



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Estudio comparativo del uso del concentrado de complejo protrombínico vs plasma fresco congelado en el control del sangrado en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

Alumno: Jesús López Pérez

Tutor: Ricardo Serrano García

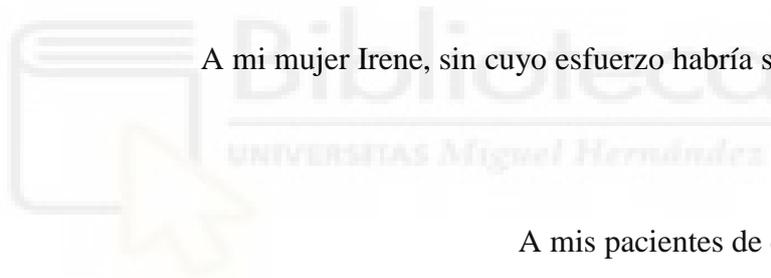
Curso: 2015 - 2016

Agradecimientos:

Al Dr. Ricardo Serrano García por su valiosa colaboración y guía.

A mi familia y en especial a mis hijos: Daniel, Javier y Luis que sufren mis ausencias.

A mi mujer Irene, sin cuyo esfuerzo habría sido imposible.



A mis pacientes de cardiovascular
sin los cuales este trabajo no tendría sentido.

ABREVIATURAS

CCP: Concentrado de complejo protrombínico.

PCC: Prothrombin complex concéntrate.

PFC: Plasma Fresco Congelado.

FFP: Fresh Frozen Plasma.

CEC: Circulación Extracorpórea.

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury.

POC: Point-Of-Care.

ACT: Tiempo de Coagulación Activado.

PLT: Plaquetas

CH: Concentrado de Hematíes.

FRA: Fracaso Renal Agudo.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

A10: Amplitud del coágulo a los 10 minutos.

CT: Tiempo de coagulación.

RESUMEN

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) tiene un alto riesgo de sangrado. El déficit por consumo de factores que participan en la coagulación es una de las principales causas de sangrado microvascular en estos pacientes.

El tratamiento del sangrado microvascular por déficit de diferentes factores se realiza mediante la administración de plasma fresco congelado (PFC), hemoderivado que plantea una serie de problemas: logísticos, alergias, lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI), sobrecarga de volumen.

El uso del concentrado de complejo protrombínico (CCP) plantea ventajas respecto al PFC, pero faltan estudios que validen su uso como terapia principal en el control del sangrado en estos pacientes.

Se plantea la realización de un estudio tipo ensayo clínico aleatorizado doble ciego con dos grupos de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC y que presenten sangrado microvascular monitorizado mediante tiempo de coagulación activado (ACT) y tromboelastometría. Uno de los grupos se tratará con PFC a dosis de 15ml/kg de peso mientras que el otro grupo será tratado con CCP a dosis de 20 UI/kg de peso.

El objetivo es detener el sangrado y comparar la corrección mediante tromboelastometría, sangrado en los drenajes tras 24 horas, incidencia de transfusión, estancia en UCI, mortalidad y aparición de complicaciones mayores.

PALABRAS CLAVE

Cirugía cardíaca, hemostasia, concentrado complejo protrombínico, plasma fresco congelado, sangrado, tromboelastometría.

ABSTRACT

Cardiac surgery with CPB (cardiopulmonary bypass) has a high risk of bleeding. The deficit by consumption of factors involved in clotting is a major cause of microvascular bleeding in these patients .

The treatment of microvascular bleeding due to a deficit in coagulation factors is performed by administering fresh frozen plasma (FFP) , blood product poses a number of problems : logistics, allergies, TRALI (transfusion related acute lung injury), volume overload.

The use of prothrombin complex concentrate (PCC) presents advantages over FFP , but there is a lack of studies that validate its use as primary therapy in the control of bleeding in these patients.

We plan to perform a double-blind, randomised control trial with two groups of patients undergoing cardiac surgery with CPB and submit microvascular bleeding monitored by activated clotting time (ACT) and thromboelastometry. One group is treated with FFP at doses of 15ml/kg while the other group will be treated with PCC at doses of 20 IU/kg.

The goal is to stop the bleeding and compare the correction by thromboelastometry , bleeding drains after 24 hours, incidence of transfusion , ICU stay , mortality and major complications .

KEYWORDS

Cardiac surgery, hemostasis, prothrombin complex, fresh frozen plasma, bleeding, thromboelastometry.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. IMPORTANCIA DEL TEMA	13
1.2. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	14
1.3. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	17
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	19
3. OBJETIVOS.....	20
4. METODOLOGÍA.....	21
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO	21
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	22
4.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	23
5. ANÁLISIS DE DATOS	24
6. PLAN DE TRABAJO	25
7. LIMITACIONES Y DIFICULTADES.....	27
8. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	28
9. ASPECTOS ÉTICOS	29
10. PRESUPUESTO	30
11. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DEL TEMA

La cirugía cardíaca supone una agresión orgánica importante para el paciente, estando asociada a un elevado riesgo de sangrado postoperatorio. La hemostasia, control del sangrado postoperatorio supone un desafío para los especialistas implicados en su manejo, ya que la decisión de transfundir hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma, crioprecipitados, aféresis de plaquetas) va a influir de forma directa en la aparición de morbilidad, coste del proceso y lo que es más importante en la supervivencia del paciente.(1,2,3)

El sangrado postoperatorio va a estar en relación con la capacidad de adaptación endotelial, la adhesión plaquetaria, y el uso del circuito de circulación extracorpórea que produce la activación de la cascada de coagulación, consumo de factores de coagulación, producción de productos derivados del fibrinógeno y alteración de la función plaquetaria.(4,5) Por otro lado en el área de la lesión quirúrgica en mediastino se producen proteínas que potencian la fibrinólisis.(6)

Los factores de riesgo para sangrado postoperatorio descritos en la literatura (7) son los siguientes:

- 1) Edad avanzada.
- 2) Bajo peso.
- 3) Cifra de hemoglobina.
- 4) Hematocrito bajo.
- 5) Plaquetopenia.
- 6) Hipofibrinogenemia.
- 7) Volumen de sangre recuperado durante la cirugía.
- 8) Uso de antiagregantes días previos a la cirugía.

Establecer factores de riesgo para estratificar a los pacientes en función del riesgo de sangrado postoperatorio ha demostrado su utilidad para iniciar de forma rápida contramedidas, ya que los pacientes con alto riesgo de sangrado, que presentan estos factores, son aproximadamente un 20% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y consumirán un 80% de los recursos.

1.2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

En los últimos años se ha producido un descenso del sangrado postoperatorio en esta cirugía gracias a los avances en el manejo de la coagulopatía (circuito reducido de extracorpórea, uso de antifibrinolíticos, monitorización de la coagulación a pie de cama)(8,9,10) y la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas (revascularización coronaria sin bomba, miniesternotomía, heartport).(11)

Los medios para valorar la coagulación a pie de cama o point-of-care (POC) se han introducido en los últimos año por la necesidad de actuar y controlar la hemostasia antes de lo que nos permitirían las pruebas de coagulación de laboratorio clásicas. (12,13)

Entre ellos quizás el que tenga un papel más destacado y completo sea el tromboelastómetro ROTEM. Este dispositivo utiliza una muestra de sangre depositada en una cubeta, en la misma se introduce mediante inmersión un pin cilíndrico sujeto a un eje que gira. Los movimientos de rotación entre ellos son detectados y enviados a un ordenador. La coagulación y la lisis producen cambios de torsión que también detecta el ordenador y se reflejan en la gráfica impresa junto a los parámetros numéricos correspondientes.

El ROTEM mide los siguientes parámetros:

Tiempo de coagulación (CT): Tiempo desde el comienzo de la medición hasta el inicio del coágulo. Se mide en segundos. Nos da información sobre los factores plasmáticos de la coagulación o la existencia de anticoagulantes circulantes.

Tiempo de formación del coágulo (CFT): Tiempo desde el inicio del coágulo hasta que se detecta una firmeza de 20 mm. Se mide en segundos y da información sobre factores, anticoagulantes, polimerización de la fibrina y estabilización del coágulo con plaquetas, fibrina y factor XIII.

Amplitud del coágulo a los 10 minutos (A10): Es la amplitud de la curva pasados los 10 minutos desde el inicio de la prueba. Se mide en milímetros y es directamente proporcional a la máxima firmeza del coágulo.

Máxima firmeza del coágulo (MCF): Es la máxima amplitud de la curva. Se mide en milímetros. Valora fibrinógeno, plaquetas y factor XIII.

Lisis máxima (ML): Reducción de la firmeza del coágulo después de la MCF. El coágulo sigue siendo estable si $ML < 15\%$. Comienza a producirse fibrinólisis si $ML > 15\%$. Se mide a los 30 y a los 60 minutos.

Con el tromboelastómetro ROTEM podemos realizar los siguientes tests:

EXTEM: Test global que analiza la ruta extrínseca, desde la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo y posterior fibrinólisis. Corresponde al tiempo de protrombina.

INTEM: Test global que analiza la ruta intrínseca, desde la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo. Corresponde al tiempo parcial de tromboplastina activada.

FIBTEM: Monitorización específica del fibrinógeno.

APTEM: Es similar al EXTEM, pero el reactivo contiene aprotinina que inhibe la fibrinólisis.

HEPTEM: Es similar al INTEM, pero el reactivo contiene heparinasa y se puede detectar las alteraciones de la coagulación que se deben a heparina.

Este dispositivo que inicialmente estaba planteada para control de coagulación en pacientes politraumatizados, progresivamente se ha implementando en otras cirugías con elevado riesgo de sangrado como trasplante hepático y cirugía cardíaca ya que nos

permite con una serie de determinaciones rápidas valorar la coagulación en su conjunto, vías extrínseca e intrínseca, correlación con actividad de factores de coagulación, niveles de fibrinógeno así como la actividad de las plaquetas y la consecución o no de la reversión de la heparina con protamina.(14-16)

La principal limitación del tromboelastómetro es que solo va a servir para medir un aspecto in vitro que afecta al sangrado postoperatorio, la capacidad de formar coágulo. Aunque diversos estudios avalan su utilidad para ahorrar transfusión de hemoderivados mejorando el manejo de la hemostasia.(6,17,18)

A pesar de sus limitaciones el uso perioperatorio de estos dispositivos a pie de cama ROTEM y agregómetro (dispositivo que permite estimar la cinética de la agregación de las plaquetas por medio de la turbidez o densidad óptica) se asocian con un menor sangrado postoperatorio y menor consumo de hemoderivados,(5,14,19,20) gracias a la inclusión de estas herramientas en los algoritmos de los protocolos desarrollados para el tratamiento del sangrado y manejo de la hemostasia.(21)

En múltiples estudios se ha correlacionado los niveles de los diversos parámetros del ROTEM (CT del EXTEM, e INTEM, MFC del EXTEM y FIBTEM) con parámetros medidos en laboratorio mediante pruebas clásicas (tiempo de protrombina, fibrinógeno Klaus).(9,22,23)

El valor predictivo de dichas pruebas en pacientes con riesgo de sangrado bajo y en ausencia de sangrado microvascular es pobre, ya que se caracterizan por tener un valor predictivo positivo bajo al tener los puntos de corte de normalidad de sus valores basados en voluntarios sanos.(24,25)

1.3. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

A pesar de los avances realizados en las técnicas, materiales y protocolos para el manejo del sangrado en cirugía cardíaca, la transfusión de hemoderivados aunque cada vez más ajustada a las necesidades del paciente no queda exenta de comorbilidad.

Concretamente el plasma fresco congelado (PFC) indicado para paliar el déficit de factores de coagulación consumidos durante la cirugía plantea una serie de problemas(26):

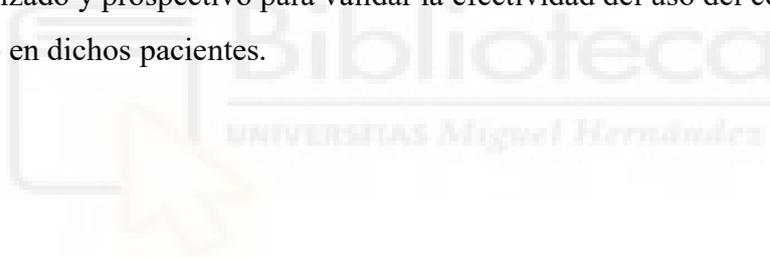
- Cada bolsa de PFC debe pedirse a banco de sangre, descongelarse y comprobar su etiquetado según los protocolos de calidad de cada institución.
- Cada bolsa de PFC tiene un volumen aproximado de entre 200-300 ml, sin una determinación fija de cantidad o actividad de los factores de la coagulación que se van a reponer.
- El ritmo de infusión recomendado para un volumen de plasma de entre 200-300ml es de 20-30 minutos disminuyendo dicha velocidad en caso de insuficiencia cardíaca, por el riesgo de sobrecarga hídrica y descompensación que supone.
- Las dosis recomendadas para aumentar en un 20% la concentración de los factores de la coagulación es de entre 10-20ml/kg. Esto supone un volumen considerable siendo un hándicap en el manejo de pacientes en riesgo insuficiencia cardíaca derecha o con ella establecida.
- Posibilidad de aparición de comorbilidad: edema de pulmón no cardiogénico (TRALI), sobrecarga circulatoria, reacción alérgica, fiebre e hipotensión.

El complejo protrombínico concentrado, se obtiene por fraccionamiento a partir de mezclas de plasma y tratamiento por calor. Contiene los factores II, VII, IX y X y está indicado para el tratamiento de la hemofilia B. Puede usarse en las deficiencias congénitas de los factores VII y X, así como en el tratamiento de enfermos con inhibidores adquiridos de factor VIII. Además estaría indicado para la reversión urgente de la anticoagulación de factores vitamina K dependientes y también se ha usado ampliamente en los trastornos de coagulación por déficit de factores que requerían un tratamiento inmediato o no estaban disponibles en el tiempo requerido otros hemoderivados (PFC). (27)

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los estudios que apoyan el uso del CCP como fármaco de primera línea, ya que disminuye el sangrado y la transfusión de hemoderivados, para el tratamiento del sangrado por déficit de factores son de tipo retrospectivo. Estos estudios están basados en pruebas de coagulación clásicas (inadecuadas en ocasiones para el correcto manejo de la hemostasia en estos pacientes), sus autores recomiendan la realización de estudios que aporten más evidencia y prudencia en su uso, ya que no está exento de reacciones adversas: hipertensión arterial, cefalea, aumento de las transaminasas, quemazón en el sitio de inyección y seropositividad para el *Parvovirus* B19 y contraindicaciones: en caso de reacciones alérgicas conocidas, trombocitopenia por heparina (HIT), enfermedad tromboembólica arterial reciente y alto riesgo de CID (28)

Dadas las limitaciones de los estudios existentes, para hacer una recomendación firme en la práctica clínica basada en la evidencia sería deseable la realización de un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo para validar la efectividad del uso del complejo protrombínico en dichos pacientes.



2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

General: El uso del concentrado de complejo protrombínico en el tratamiento del déficit/consumo de factores en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea supone con respecto al uso de plasma fresco congelado un mejor manejo de la hemostasia y disminución del sangrado.

Operativa: El uso de concentrado de complejo protrombínico a dosis de 20UI/kg en pacientes con alteración de tiempos de coagulación (CT) en las pruebas EXTEM o/e INTEM (alteración persistente en HEPTM) disminuye el sangrado perioperatorio respecto al uso de plasma fresco congelado a dosis habituales de 15ml/kg.



3. OBJETIVOS

General:

Comparar el sangrado perioperatorio en el paciente sometido a cirugía cardíaca con extracorpórea entre los grupos tratados con concentrado de complejo protrombínico 20UI/kg y el grupo tratado con plasma fresco congelado a 15ml/kg.

Específicos:

- Comparar la corrección de los tiempos de coagulación en las pruebas EXTEM y/o INTEM tras la intervención.
- Comparar el volumen de sangre obtenido por el recuperador y pesar las compresas con sangre tras la intervención.
- Comparar el débito de los drenajes tras 24 horas.
- Comparar el número de concentrados de hematíes transfundidos tras 24h.
- Comparar la mortalidad intrahospitalaria o hasta los primeros 14 días de ingreso.
- Comparar la incidencia de insuficiencia cardíaca y necesidad de asistencia cardíaca.
- Comparar la incidencia de infarto de miocardio.
- Comparar la incidencia de ictus.
- Comparar la diuresis 24 horas, niveles de creatinina y necesidad de terapias de soporte renal.
- Comparar los tiempos de ventilación mecánica.
- Comparar los días de estancia en UCI e intrahospitalaria.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico experimental prospectivo aleatorizado y doble ciego, tipo ensayo clínico.

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (H.U.V.A.) de Murcia, los datos serán obtenidos durante el período de septiembre de 2016 a septiembre de 2017, procedente de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca extracorpórea programada que hayan dado su consentimiento en los quirófanos 4 y 5 de cirugía cardiaca (aproximadamente 400 extracorpóreas programadas al año).

Los pacientes serán asignados al azar mediante programa informático de aleatorización a uno u otro grupo. El fármaco administrado PFC o CCP será preparado y comprobado fuera del quirófano, dispuesto en una bomba preprogramada (parada automática y mismo tiempo de infusión para todos los casos) con los datos del paciente. Su contenido mediante una bolsa, jeringa y sistema opaco será desconocido para el anestesista, cirujano y personal de enfermería de dicho quirófano, así como para el personal de UCI.

4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea programada que tras la reversión del efecto de la heparina con protamina hasta conseguir un ACT < 140 seg o con una desviación menor al 25% del basal presenten evidencia clínica de sangrado microvascular excesivo y un CT EXTEM > 80 seg y/o CT INTEM > 240 seg (alteración del CT persistente en el HEPTEM).

Criterios de Inclusión:

- Mayor de 18 años.
- Cirugía cardiaca extracorpórea programada.
- Evidencia clínica de sangrado microvascular excesivo y CT EXTEM > 80 seg y/o CT INTEM > 240 seg tras la correcta reversión de la heparina evidenciada por ACT y persistencia de alteración de CT en el HEPTEM.

- Consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- Incapacidad de dar el consentimiento informado.
- Edad < 18 años.
- Embarazo.
- Cirugía cardíaca urgente.
- Endocarditis.
- Estado protrombótico conocido (Factor V Leiden, deficiencia de AT-3, mutación genética de la protrombina, Sd antifosfolípico, etc) o complicaciones tromboembólicas idiopáticas previas.
- Deficiencias de factores de la coagulación, trombocitopenia inducida por heparina o uso de anticoagulantes distintos a la heparina.
- Complicaciones tromboembólicas en los últimos 6 meses.
- Tratamiento oral con clopidogrel, prasugrel, rivaroxaban o dabigatran en los últimos 5 días.
- Tratamiento crónico con warfarina no suspendido en los últimos 3 días o INR > 1,5.
- Tiempos de CEC esperables menores a 30 minutos.
- Niveles de fibrinógeno previos inferiores a 150mg/dL.
- Niveles de hemoglobina previos inferiores a 9 g/dL.
- Niveles de plaquetas previos inferiores a 75000 por mm³.

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes: Uso de CP o PFC

Dependientes: sangrado, CT EXTEM, INTEM, HEPTM, cantidad de concentrados de hematíes, hematocrito, hemoglobina, cifras de PLT, niveles de fibrinógeno, FIBTEM A10, EXTEM A10, mortalidad, infarto, ictus, fracaso renal agudo(FRA), asistencia cardíaca, tiempo de VM, tiempo de estancia en UCI y hospitalaria.

Otras variables: EuroSCORE, edad, sexo, tipo de patología, tipo de cirugía, tiempo CEC, tiempo de clampaje, tiempo de parada cardiocirculatoria, uso de anticoagulantes y/o antiagregantes.

4.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

En función de cómo está planteado el estudio para objetivar una disminución de los drenajes en 24 horas, es necesario estimar la varianza obtenida del estudio de Cappabianca et al (28). Conociendo la varianza, para tener una potencia del 80% y un valor discriminativo mínimo a detectar de 250ml y ajustando las pérdidas del estudio al 15% es necesario un tamaño muestral de como mínimo 91 participantes.



5. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos serán registrados y presentados según las recomendaciones de la guía CONSORT para ensayos clínicos.

El ensayo clínico tendrá dos grupos, uno para el tratamiento clásico con PFC y otro para el tratamiento con CCP; solo tras el análisis final de los datos los grupos serán identificados.

El análisis será por intención de tratar, asumiendo un porcentaje del 15% de pérdidas durante la realización del ensayo.

El registro de los datos será organizado en un archivo de hoja de Excel, Microsoft Excel software (Microsoft, Redmond, WA, USA). Las variables en función de su distribución se representarán como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil según corresponda a su normalidad

La fuerza de la asociación entre variables con significación estadística será estimada mediante el cálculo de Odds ratio y acompañada por su intervalo de confianza del 95% siempre que sea posible. En caso de variables que no sigan una distribución normal esta asociación será medida mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Los Tests exacto de Fisher, Chi cuadrado o U de Mann-Whitney serán usados para el análisis univariante. Para el análisis multivariante se usará la regresión logística y lineal.

Los análisis estadísticos serán realizados mediante el programa IBM SPSS version 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

6. PLAN DE TRABAJO

Tras la obtención de la aprobación del Comité de Ética y Ensayos Clínicos del H.U.V.A. los datos serán obtenidos durante el período de septiembre de 2016 a septiembre de 2017, procedente de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca extracorpórea programada que hayan dado su consentimiento en los quirófanos 4 y 5 del HUVA de Murcia (aproximadamente 400 extracorpóreas programadas al año).

La medición de CT EXTEM, INTEM y HEPTEM se determinará mediante el uso de tromboelastometría ROTEM a los 10 minutos de haber finalizado la reversión completa con protamina evidenciada por la normalización del ACT, en caso de que sea necesario administrar dosis adicional de protamina (25% de la dosis administrada). En caso de CT patológico en INTEM se comprobará la correcta reversión de la heparinización mediante la realización de un HEPTEM donde persista dicha alteración del CT.

En caso de CT patológico, el ROTEM se repetirá 10 min tras la intervención.

El tratamiento de otros déficits/alteraciones de la hemostasia se realizará mediante protocolo habitual del centro y quedará registrado en el formulario de tratamiento intraoperatorio y formulario de recogida de datos en UCI.

El sangrado será medido mediante el recuperador Cell-Saver y el pesado de las compresas con sangre, incluido en la historia clínica mediante el formulario de recogida de datos. Posteriormente se recogerán datos de los drenajes a las 6, 12 y 24 horas respectivamente.

Se contabilizará el volumen de sangre repuesta así como el número de concentrados de hematíes transfundidos y bolsas de mezcla de plaquetas desleucocitadas durante el perioperatorio inmediato (24h).

Mediante el formulario de recogida de datos en UCI se obtendrá: mortalidad, incidencia de infarto, ictus, incidencia de criterios de FRA (diuresis 24 h, elevación de cifras de creatinina, necesidad de ultrafiltración), fenómenos trombóticos, insuficiencia cardiaca con soporte inotrópico, asistencia ventricular, TRALI, tiempo de VM, tiempo de estancia en UCI, reintervención.

Posteriormente el servicio de Cirugía Cardiovascular recogerá los datos de mortalidad durante el ingreso hasta el alta o los primeros 14 días.

Los datos serán tratados y analizados con la ayuda del servicio de estadística disponible en la unidad de investigación del HUVA mediante el programa estadístico SPSS versión 20 .



7. LIMITACIONES Y DIFICULTADES

Este estudio presenta las siguientes limitaciones:

- Estudio realizado en un solo centro.
- Posible dificultad para alcanzar un tamaño muestral adecuado.
- Relativa baja incidencia del sangrado microvascular debido a déficit de coagulación en cirugía cardíaca con CEC.
- Cada vez son más los procedimientos que tratan de realizar la cirugía sin necesidad de CEC.
- Dificultad logística para realizar el doble ciego.
- Para realizar un adecuado tratamiento del sangrado microvascular, este debe ser correctamente diagnosticado mediante parámetros clínicos (ausencia de hemorragia de causa quirúrgica) y analíticos (corrección de la reversión de la heparinización con protamina y alteración de la tromboelastometría). Siendo relativamente sencillo la aparición de falsos positivos y sesgos de selección.
- La decisión de mantener o complementar el tratamiento es fundamentalmente clínica.
- El estudio no interviene en la administración de otros hemoderivados o fármacos que podrían alterar la coagulación; el manejo de estos y las decisiones clínicas pertinentes serán las aconsejadas por el protocolo habitual de manejo de la hemostasia de nuestro servicio en nuestro hospital.
- Necesidad de trabajo en equipo por parte de los distintos profesionales sanitarios (enfermería, anestesia, cirujano e intensivista) que participan en dicha labor asistencial para facilitar el manejo y la recogida de datos.

8. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

De los resultados obtenidos en nuestro estudio podrán sacarse conclusiones que podrán extrapolarse a poblaciones similares y centros que trabajen en cirugías con una incidencia de sangrado microvascular por déficit de factores similar a la de nuestro centro, pudiendo ampliar el estudio para hacerlo multicéntrico.

Conseguir cambios o mejoras clínicas significativas es difícil, ya que la causa de la hemorragia es multifactorial, y el manejo de dichos pacientes se lleva a cabo por un equipo de especialistas, con lo que más que una intervención aislada requiere una estrategia coordinada por parte de los mismos.

El uso de diversos fármacos que afectan la hemostasia puede alterar los resultados esperables de aplicar dichas conclusiones. En nuestro centro el uso de fármacos antifibrinolíticos está protocolizado, la incidencia de sangrado en otros centros donde no se use dicho fármaco de forma habitual puede alterar el sangrado en el postoperatorio temprano aunque no sea causa directa de sangrado microvascular.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo contará para su realización con la aprobación del comité de ética y ensayos clínicos de nuestro hospital H.U.V.A., así como del personal que participe en la labor asistencial habitual para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

Para la inclusión de los pacientes en nuestro estudio deben de cumplir los requisitos de inclusión, no presentar ningún criterio de exclusión y ser informados en la consulta de preanestesia de la realización de dicho estudio y haber dado su consentimiento por escrito tras resolver las dudas que pudieran tener.

Este estudio no plantea una intervención que se salga de las opciones de tratamiento habituales, pero si un cambio en el manejo de las mismas. Se realizará un seguimiento de incidencia de eventos adversos siendo registrados en el estudio y comunicados al investigador principal que en caso de considerar que reviertan gravedad y estar relacionados con la naturaleza del estudio parará el mismo.

Los autores, así como el investigador principal del estudio declaran no tener ningún conflicto de intereses para la realización y publicación del mismo.

10. PRESUPUESTO

La medicación necesaria para la realización del estudio, así como los costes de material administrativo y de personal son los habituales para el normal funcionamiento del quirófano de cirugía cardiaca, por lo que no supone un consumo extra de recursos, ni aumento de costes derivados de pruebas complementarias o asistenciales.

En relación a la medicación obtenemos los siguientes datos:

Coste del CCP vial de 600UI: 192,26 € precio aportado por farmacia H.U.V.A.

Coste de la bolsa de PFC 270 ml : 59,43 € precio público obtenido del Centro de Hemodonación.

El número de cirugías cardiacas que requieren CEC es aproximadamente de 400 al año en el H.U.V.A. De estas según nuestras series aproximadamente un 19% presentará sangrado microvascular por déficit de factores pudiendo requerir tratamiento, lo que supone unos 76 pacientes/año.

El coste estimado para tratar a un paciente de 70 kg de peso con sangrado microvascular debido a déficit de factores será:

PFC 15ml/kg aprox. 4 bolsas = 237,72 €

CCP 20UI/kg aprox. 2 viales = 384,52 €

El coste del tratamiento al año será de 23645,12 €, resultado de la suma:

Coste tto PFC x 38 pac/año = 9033,36 €

Coste tto CCP x 38 pac/año = 14611,76 €

Como el estudio plantea un tamaño muestral de al menos 91 pacientes, el coste de la realización del estudio de los fármacos usados en la intervención será de 28311,92 €.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116:2544-2552, 2007
2. Moulton M, Cresswell I, Mackay M, et al: Re-exploration for bleeding is a risk factor for adverse outcome after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1037-1046, 1996
3. Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau T, et al: The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 44:1453-1462, 2004
4. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1993;82:107-17.
5. Rahe-Meyer, N., Solomon, C., Winterhalter, M., Piepenbrock, S., Tanaka, K., Haverich, A., & Pichlmaier, M. (2009). Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(3), 694–702.
6. Huet, R., & Cernak, V. (2010). The predictability of blood loss with thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 24(2), 381; author reply 381–2.
7. Sharma, A. D., Al-Achi, A., Seccombe, J. F., Hummel, R., Preston, M., & Behrend, D. (2014). Does incorporation of thromboelastography improve bleeding prediction following adult cardiac surgery? *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 25(6), 561–70.
8. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015 May;55(5):1075-81.
9. Pearse BL, Smith I, Faulke D, Wall D, Fraser JF, Ryan EG, Drake L, Rapchuk IL, Tesar P, Ziegenfuss M, Fung YL. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang*. 2015 Oct;109(3):267-79.

10. Reinhofer M, Brauer M, Franke U, et al: The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19:212-219, 2008
11. Momeni, M., Carlier, C., Baele, P., Watremez, C., Van Dyck, M., Matta, A., ... Hermans, C. (2013). Fibrinogen concentration significantly decreases after on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery: a systematic point-of-care ROTEM analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(1), 5–11.
12. Johansson, P. I., Sølbeck, S., Genet, G., Stensballe, J., & Ostrowski, S. R. (2012). Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update. *Scandinavian Cardiovascular Journal : SCJ*, 46(4), 194–202.
13. Weber CF , Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):531-47.
14. Reinhofer M, Brauer M, Franke U, et al: The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19:212-219, 2008.
15. Hvas, A.-M., Boas, T. W., Jensen, M., Lindskov, C., Folkersen, L., & Ravn, H. B. (2012). Change in hemostatic intervention after implementation of thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(2), 227–31.
16. Petricevic, M., Biocina, B., Milicic, D., Svetina, L., Boban, M., Leki, A., ... Gasparovic, H. (2014). Activated coagulation time vs. intrinsically activated modified rotational thromboelastometry in assessment of hemostatic disturbances and blood loss after protamine administration in elective cardiac surgery: analysis from the clinical trial (NCT01281397). *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9(1), 129.
17. Davidson, S. J., & Kelleher, A. a. (2010). Reply. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 24(2), 381–382.

18. Urwyler, N., Theiler, L., Hirschberg, M., Kleine-Brueggeney, M., Colucci, G., & Greif, R. (2012). Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anestesiologica*, 78(5), 550–5.
19. Lee, G. C., Kicza, A. M., Liu, K.-Y., Nyman, C. B., Kaufman, R. M., & Body, S. C. (2012). Does rotational thromboelastometry (ROTEM) improve prediction of bleeding after cardiac surgery? *Anesthesia and Analgesia*, 115(3), 499–506.
20. Görlinger, K., Shore-Lesserson, L., Dirkmann, D., Hanke, A. a, Rahe-Meyer, N., & Tanaka, K. a. (2013). Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(4 Suppl), S20–34.
21. Görlinger, K., Dirkmann, D., & Hanke, A. a. (2013). Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 26(2), 230–43.
22. Herbstreit, F., Winter, E. M., Peters, J., & Hartmann, M. (2010). Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*, 65(1), 44–9.
23. Theusinger, O. M., Schröder, C. M., Eison, J., Emmert, M. Y., Seifert, B., Spahn, D. R., & Baulig, W. (2013). The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage. *Anesthesia and Analgesia*, 117(2), 314–21.
24. Davidson, S. J., McGrowder, D., Roughton, M., & Kelleher, A. a. (2008). Can ROTEM thromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(5), 655–61.
25. Horrow, J. (2008). If nothing goes wrong, is everything all right? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(5), 653–4.
26. Crescenzi G1, Torracca L, Capestro F, Matteucci ML, Rossi M. Allogenic blood transfusion in cardiac surgery. *J Card Surg*. 2012 Sep;27(5):594-9.
27. Ortmann E, Besser MW, Sharples LD, Gerrard C, Berman M, Jenkins DP, Klein AA. An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2015 Jul;121(1):26-33.

28. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M, Crosta S, Banescu S, Ahmed AB, Beghi C. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*. 2016 Jan 6;20(1):5.

