



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.