanto en el contexto perioperatorio como en el control del sangrado traumático, es primordial a la hora de disminuir la exposición del paciente a la TSA.

➤ Puede conseguirse con:

- Limitación de la extracciones sanguíneas.
- Mantenimiento de la normotermia.
- Evitar acidosis, hipocalcemia e hipoxia.
- Hipotensión controlada, inducida o permisiva.
- Hemostasia quirúrgica cuidadosa.
- Cirugía mínimamente invasiva, cuando sea posible.
- Manejo adecuado de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes
- Uso de sangre autóloga
- **La administración de fármacos que acortan el tiempo de formación del coágulo, aseguran su estabilidad y/o retrasan su lisis.**

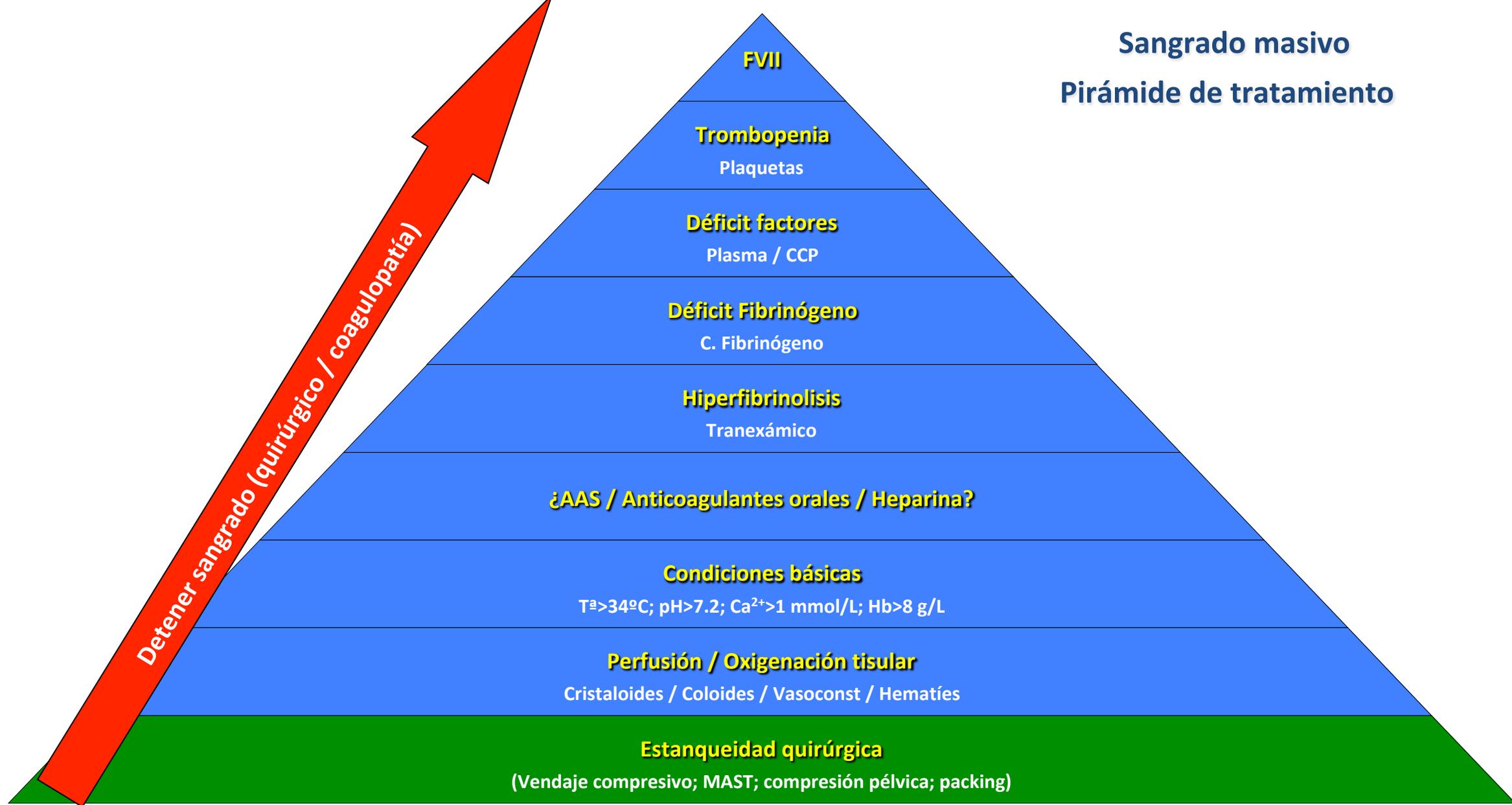
Concentrados de Factores (CT)

La **reducción de las pérdidas sanguíneas**, tanto en el contexto perioperatorio, como en el control del foco de sangrado activo de forma precoz, es primordial a la hora de **disminuir la exposición del paciente a la TSA.**

Puede conseguirse con un **manejo adecuado** de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes, con el mantenimiento de la normotermia, evitando la acidosis, la hipocalcemia, la hipoxia y la hiperglucemia, con una hipotensión controlada, inducida o permisiva, la realización de una hemostasia quirúrgica cuidadosa y, cuando sea posible, de una cirugía mínimamente invasiva, el uso selectivo de drenajes, y en su caso, con la mínima presión de aspiración.

Asimismo, **debe valorarse la administración** de fármacos que, al **incrementar los niveles de los factores de coagulación, puedan acortar el tiempo de formación del coágulo, asegurando así su estabilidad y/o retraso de su lisis-**

Sangrado masivo
Pirámide de tratamiento



Adaptado de Dr. Klaus Göerlinger.

Departamento de Anestesiología y Medicina Intensiva. Universidad de Essen, Alemania



Pilar 2: Medidas farmacológicas

2nd Pillar
Minimize blood loss & bleeding

Preoperative

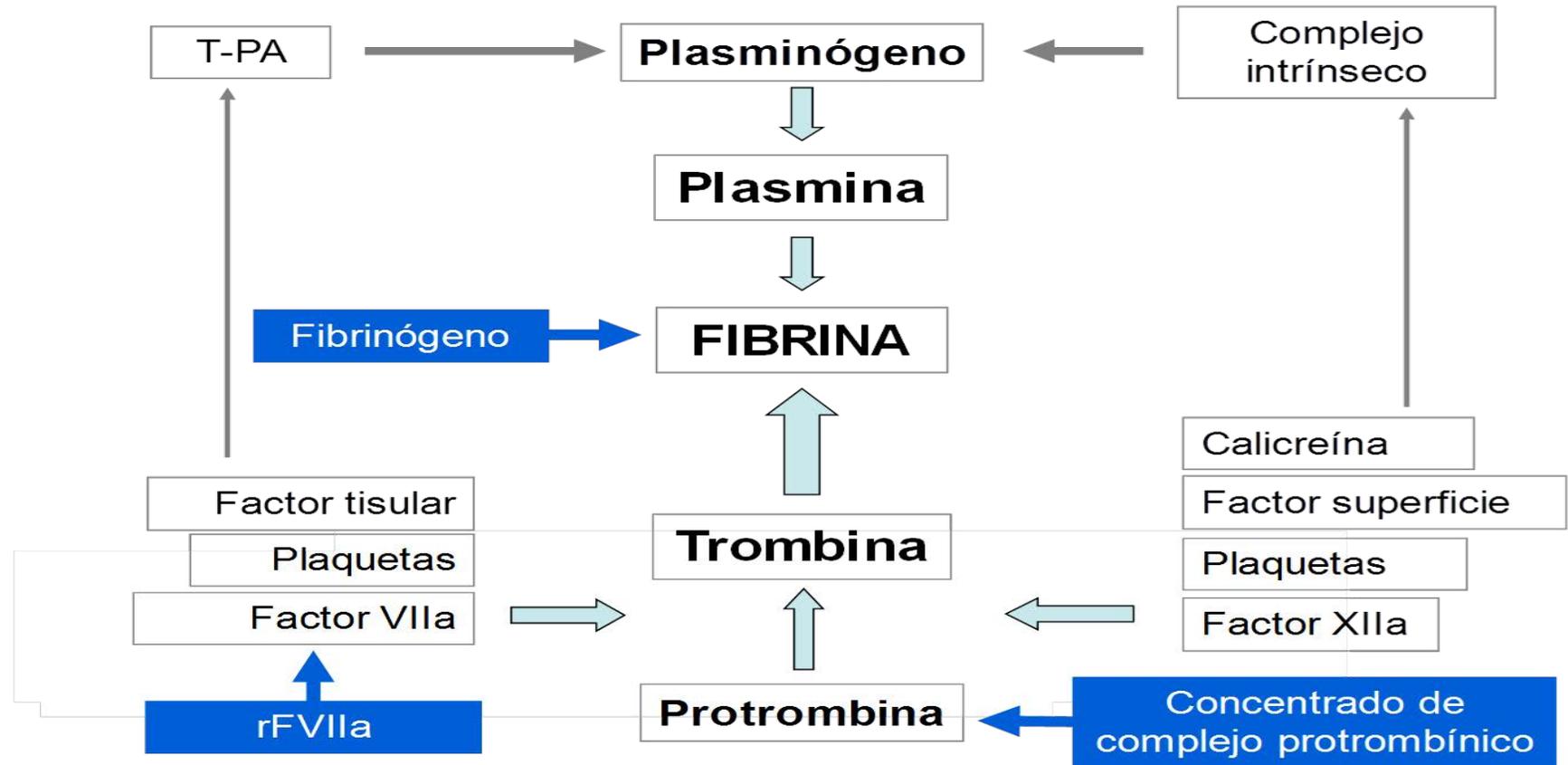
- Identify & manage bleeding risk
- Minimize iatrogenic blood loss
- Procedure planning & rehearsal
- Consider preoperative autologous blood donation

Intraoperative

- Meticulous hemostasis & blood-sparing surgical techniques
- Autologous blood options
- Pharmacological/haemostatic agents

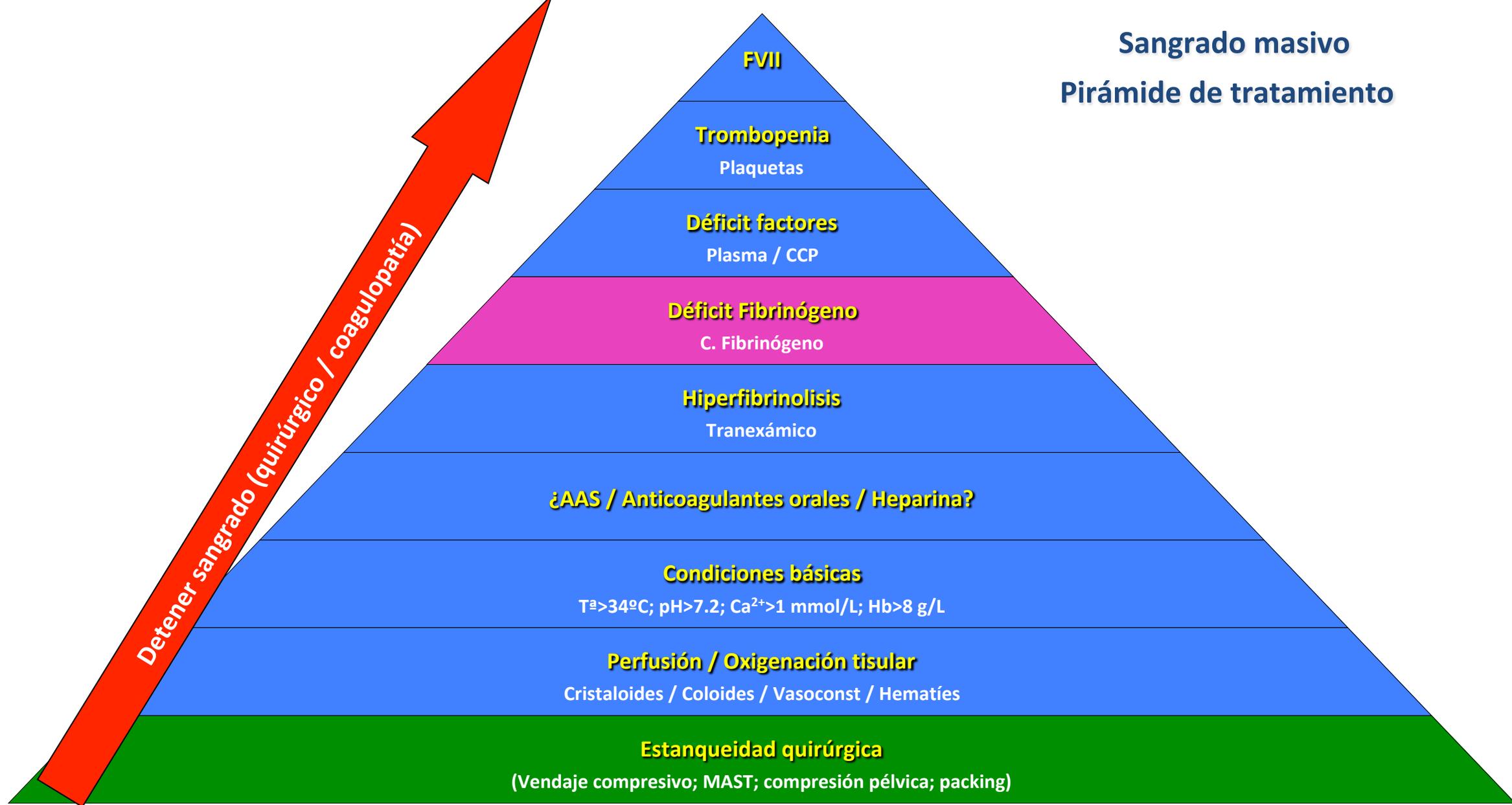
Postoperative

- Monitor & manage post-operative bleeding/secondary hemorrhage/infections
- Maintain normothermia
- Autologous blood salvage
- Minimize iatrogenic blood loss
- Manage anticoagulation
- Prophylaxis of upper GI hemorrhage
- Be aware of adverse effects of medications



Concentrados de Fibrinógeno (FBNc)

Sangrado masivo
Pirámide de tratamiento



Adaptado de Dr. Klaus Göerlinger.

Departamento de Anestesiología y Medicina Intensiva. Universidad de Essen, Alemania





- El fibrinógeno es el factor de coagulación más abundante, y el primero que alcanza niveles críticos durante la hemorragia grave.
- Facilita la agregación plaquetaria y, cuando se activa por la trombina, forma polímeros de fibrina, contribuyendo a la formación de un coágulo estable, junto con las plaquetas y el factor XIII.
- La pérdida de fibrinógeno durante la hemorragia, y su dilución por la reposición de la volemia con soluciones hidroelectrolíticas, conduce a los bajos niveles de fibrinógeno encontrados en los pacientes con sangrado importante.
- Típicamente el déficit de fibrinógeno es frecuente en los escenarios clínicos de pacientes con hemorragia obstétrica, traumatismos sangrantes o sangrado perioperatorio grave.



Administración de fibrinógeno

- Hay 3 formas de aportar fibrinógeno: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y concentrado de fibrinógeno (FBNc).
- El PFC contiene aproximadamente 2 g/l de fibrinógeno, por lo que se requiere grandes volúmenes (2 L) para aumentar la fibrinogenemia en 1 g/L.
- El crioprecipitado es un derivado plasmático con concentraciones de fibrinógeno más altas que el PFC (>130 mg en 30-40 mL).
- El FBNc es el compuesto más comúnmente usado en España y contiene 1 g de fibrinógeno que se diluye en 50 mL de suero salino.
- El FBNc no requiere pruebas cruzadas y se administra rápidamente.



Administración de fibrinógeno

- No hay suficientes datos para recomendar un punto de corte determinado para la reposición del déficit de fibrinógeno.
- Sin embargo, una fibrinogenemia (Clauss) inferior a 1,5 – 2,0 g/L y/o un valor bajo de FIBTEM-MCF (<12 mm), son los criterios más aceptados para administrar FBNc en pacientes sangrantes.



Dosis:

En la mayoría de los estudios en los que el FBNc se ha mostrado eficaz, su administración se basó en los valores del FIBTEM [1, 2, 11].

Por ello, cuando se dispone de este point-of-care, sería razonable administrar FBNc de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de FBNc [g]} = (\text{FIBTEM objetivo [mm]} - \text{FIBTEM actual [mm]}) \times \text{peso/70 [kg/kg]} \times 0,5 \text{ [g/mm]}$$

Por ejemplo, en un paciente con 80 kg, FIBTEM de 9 mm y FIBTEM objetivo de 22 mm (frecuentemente usado en los EACs), la dosis sería de 7,4 g.



Seguridad:

- En la mayoría de los estudios de los estudios la tasa de fenómenos tromboembólicos fue inferior en los pacientes aleatorizados en el brazo de FBNC, variando de 0 a 14%.
- Un metaanálisis reciente [21] no encontró diferencias en las tasa de mortalidad por cualquier causa (0,9% vs. 3,5%; RR: 0,26; IC95%: 0,09 – 0,78; p= 0,02), fenómenos tromboembólicos (0,7% vs. 2,3%; RR: 0.45; IC95%: 0,15 – 1,31; p= 0,14) o infarto agudo de miocardio (0,9% vs. 2,4%; RR: 0,53; IC95%: 0,19-1,49; p= 0,23) en los pacientes incluidos en el brazo de FBNC frente a los incluidos en el brazo control. hay acuerdo sobre una dosis estándar de FBN.
- En general, el FBN es un fármaco seguro, aunque su uso se ha asociado a mayor riesgo de isquemia coronaria y de fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, solo cuando se administran dosis altas (hasta 12 g).
- A pesar de derivar del PFC, no se han descrito infecciones transmitidas por FBN.

Concentrados de Fibrinógeno

- Diversidad de estudios
 - Variabilidad de los objetivos
 - No hay grandes estudios
-
- **Importancia de definir el escenario**
 - **Necesidad de emplear algoritmos**
 - **Reposición precoz**
 - **Cálculo de dosis basado en Fibtem objetivo**
 - **Fármaco seguro**



2nd PillarMinimize blood loss
& bleeding

Preoperative

- Identify & manage bleeding risk
- Minimize iatrogenic blood loss
- Procedure planning & rehearsal
- Consider preoperative autologous blood donation

Intraoperative

- Meticulous hemostasis & blood-sparing surgical techniques
- Autologous blood options
- Pharmacological/haemostatic agents

Postoperative

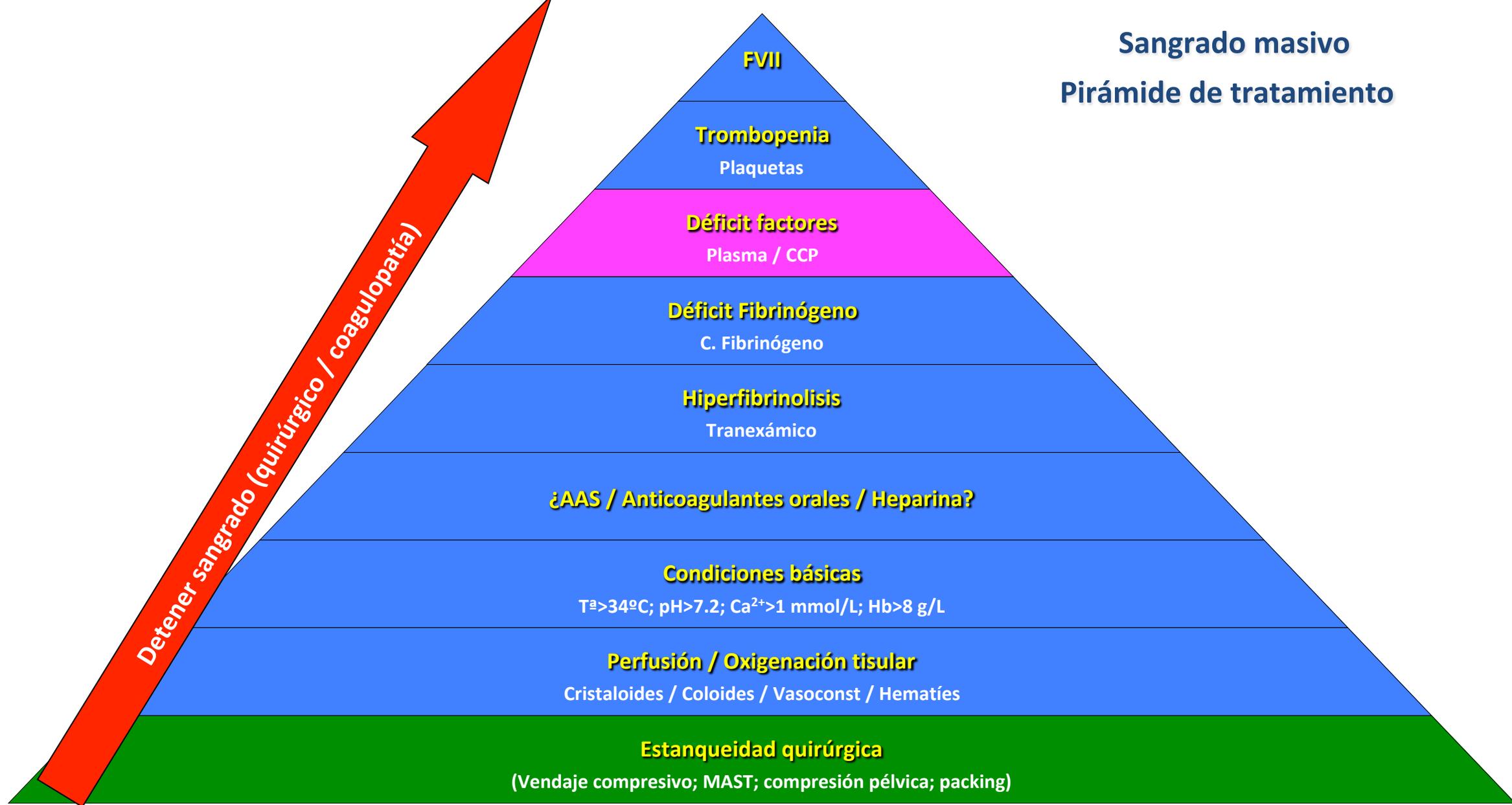
- Monitor & manage post-operative bleeding/secondary hemorrhage/infections
- Maintain normothermia
- Autologous blood salvage
- Minimize iatrogenic blood loss
- Manage anticoagulation
- Prophylaxis of upper GI hemorrhage
- Be aware of adverse effects of medications

☀ Recomendaciones

- ✓ Recomendamos la administración de FBNc para disminuir la tasa transfusional y la transfusión masiva, sobre todo en pacientes con **traumatismo sangrante** y FIBTEM < 12 mm. **Grade 1C**
- ✓ Sugerimos la administración de FBNc para disminuir los requerimientos de transfusión y las pérdidas de sangre, dentro de un algoritmo multimodal de manejo de la **hemorragia en pacientes quirúrgicos**. **Grade 2B**
- ✓ Sugerimos la administración de FBNc en pacientes con **hemorragia postparto grave** con perdidas >1000 – 1500 mL y con FIBTEM < 12 mm ó fibrinógeno plasmático inferior a 2 g/L, para reducir los requerimientos de transfusión. **Grade 2B**

Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP)

Sangrado masivo Pirámide de tratamiento



Adaptado de Dr. Klaus Göerlinger.

Departamento de Anestesiología y Medicina Intensiva. Universidad de Essen, Alemania





Reducción del sangrado perioperatorio

- La reducción de las pérdidas sanguíneas, tanto en el contexto perioperatorio, como en el control del foco de sangrado activo de forma precoz, es primordial a la hora de disminuir la exposición del paciente a la TSA.
- Puede conseguirse con un manejo adecuado de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes, el mantenimiento de la normotermia, evitando la acidosis, la hipocalcemia y la hipoxia, con una hipotensión controlada, inducida o permisiva, con la realización de una hemostasia quirúrgica cuidadosa y, cuando sea posible, de una cirugía mínimamente invasiva, el uso selectivo de drenajes, y en su caso, con la mínima presión de aspiración.
- Asimismo, debe valorarse la administración de fármacos que, al incrementar los niveles de los factores de coagulación, puedan acortar el tiempo de formación del coágulo, asegurar su estabilidad y/o el retrasar su lisis.



Concentrado de complejo protrombínico

- Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) son derivados plasmáticos que contienen cantidades variables pero conocidas de los factores de coagulación II, IX y X (CCP de 3 factores [3F-CCP], comercializados en EE. UU.) o de los factores II, VII, IX y X (CCP de 4 factores [4F-CCP], comercializados en Europa) a los que asocian un porcentaje controlado de estos factores activados, lo que acelera su efecto pro-hemostático.
- Para minimizar el potencial riesgo de trombogénico tras su administración, los CCP contienen anticoagulantes como la proteína C, proteína S, antitrombina III y/o heparina.
- Los 4F-CCP que se comercializan en España son de eficacia similar, pero presentan diferencias moderadas en su composición .



Concentrado de complejo protrombínico

Dosis:

Unidades de factores de CCP =
(% nivel deseado de factores - % nivel actual de factores) x peso (kg)

	INR	% factores plasmáticos
Rango supratrapéutico	> 5	5
	4-4,9	10
Rango terapéutico	2,6-3,2	15
	2,2-2,5	20
	1,9-2,1	25
Rango subterapéutico	1,7-1,8	30
	1,4-1,6	40
	1,0-1,4	100



Seguridad (I):

- Se han descrito tasas variables, pero bajas, de fenómenos tromboembólicos, sobre todo arteriales (ictus, infarto de miocardio, trombo-embolismo pulmonar) en pacientes tratados con CCP.
- Sin embargo, en la mayoría de los casos no se ha documentado una relación causa-efecto entre la administración de CCP y el incremento de fenómenos tromboembólicos clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro.
- La sobre-corrección del efecto anticoagulante de los AVKs mediante la administración dosis repetidas o excesivas de PCC y Vitamina K puede ser perjudicial.



Recomendaciones de buenas prácticas:

- Dado que la vida media del FVII es de unas 6 horas, es importante administrar vitamina K IV (5-10 mg) para favorecer la regeneración de factores de coagulación vitamina-dependientes durante ese tiempo. Así puede evitarse una segunda administración o reducir la dosis de la misma.
- La administración de CCP en pacientes con trauma grave, produce un incremento de la producción endógena de trombina hasta 3 días después del trauma, que no se ve reflejada en los test convencionales de laboratorio, por lo que se recomienda iniciar trombotprofilaxis lo más precozmente posible tras el control del sangrado.
- En pacientes no AVK, es necesaria la corrección de la hipofibrinogenemia y la trombopenia, antes de administrar CCP para potenciar su eficacia, reducir la dosis y minimizar los riesgos de eventos tromboembólicos.

- Estudios diversos, mezcla de pacientes
 - Baja calidad de los estudios y retrospectivos
 - Se comparten opciones terapéuticas
 - No se identifican claramente los objetivos
- **Opción gold estándar para reversión urgente de AVK**
 - **En los no VK hay que diferenciar los escenarios:**
 - **trauma no es CCP vs PFC**
 - **quirúrgico**
 - **Insuficiencia hepática/ cirrótico**

2nd Pillar

Minimize blood loss
& bleeding

Preoperative

- Identify & manage bleeding risk
- Minimize iatrogenic blood loss
- Procedure planning & rehearsal
- Consider preoperative autologous blood donation

Intraoperative

- Meticulous hemostasis & blood-sparing surgical techniques
- Autologous blood options
- Pharmacological/haemostatic agents

Postoperative

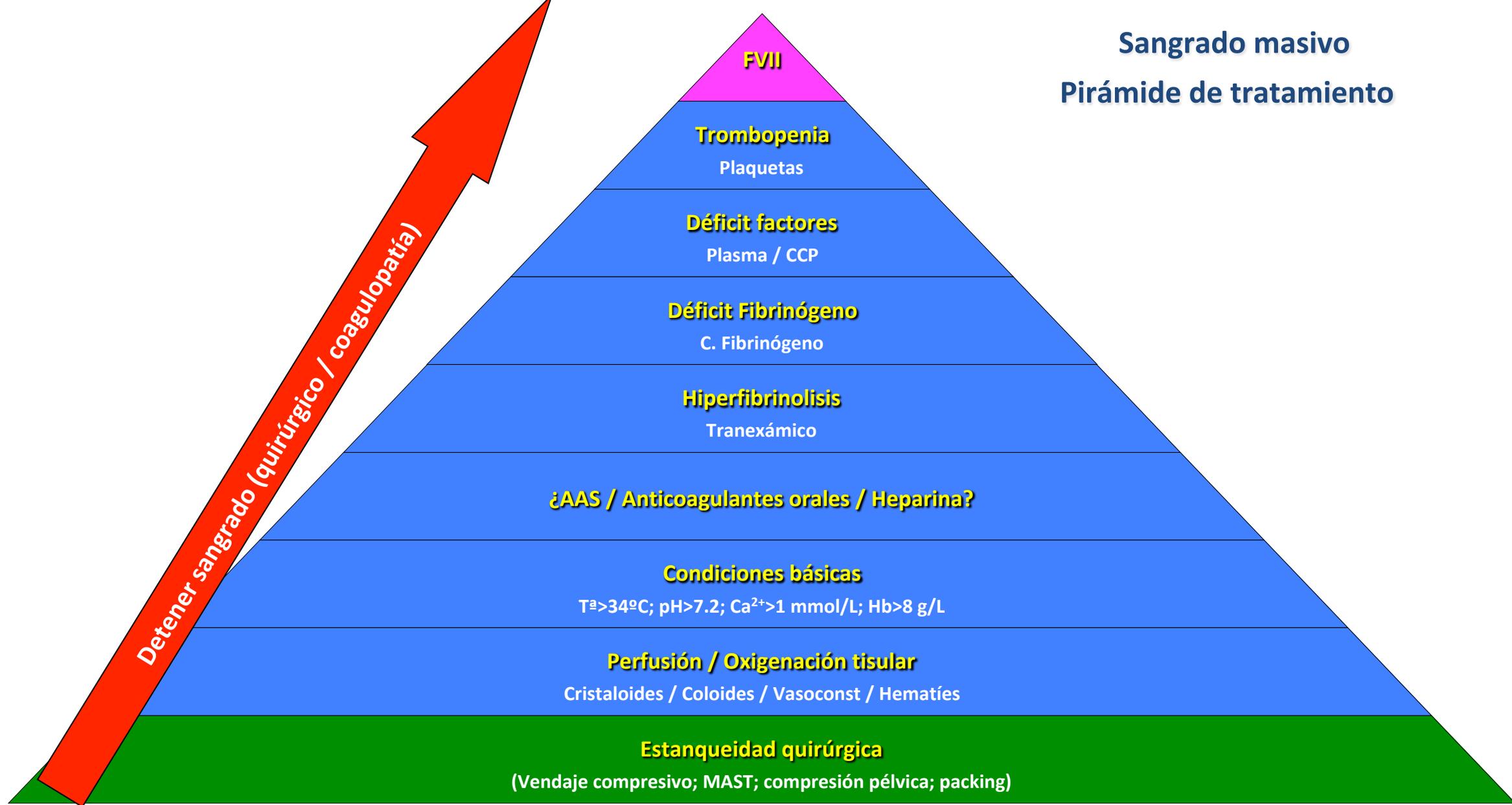
- Monitor & manage post-operative bleeding/secondary hemorrhage/infections
- Maintain normothermia
- Autologous blood salvage
- Minimize iatrogenic blood loss
- Manage anticoagulation
- Prophylaxis of upper GI hemorrhage
- Be aware of adverse effects of medications

🌟 Recomendaciones

- ✓ Recomendamos la administración de 4F-CCP (más vitamina K, 5 mg IV) en **pacientes en tratamiento con AVK con hemorragia activa, quirúrgica o traumática**, para disminuir el sangrado y/o los requerimientos transfusionales. **Grade 1B**
- ✓ Recomendamos la administración de CCP (más vitamina K, 5 mg IV) en **pacientes en tratamiento con AVK y hemorragia intracraneal**, para disminuir el crecimiento del hematoma. **Grade 1B**
- ✓ Sugerimos la administración de CCP en **pacientes no tratados con AVK, con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda** para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **Grade 2C**

Concentrado de Factor VIIa recombinante (rFVIIa)

Sangrado masivo
Pirámide de tratamiento



Adaptado de Dr. Klaus Göerlinger.

Departamento de Anestesiología y Medicina Intensiva. Universidad de Essen, Alemania



Conceptos:

- El factor VII a (rFVIIa) está **aprobado para** el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en caso de cirugía o procedimientos invasivos, en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX, en pacientes con hemofilia adquirida, en pacientes con deficiencia congénita de factor VII y en la trombostenia de Glanzmann.
- Sus propiedades hemostáticas han propiciado su uso fuera de indicación en los sangrados críticos de pacientes quirúrgicos, traumáticos y en la hemorragia posparto.
- Sin embargo, **no ha podido probarse que reduzca la mortalidad y su asociación a eventos trombóticos** lo delega únicamente al último recurso en caso de sangrados refractarios a todas las medidas convencionales utilizadas para el control del sangrado.

Pregunta PICCO (I):

Población: Pacientes críticos quirúrgicos y médicos

Intervención: Administración de Factor VII activado recombinante.

Comparador: Placebo o no tratamiento.

Objetivo: Reducir la tasa de transfusión (principal)

Disminuir las pérdidas sanguíneas (principal)

Complicaciones Trombóticas y mortalidad (Importante)

Análisis de 29 EACs en cuanto al uso profiláctico (1361 pacientes) y terapéutico (2929 pacientes) en pacientes sin hemofilia, constató que **el rFVIIa no reducía significativamente ni el sangrado ni la tasa de transfusiones en comparación con el placebo ni cuando se usaba profilácticamente ni cuando se usaba terapéuticamente y sin embargo en ambos casos aumentaba el riesgo de trombosis arteriales** (5,2% vs 2,6%) (Simpson, 2012) En un meta análisis previo se constató que esta diferencia era más acentuada en pacientes mayores de 65 años (Levi M, 2010).

Pregunta PICCO (II):

Población: Pacientes críticos quirúrgicos y médicos

Intervención: Administración de Factor VII activado recombinante.

Comparador: Placebo o no tratamiento.

Objetivo: Reducir la tasa de transfusión (principal)

Disminuir las pérdidas sanguíneas (principal)

Complicaciones Trombóticas y mortalidad (Importante)

En hemorragia postparto (84 casos) a dosis de 60ug/Kg, reduce un 41% la necesidad de aplicar intervenciones de segunda línea (suturas de compresión uterina, ligadura de arterias uterinas o ilíacas, embolización o histerectomía), independientemente de que el parto fuera vaginal o por cesárea. 1 complicación trombótica venosa no fatal en una de cada 20 pacientes tratadas con rFVIIa (Lavignne-Lissalde, 2015)

Recomendaciones:

No hay datos suficientes para hacer una recomendación a favor de la administración de rFVII para el control del sangrado, dado que su efectividad en reducir las necesidades transfusionales y la muerte sigue sin estar probada y el riesgo de complicaciones trombóticas arteriales es elevado.

No se recomienda el uso de rFVIIa fuera de indicación

No hay suficientes datos para recomendar una dosis diferente a la usada en pacientes con hemofilia.

La dosis usada en sangrado masivo que no responde a otras medidas esta entre 80 y 100ug/Kg pero ningún estudio ha podido demostrar diferencias significativas en cuanto a sangrado, complicaciones tromboembólicas o muerte entre estas dosis y otras inferiores (Alfeveric, 214 y Zindovic, 2017).

Si se utiliza, para aumentar la eficacia del mismo, deberían antes tomarse medidas para incrementar la hemoglobina a $>8\text{g/dL}$ el fibrinógeno a $\geq 1\text{ g/L}$, el recuento plaquetario $>50 \times 10^9/\text{L}$, $\text{pH} \geq 7.2$ y la temperatura $\geq 34^\circ\text{C}$.⁹

Seguridad:

El uso de rFVIIa fuera de indicación en situaciones de sangrado masivo refractario a otros tratamientos, aumenta el riesgo de trombosis arteriales.

Estudios “propensity score matching” en diferentes escenarios para evaluar la asociación entre rFVIIa y complicaciones (trombóticas, insuficiencia renal y muerte).

En cirugía cardiaca compleja estos análisis han resultado contradictorios. (Alfirevic, 2015 Zindovic 2017)

En politrauma, no encuentran diferencias en mortalidad ni requerimientos transfusionales y sin embargo sí una mayor incidencia de fallo multiorgánico en el grupo que recibe rFVIIa (Wafaisade A, 2013)

- Estudios diversos
 - Mayor valoración del riesgo que de la eficacia
 - Pocos pacientes
-
- **Última opción**
 - **Necesidad de cumplimiento de objetivos terapéuticos previos**
 - **Fármaco de riesgo trombótico**

Concentrado de Factor XIII (cFXIII/cFXIIIr)

Documento Sevilla V



PÁ LLEVARME A CASA

Alizarin (a.k.a. Mordant Red 11)
Organic compound that has been used
throughout history as a prominent red dye,
principally for dyeing textile fabrics

Concentrados de Fibrinógeno

Sumario

- ◆ **Indicado en** pacientes con sangrado y/ó coagulopatía graves, y con hipofibrinogenemia (Clauss) inferior a 1,5 – 2,0 g/L y/ó disminución del MCF-FIBTEM (ó FF-TEG, si se usa tromboelastografía) documentados.
- ◆ Su prescripción debe **basarse en** algoritmos transfusionales predefinidos y consensuados de manejo de la hemorragia crítica.
- ◆ Su **eficacia en** disminuir los requerimientos transfusionales está más establecida en pacientes con trauma grave, y menos en pacientes con hemorragia postparto ó sangrado perioperatorio (sobre todo, cirugía cardíaca).
- ◆ **No hay consenso sobre la dosis** a administrar, pero parece razonable basarla en el FIBTEM ó FF, y si no es posible, en la fibrinogenemia (Clauss).
- ◆ **No** hay evidencia de que la administración de FBNc incremente la tasa de **fenómenos tromboembólicos**
- ◆ No hay evidencia para recomendar crioprecipitado en lugar de FBNc, o de que el FBNc sea superior al crioprecipitado (Jensen NHL, 2016)

Sumario

- ◆ Las guías clínicas sugieren el uso de CCP de «4 factores» en pacientes sangrantes en tratamiento con AVK, independientemente del valor de INR (Ghadimi K, 2016).
- ◆ Para pacientes AVK con sangrado crítico por localización (HIC) o por volumen/velocidad de instauración (politrama) se recomienda el uso de CCP.
- ◆ El CCP podría ser potencialmente útil (2C) en pacientes sangrantes y no tratados con AVK. El uso de los test viscoelásticos y guiados por objetivos, podrían ayudar a optimizar el uso de los CCP en estos casos.
- ◆ La corrección previa de la hipofibrinogenemia y de la trombopenia sería de utilidad para potenciar al máximo la eficacia de bajas dosis de CCP y minimizar los riesgos de eventos tromboembólicos.

Sumario

- ◆ Sugerimos que la administración de rFVIIa fuera de indicación puede ser considerada en hemorragias que amenazan la vida y no responden a medidas convencionales tanto quirúrgicas como radiológicas o de terapia hemostática.
- ◆ No podemos sugerir una dosis más adecuada que otra
- ◆ El uso de rFVIIa fuera de indicación en situaciones de sangrado masivo refractario a otros tratamientos, aumenta el riesgo de trombosis arteriales.
- ◆ En estos casos será necesario informar al paciente o a sus familiares directos, de los riesgos y beneficios potenciales del uso de rFVIIa en la situación y paciente concretos y obtener el consentimiento firmado para su administración.

Creo que tiene razón, los problemas del resto no importan cuando estas en tu casa con tu calefacción y mientras lo ves en tu móvil o televisión, pero las nuevas tecnologías no facilitan la vida, pero nos convierten pendientes de si cuando abusamos de esa vida moderna



manuel.quintana@uam.es

Gracias por vuestra atención

Pablo Quintana

MQ