

**Impacto de dos estrategias de corrección del fibrinógeno guiadas por tromboelastograma sobre el requerimiento de concentrados de hematíes en el trasplante hepático: estudio multicentrico, aleatorizado .TROMBOFIB trial**

**Impact of two thrombelastography-guided strategies of fibrinogen correction on blood product requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized trial. TROMBOFIB trial**

**Registro:**

- **Código EudraCT:**

**Fecha del protocolo ISCI: 10 de mayo del 2017. Nº de protocolo 1/2017**

**Fecha actualización del protocolo, 1 de junio del 2018. Nº de protocolo 2/2018**

**Financiación: Proyectos de Investigación en Salud (PI) - AES 2017 - ISCI**

**Responsable del protocolo:**

**Antoni Sabate Pes Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona**

**Telèfon de contacte: 607074490**

**E-mail: [asabatep@bellvitgehospital.cat](mailto:asabatep@bellvitgehospital.cat)**

**asabatep@ub.edu**

**Idibell Grup: Fisiopatologia Perioperatòria i Dolor**

**Contribuyentes del protocolo:**

**Annabel Blasi, Hospital Clinic Universitari, Barcelona**

**Rosa Gutierrez, Hospital Universitario de Cruce, Bilbao**

**Marta Caballero, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona**

**Responsable y contribuyentes han participado en el diseño del protocolo. Forman parte de la coordinación de los centros participantes en el estudio, siendo responsables de su ejecución así como de la veracidad de los resultados obtenidos.**

**Promotor - Investigador Coordinador: Antoni Sabaté Pes.**

**Servicio de Anestesiología y Reanimación**

**Hospital Universitario de Bellvitge**

**Carrer de la Feixa Llarga, s/n,**

**08907-L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona**

**Tel.: +34. 93 2602487**

**Correo electrónico: [asabatep@bellvitgehospital.cat](mailto:asabatep@bellvitgehospital.cat)**

**Monitor Médico**

**Servicio de Anestesiología y Reanimación**

**Hospital Universitario de Bellvitge**

**TROMBOFIB trial**

**Versión nº 2, protocolo ampliado, 1 de Junio de 2018**

**Carrer de la Feixa Llarga, s/n,  
08907-L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona**

**CEIm Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital  
Universitario de Bellvitge  
Antiguo Módulo del Banc de Sabadell  
Feixa Llarga, s/n,  
08907-L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Tel.: +34. 932 607 389  
Correo electrónico: [presidenciaceic@bellvitgehospital.cat](mailto:presidenciaceic@bellvitgehospital.cat)**

**Responsable de la Monitorización UICEC IDIBELL  
Edifici Unitat de Recerca  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Carrer de la Feixa Llarga, s/n,  
08907-L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Tel.: +34. 93 2607107  
Correo electrónico: [uicecidibell@bellvitgehospital.cat](mailto:uicecidibell@bellvitgehospital.cat)**

**Centros participantes e investigadores principales:**

**Annabel Blasi, Hospital Clinic Universitari, Barcelona**

**Rosa Gutierrez, Hospital Universitario de Cruce, Bilbao**

**Marta Caballero, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona**

**Calendario del ensayo:**

**Tramitación del CEIm-AEMPS:**

**Inicio del Reclutamiento pacientes: Octubre-2018**

**Finalización seguimiento pacientes: Octubre-2021**

**Informe final: Mayo-2022**

**Resumen:**

Un estudio aleatorio previo realizado por el promotor del presente proyecto mostró que una A10EXTEM 35-40 mm y un A10FIBTEM entre 8-11 mm resultaron ser el rango más adecuado para reducir la transfusión de concentrados de hematíes y evitar la administración innecesaria de hemoderivados, y por ello considerados puntos críticos en la reposición de fibrinógeno y/o plaquetas.

**Objetivo Principal:** Demostrar que la corrección mediante la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor de A10FIBTEM de 11 mm, reduce la administración de concentrado de hematíes durante el procedimiento del trasplante hepático y en las primeras 24 posteriores, en comparación con la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor de A10FIBTEM de 8 mm.

**Métodos:**

Ensayo clínico multicéntrico, de superioridad aleatorizado 1:1, de grupos paralelos, controlado y enmascarado a simple ciego (administrador del fármaco conoce la aleatorización de los grupos), en pacientes en los que se realizará un trasplante ortotópico de hígado.

Fármaco administrado en el grupo intervención y en el grupo control: Fibrinógeno (Riastap) 1 g, polvo para solución inyectable o perfusión.

**Grupo Intervención:** Administración de concentrado de fibrinógeno en las distintas fases del procedimiento quirúrgico para obtener un valor del **A10FIBTEM igual a 11 mm**

**Grupo control:** Administración de concentrado de fibrinógeno en las distintas fases del procedimiento quirúrgico para obtener un valor del **A10FIBTEM igual a 8 mm**

La variable principal de medida del objetivo será el porcentaje de paciente que requieran concentrados de hematíes intraoperatorio y en las 24 horas post cirugía. La práctica de la transfusión se ha protocolizado y se monitorizará para garantizar la consistencia y el cumplimiento en todos los centros de investigación. El cálculo de la muestra se ha realizado teniendo en cuenta que en un análisis post-hoc de un estudio controlado realizado por nuestro grupo (Sabate, A. et al. *Impact of pre-emptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am. J. Transplant. 2016; 16: 2421-9*) la transfusión de concentrados de hematíes fue de 88% y del 69% en los pacientes con A10FIBTEM  $\leq$  8 mm y una A10FIBTEM  $>$  8 mm, respectivamente. Con esta diferencias del 19% en la transfusión de concentrados de hematíes, mediante un test de Fisher's con una significancia de 0.050 bilateral y un poder beta del 80% en orden de mostrar diferencias, asumiendo un 10% de pérdidas, será necesario incluir 88 pacientes por grupo. Se empleará el test de Chi-cuadrado para comparar la variable principal (porcentaje de pacientes con transfusión de hematíes durante el procedimiento y en las primeras 24 horas). El análisis estadístico se realizará por protocolo. Se ha considerado la prueba del Chi cuadrado bilateral,

con una potencia del 80% ( $\beta=0,20$ ) y un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0,05$ ) para el análisis interino intermedio (ajustando con la corrección de Pocok).

La principal relevancia es asistencial. Se obtendrá información clave en relación a la eficacia de la administración del fibrinógeno, (menor transfusión de concentrados de hematíes y otros derivados sanguíneos). Abre nuevos caminos para entender los componentes de la hemostasia y de la coagulación, recayendo un mayor peso en el sustrato, específicamente del fibrinógeno.

Se considera un ensayo clínico con medicamento de bajo riesgo debido a que:

1. Estudio con promotor independiente
2. Medicación indicada en la corrección del déficit adquirido de fibrinógeno
3. Medicación usada en la práctica clínica en las alteraciones de la coagulación que suceden intraoperatoriamente en el trasplante hepático

## **1. Finalidad del proyecto**

El trasplante hepático es una situación especial de riesgo de sangrado agudo y grave determinado por la complejidad del procedimiento quirúrgico y por la alteración de la hemostasia y de factores de la coagulación, en especial del fibrinógeno, presentes en el paciente afecto de una hepatopatía terminal. Un factor de riesgo de disfunción multiorgánica en el postoperatorio del trasplante hepático es la administración masiva de fluidos y en especial del plasma fresco congelado y de otros derivados sanguíneos. Por estas razones la corrección selectiva y adecuada a los valores críticos de fibrinógeno y/o plaquetas debería proporcionar un menor sangrado y una menor necesidad de derivados sanguíneos, sin incrementar el riesgo de trombosis. La población que se beneficia del estudio son los pacientes candidatos a un trasplante hepático.

El hecho que se efectúe el estudio de manera independiente garantiza la metodología del estudio y la difusión de los resultados, en especial de las potenciales complicaciones, sean o no concluyentes en cualquiera de los sentidos. Por tanto, no hay un interés comercial y si por el contrario un interés de mejora clínica asistencial en la propuesta. No hay estudios registrados en las bases de datos del ClinicalTrials.gov que exploren la hipótesis del presente estudio.

La principal relevancia es asistencial. Se obtendrá información clave en relación la eficacia (menor transfusión de concentrados de hematíes y otros derivados sanguíneos) de la administración del fibrinógeno guiada por la tromboelastometría, un mayor conocimiento clínico de la hemostasia y coagulación en el propio momento del proceso (point of care) en el trasplante hepático. Abre nuevos caminos para entender los componentes de la hemostasia y de la coagulación, recayendo un mayor peso en el sustrato, específicamente del fibrinógeno, que en otras génesis del sangrado.

El modelo de trasplante hepático puede ser extrapolado al paciente cirrótico que requiere cirugía o procedimientos invasivos, a otros trasplantes, al paciente traumático, siendo por tanto, la repercusión incluso mayor en número de pacientes y procesos asistenciales. Puede relacionar resultados asistenciales y costes sanitarios en relación a la transfusión en procedimientos quirúrgicos con alto uso de esta terapia.

Es previsible que de realizarse el estudio se produzcan artículos originales en las revistas de mayor impacto y en el primer cuartil de las especialidades de hepatología, trasplantes, hemostasia y anestesiología-cirugía.

## **2. Antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos**

El hígado tiene un papel primordial en la síntesis de los factores de coagulación, así como de algunos factores pro y antifibrinolíticos; de aquí que las enfermedades hepáticas tengan un gran impacto sobre el sistema hemostático. En los individuos sanos la hemostasia se mantiene gracias a un sólido balance entre los factores pro y anticoagulantes, lo cual les previene de la hemorragia y de la trombosis. Los pacientes con hepatopatía tienen una reducción de la capacidad de síntesis hepática global, aunque la generación de trombina (que refleja el resultado neto de la actividad de los factores pro y anticoagulantes) es similar a la de los individuos sanos<sup>1</sup>. A su vez, los pacientes con hepatopatía tienen una hemostasia primaria compensada gracias al incremento de los niveles plasmáticos del factor Von Willebrand (proteína de origen endotelial)<sup>2</sup>, y al descenso de ADAMTS 13 (proteína de síntesis hepática que escinde los multímeros de factor VW<sup>3</sup>), que contrarrestan su habitual trombocitopenia. También se ha observado un retraso en la polimerización de la fibrina de manera que la formación del coágulo está enlentecida, pero sus filamentos son menos permeables y más resistentes a la fibrinólisis<sup>4</sup>. El sistema hemostático de los pacientes con enfermedad hepática es por ello a priori, igual de competente que el de un individuo sano pero con un margen muy inferior dada la escasa reserva de factores, lo cual les hace más proclives a presentar ambos fenómenos: trombosis y hemorragia<sup>5-7</sup>.

A pesar de este estado de rebalance hemostático, la transfusión de sangre y derivados durante el procedimiento quirúrgico del trasplante hepático y en el postoperatorio inmediato sigue siendo un problema clínico importante. Todavía más de la mitad de los pacientes receptores de un injerto hepático son trasfundidos y la hemorragia masiva acontece en el 10% de los casos<sup>8,9</sup>. En el trasplante hepático, la transfusión de cualquier hemoderivado ha demostrado tener un impacto negativo determinante en el pronóstico del injerto hepático y del paciente<sup>10-11</sup>.

En este contexto, la eficacia de la corrección profiláctica de los parámetros de coagulación nunca ha sido demostrada<sup>12-13</sup>. Por el contrario, la administración de derivados sanguíneos produce un incremento de la presión venosa portal con el consiguiente incremento del sangrado<sup>14</sup>, además de todos los conocidos efectos deletéreos a corto y a largo plazo. No existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de corregir profilácticamente los déficits de la hemostasia/coagulación por cualquiera de los métodos de monitorización que se utilizan actualmente (pruebas de coagulación y tromboelastometría).

#### Monitorización de la hemostasia durante el trasplante hepático:

Los test de coagulación estándar (TCE): tiempo de protrombina (TP)/INR, tiempo parcial de tromboplastina activada y recuento de plaquetas, no informan del riesgo hemorrágico de estos pacientes. El TP fue diseñado para predecir el riesgo hemorrágico de los pacientes en tratamiento con fármacos anti-vitamina K, solo evalúan la función de 4 factores de la coagulación (II, VII, IX, X) y no pueden valorar pacientes con defectos hemostáticos complejos

como los de los pacientes con enfermedad hepática; la principal razón es porque ignoran la proteína C, la antitrombina y el inhibidor del factor tisular, es decir, ignoran los factores anticoagulantes<sup>15-16</sup>. Lejos de reflejar este estado de equilibrio, los TCE muestran un estado de hipocoagulabilidad en pacientes que no están exentos de complicaciones trombóticas<sup>17-19</sup> con lo que conllevan una excesiva corrección de defectos de la coagulación o bien, en la práctica clínica no ser considerados como guía de reposición durante el procedimiento quirúrgico.

La tromboelastometría mide las propiedades viscoelásticas del coágulo a partir de una muestra de sangre fresca entera; reflejando la interacción de todos los factores de la coagulación, plaquetas y demás células sanguíneas; por lo que se considera el test ideal para monitorizar la coagulación en estos pacientes. Esta técnica se realiza a la cabecera del paciente y proporciona una información sobre la formación y la calidad del coágulo, que permite la toma de decisiones terapéuticas en 10 minutos. Los valores de referencia del tromboelastograma se definieron en un estudio multicéntrico de validación realizado con 200 individuos sanos<sup>20</sup>, y la amplitud máxima del coágulo (MCF) se estableció en un rango de 50-60 mm. Tripodi y cols. evaluaron el tromboelastograma en 51 pacientes con enfermedad hepática crónica compensada observando que el 76% de ellos tenía una MCF del coágulo inferior al grupo control (individuos sanos recogidos simultáneamente). La MCF se correlacionó significativamente con el número de plaquetas, el valor de fibrinógeno y el grado de disfunción hepática evaluado por las escalas de MELD y Child<sup>21</sup>. En los pacientes cirróticos con descompensación aguda se observa una tendencia a la hipocoagulabilidad en el tromboelastograma; en 34 pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child C) ingresados en una unidad de cuidados intensivos, se objetivó un alargamiento del tiempo de formación del coágulo y una reducción en la amplitud del mismo, con valores de 41.9 mm (33-54.1mm), si bien presentaron una disminución marcada de la fibrinólisis, que actuó de manera compensatoria<sup>22</sup>. En una serie de 261 candidatos a trasplante hepático, la amplitud del coágulo fue significativamente inferior que en un grupo de individuos sanos en el 79% de los casos, indicando una tendencia a la hipocoagulabilidad; sin embargo en el 9.5% de los pacientes la formación del trombo fue mas rápida que la observada en la población sana<sup>23</sup> lo que contrariamente indica una tendencia a la hipercoagulabilidad. Finalmente, en otras series de pacientes, el tromboelastograma también se situó dentro del rango normal en muchos pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica, en concordancia al concepto de hemostasia reequilibrada<sup>24</sup>. La tromboelastometría es actualmente en el método de elección para la monitorización de la coagulación durante el trasplante hepático.

El parámetro del tromboelastograma mas útil es la amplitud del coágulo a los 10 minutos de su formación en el test de EXTEM (A10EXTEM) ya que permite la decisión de reponer derivados sanguíneos de manera precoz; la A10EXTEM está estrechamente correlacionada con la amplitud máxima del coágulo y se establece en 40-45 mm<sup>25-26</sup>. Este parámetro representa la consistencia del coágulo y depende de las plaquetas y del fibrinógeno. La hemostasia depende de que una compleja interacción de proteínas y células produzca una generación de trombina

suficiente para formar una red de fibrina estable y resistente a la fibrinólisis prematura, para sellar la lesión producida en un vaso sanguíneo. El fibrinógeno tiene un papel esencial en este proceso biológico, existen datos que evidencian que el descenso del fibrinógeno plasmático por debajo de un determinado nivel, incrementa el riesgo de sangrado. Se asumen como normales cifras de fibrinógeno plasmático entre 2-4 g/L, considerándose críticos valores por debajo de 1 g/L <sup>27</sup> la determinación de la concentración de fibrinógeno en plasma se ve influida por diversos factores: el método de medición (la determinación foto-óptica de Clauss sobrestima el valor de fibrinógeno respecto al método mecánico derivado del tiempo de protrombina), y la dilución causada por los fluidos de reposición (siendo mayor la provocada por los expansores plasmáticos que por los cristaloides), como más importantes<sup>28</sup>.

Cuando la A10EXTEM desciende por debajo del rango de valores normales, la decisión de transfundir fibrinógeno o plaquetas viene indicada por una variante del mismo test -FIBTEM- que al contener citocalasina, que inhibe la contribución al coágulo de las plaquetas, informa exclusivamente del fibrinógeno. De manera similar a como sucede con la amplitud máxima del coágulo en el EXTEM, el parámetro más útil en el FIBTEM es la amplitud máxima a los 10 minutos, A10FIBTEM. La equivalencia entre FIBTEM y los niveles plasmáticos de fibrinógeno varía en las diferentes series; por lo general, valores plasmáticos de 1 g/L se corresponden con FIBTEM 8mm<sup>29-30</sup>. El FIBTEM, que además de la cantidad de fibrinógeno, informa de la polimerización del mismo, se afecta en mayor medida por la administración de coloides<sup>31</sup>. En nuestra experiencia, el FIBTEM tiende a sobrestimar el fibrinógeno a niveles bajos (1-1.5 g/L), y a subestimarlos a niveles altos (2.5 g/L). Por lo que en situaciones de niveles bajos de fibrinógeno se deberían conseguir niveles superiores de FIBTEM.

Mientras que no se pone en duda que el tromboelastometría es la herramienta más adecuada para valorar el estado de la hemostasia y de la coagulación en el trasplante hepático, el punto crítico del A10 EXTEM a partir del cual hay que iniciar la reposición de fibrinógeno y/o plaquetas no está todavía bien establecido durante el trasplante hepático. Por otra parte, dado que la amplitud del coágulo (A10EXTEM) informa de la firmeza global del mismo, los déficits de fibrinógeno y/o plaquetas pueden compensarse entre sí. Este concepto tiene implicaciones muy interesantes ya que existe una gran diferencia respecto a los efectos secundarios de la transfusión de ambos hemoderivados. Se han reportado efectos adversos a nivel pulmonar, incremento de la lesión por isquemia reperusión hepática y aumento de la mortalidad con la administración de plaquetas<sup>32</sup>, mientras que la administración de fibrinógeno parece ser bastante segura a la luz de los datos reportados hasta la fecha<sup>33</sup>.

En un estudio que compara dos cohortes de pacientes de trasplante hepático, demostró que la reducción en un 35% de los valores estándar de la A10EXTEM no conllevó un incremento del sangrado<sup>34</sup>. También se han reportado casos aislados de pacientes que a pesar de valores de A10EXTEM por debajo del límite inferior de la normalidad a lo largo de todo el trasplante, no requirieron administración de ningún hemoderivado<sup>35</sup>. Por el contrario, la administración de

fibrinógeno por encima de valores críticos se ha asociado a resultados variables en la reducción de los requerimientos transfusionales en el trasplante hepático. En una serie de pacientes, la introducción del fibrinógeno en el algoritmo transfusional disminuyó la administración de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas<sup>36</sup>. En otra serie, el mantenimiento de valores de FIBTEM >8 mm incrementó el consumo de fibrinógeno significativamente y redujo el consumo de todos los hemoderivados, el porcentaje de pacientes transfundidos y el porcentaje de pacientes que presentaron hemorragia masiva, respecto a una cohorte retrospectiva<sup>37</sup>. Sin embargo, un estudio que evaluó el impacto sobre el sangrado y la transfusión del uso del tromboelastograma en el trasplante hepático, evidenció un incremento no significativo del consumo de fibrinógeno sin que ello conllevara una reducción en el consumo de concentrados de hematíes<sup>38</sup>; en dicho estudio el valor de A10 EXTEM utilizado como criterio transfusional se estableció en 30 mm, el cual está notablemente por debajo del considerado límite inferior de la normalidad (40-45mm). La principal limitación de los estudios que abogan por tanto por incrementar o reducir el valor crítico de A10EXTEM-A10FIBTEM es que son retrospectivos y por ello no son concluyentes.

Un estudio previo realizado por el promotor del presente proyecto mostró que los pacientes sometidos a trasplante hepático que preoperatoriamente presentaban un nivel de fibrinógeno plasmático < 2 g/L recibían una cantidad significativamente mayor de concentrados de hematíes, y que el 39% de estos pacientes descendían por debajo del que se considera nivel crítico (1g/L)<sup>39</sup>. Un posterior estudio aleatorio realizado por el mismo grupo evidenció la futilidad de la administración profiláctica de fibrinógeno, aunque en ambos grupos estudio y control no se administraron cantidades diferentes de fibrinógeno intraoperatoriamente, siendo esta una limitación en la valoración de los resultados<sup>13</sup>. En el análisis post-hoc de este mismo estudio controlado, una A10EXTEM 35-40 mm y un A10FIBTEM entre 8-10mm, resultaron ser el rango más adecuado para reducir la transfusión de concentrados de hematíes<sup>13</sup>; siendo el A10FIBTEM el parámetro que mejor predijo la transfusión de concentrados de hematíes, con una área bajo la curva de 0.788. El mismo estudio mostró que de los 86 pacientes candidatos a trasplante hepático incluidos, 56 presentaban preoperatoriamente una A10EXTEM ≤40 mm; el 79% de ellos requirieron transfusión de concentrados de hematíes, mientras que sólo el 46% de los que presentaban preoperatoriamente una A10EXTEM > 40 mm lo requirieron. Entre los 56 que fueron transfundidos, 36 de ellos tenía una A10FIBTEM ≤ 8 mm y 20 una A10FIBTEM > 8 mm. La transfusión de concentrados de hematíes fue de 88% y del 69%, en ambos grupos respectivamente (datos pendientes de publicación). En resumen los pacientes con FIBTEM basal < 8 mm tenían el doble de posibilidades de recibir concentrados de hematíes, que los pacientes con FIBTEM basal > 8 mm. De modo similar objetivamos que valores de FIBTEM > 11 mm no aportaban un beneficio adicional. Estos resultados conducen a pensar que más que la administración profiláctica de fibrinógeno al inicio del procedimiento quirúrgico, (que lleva a niveles de FIBTEM y/o fibrinógeno plasmático supraoptimo), es la prevención de la caída por debajo del nivel crítico a lo largo del mismo, lo que se asociaría a una reducción del riesgo de

sangrado. De manera que, los pacientes sometidos a trasplante hepático pueden estar expuestos a ambas: una infracorrección de los déficits de fibrinógeno y/o plaquetas y a una sobre-administración de fibrinógeno y/o plaquetas. Por otra parte, sería de sumo interés demostrar que niveles subóptimos de plaquetas pueden ser compensados mediante la administración de fibrinógeno, de manera que la A10EXTEM permaneciera en el rango de la normalidad. Ello significaría sustituir parcialmente la administración de plaquetas por la de fibrinógeno, que ofrece un mejor perfil de seguridad.

### **3. Grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.**

En España se efectúan más de 1000 trasplantes hepáticos cada año, en 25 centros autorizados para su realización. Desde 1984 año del primer trasplante hepático, se han efectuado más de 22000 trasplantes, con una mortalidad a los 90 días del 24,5%, cifras que se han reducido en los últimos diez años, aunque se mantienen en valores en un rango entre el 10 y el 15%. Las dos causas directamente relacionadas con esta mortalidad son el fracaso del injerto (motivo de retrasplante inmediato) y el fracaso multiorgánico. Este último se relaciona directamente con la transfusión de derivados sanguíneos.

Hay varios grupos a nivel internacional cuya línea de investigación es el manejo de la coagulopatía en el paciente con enfermedad hepática crónica candidato a trasplante y a otros procedimientos invasivos, entre los que destacan: Hospital Universitario de Essen (Alemania), Universitair Medisch Centrum Groningen UMCG (Holanda), Hospital Universitario de Modena (Italia), Royal Free Hospital (Gran Bretaña), Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Canada), y University of Colorado (EUA). Varios de estos centros centran su investigación en el uso del tromboelastograma como guía transfusional para la administración de hemoderivados en estos pacientes. Hasta la fecha ninguno de ellos ha conseguido definir los valores del tromboelastograma que permitan reducir al máximo la hemorragia evitando la administración innecesaria de hemoderivados. Hallar estos valores es el principal objetivo del estudio.

Esta propuesta de estudio multicéntrico para reducir el consumo de derivados sanguíneos durante el trasplante hepático incluye tres centros de referencia en España en el trasplante, como son el Hospital Universitario de Cruces de Bilbao, el Hospital Clínico Universitario de Barcelona, y el Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona. Entre los tres suman más de 4.800 trasplantes hepáticos (que representan más del 20% del total). Los centros se caracterizan por una notable producción científica relacionada con los trasplantes, y tienen experiencia en estudios multicéntricos previos con gran satisfacción en su realización como en el valor clínico de los estudios previos.

#### **4. Referencias**

1. Tripodi, A. *et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* **41**, 553–8 (2005).
2. Lisman, T. *et al.* Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* **44**, 53–61 (2006).
3. Reuken, P. *et al.* Imbalance of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 during systemic inflammation superimposed on advanced cirrhosis. *Liver Int.* **35**, 37–45 (2015).
4. Hugenholtz, G. C. G. *et al.* Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J. Thromb. Haemost.* **14**, 1054-66 (2016).
5. Lisman, T. *et al.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* **116**, 878–885 (2010).
6. Tripodi, A. *et al.* The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N. Engl. J. Med.* **365**, 147–156 (2011).
7. Tripodi, A *et al.* Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am. J. Gastroenterol.* **112**, 274–281 (2017).
8. Cleland, S., *et al.* Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J. Transplant.* **6**, 291 (2016).
9. Boin, I. F. S. F. *et al.* Intraoperative Massive Transfusion Decreases Survival After Liver Transplantation. *Transplant. Proc.* **40**, 789–791 (2008).
10. Cacciarelli, T. V *et al.* Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch. Surg.* **134**, 25–29 (1999).
11. Ramos, E. *et al.* Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* **9**, 1320–1327 (2003).
12. Yang, L., Stanworth, S., Hopewell, S., Doree, C. & Murphy, M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials (CME). *Transfusion* **52**, 1673–1686 (2012).
13. Sabate, A. *et al.* Impact of pre-emptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Transplant.* **16**, 2421-9 (2016).
14. Massicotte, L. *et al.* Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* **12**, 117–123 (2006).
15. Haas, T. *et al.* Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: Is there any evidence? *Br. J. Anaesth.* **114**, 217–224 (2015).

16. Reverter, J. C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J. Thromb. Haemost.* **4**, 717–20 (2006).
17. James Yip, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cirrhosis Patients. 3012–3017 (2016).
18. Tripodi, A., et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J. Thromb. Haemost.* **9**, 1713–1723 (2011).
19. Northup, P. G. et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1524–8; 1680 (2006).
20. Lang, T., et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. **16**, 301–310 (2005).
21. Tripodi, A. et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb. Res.* **124**, 132–136 (2009).
22. Lloyd-Donald, P. et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography. *J. Crit. Care* **38**, 215–224 (2017).
23. De Pietri, L., et al. Thromboelastographic reference ranges for a cirrhotic patient population undergoing liver transplantation. *World J. Transplant.* **6**, 583 (2016).
24. Song, J. G., et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* **112**; 290-7 (2013).
25. Roulet, S. et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* **104**, 422–428 (2010).
26. Blasi, A. et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion* **52**, 1989-98 (2012).
27. Stainsby, D., et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br. J. Haematol.* **135**, 634–41 (2006).
28. Fenger-Eriksen, C., et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **7**, 1099–1105 (2009).
29. Jeong, S. M. et al. Quantification of Both Platelet Count and Fibrinogen Concentration Using Maximal Clot Firmness of Thromboelastometry during Liver Transplantation. *Transplant. Proc.* **47**, 1890–1895 (2015).
30. Blasi, A. et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb. Res.* **136**, 669–672 (2015).
31. Fenger-Eriksen, C., et al. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* **50**, 2571–6 (2010).
32. Pereboom, I. T. a et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with

- increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth. Analg.* **108**, 1083–91 (2009).
33. Wikkelso, A. *et al.* Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane database Syst. Rev.* **8**, CD008864 (2013).
  34. Wang, S. C. *et al.* The use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transpl.* **18**, 1254-8 (2012).
  35. Wang, C. H. *et al.* Should abnormal coagulation data found in thromboelastography be corrected during liver transplantation? Experience of two cases. *Acta Anaesthesiol. Taiwanica* **52**, 43–45 (2014).
  36. De Pietri, L., *et al.* Reduced Transfusion During OLT by POC Coagulation Management and TEG Functional Fibrinogen. *Transplant. Direct* **2**, e49 (2016).
  37. Leon-justel, A. *et al.* Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clinica Chimica Acta* **15**, 277-83 (2015).
  38. Roulet, S. Management of Bleeding and Transfusion During Liver Transplantation Before and After the Introduction of a Rotational Thromboelastometry–Based Algorithm. *Liver Transplant.* **13**, 465–466 (2015).
  39. Costa, M. *et al.* Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* **80**, 568–73 (2014).

## 5. Hipótesis

Un estudio aleatorio previo realizado por el promotor del presente proyecto mostró una A10EXTEM 35-40 mm y un A10FIBTEM entre 8-11 mm resultaron ser los rangos más adecuados para reducir la transfusión de concentrados de hematíes, y por ello considerados puntos críticos en la reposición de fibrinógeno y/o plaquetas. Los pacientes con FIBTEM basal < 8 mm tenían el doble de posibilidades de recibir concentrados de hematíes, que los pacientes con FIBTEM basal > 8 mm. De modo similar objetivamos que valores de FIBTEM > 11 mm no aportaban un beneficio adicional. Estos resultados conducen a pensar que más que la administración profiláctica de fibrinógeno al inicio del procedimiento quirúrgico, (que lleva a niveles de FIBTEM y/o fibrinógeno plasmático supra-óptimos), es la prevención de la caída por debajo del nivel crítico a lo largo del mismo lo que se asociaría a una reducción del riesgo de sangrado. De manera que, los pacientes sometidos a trasplante hepático pueden estar expuestos a ambas: una infra-corrección de los déficits de fibrinógeno y/o plaquetas y a una sobre-administración de fibrinógeno y/o plaquetas. Por otra parte, sería de sumo interés demostrar que niveles subóptimos de plaquetas pueden ser compensados mediante la administración de fibrinógeno, de manera que la A10EXTEM permaneciera en el rango de la

normalidad. Ello significaría sustituir parcialmente la administración de plaquetas por la de fibrinógeno, que ofrece un mejor perfil de seguridad.

## **6. Objetivos:**

### **Principal:**

**Demostrar que la corrección de valores de A10FIBTEM mediante la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor de A10FIBTEM de 11 mm, reduce la administración de concentrado de hematíes durante el procedimiento del trasplante y en las primeras 24 posteriores, en comparación con la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor de A10FIBTEM de 8 mm (considerado este valor como el valor mínimo requerido en la práctica estándar).**

### **Secundarios:**

**Demostrar que la corrección de valores de A10FIBTEM mediante la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor de A10FIBTEM de 11 mm en comparación con la administración de fibrinógeno hasta obtener un valor A10FIBTEM de 8mm:**

1. Reduce la administración adicional de todos los derivados sanguíneos: plasma, fibrinógeno, complejo protrombínico, ácido tranexámico
2. Disminuye el daño renal agudo según criterios de KDIGO a la semana y a los 90 días postrasplante
3. Disminuye las horas de ventilación mecánica en el periodo postoperatorio.
4. Disminuye las complicaciones postoperatorias valoradas según la clasificación de Clavien-Dindo.
5. No incrementa los eventos tromboticos en el injerto hepático o en el paciente en los primeros 90 días del trasplante
6. No incrementa las reintervenciones por hemorragia, retrasplante, ni la mortalidad en los primeros 90 días del trasplante.

## **7. Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio.**

Ensayo clínico multicéntrico, de superioridad aleatorizado 1:1, de grupos paralelos, controlado y enmascarado a simple ciego (administrador del fármaco conoce la aleatorización de los grupos), en pacientes en los que se realizará un trasplante ortotópico de hígado. Ensayo clínico multicéntrico se realizara en centros hospitalarios universitarios:

Hospital Clinic Universitari, Barcelona

Hospital Universitario de Cruce, Bilbao

El estudio se realizará de conformidad con las normas y declaraciones sobre estudios clínicos en humanos, de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y las directrices de la ICH para la buena práctica clínica.

Reclutamiento:

El reclutamiento inicial de los pacientes se efectuara en la visita previa al trasplante hepático en donde se indica el procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes de edad > 18 años con Consentimiento informado para la realización de un trasplante ortotopico de hígado serán valorados excepto los que cumplan alguno de los criterios de exclusión, sin tener consideración en este punto la valoración de la hemoglobina, ya que este valor puede alterarse en los días previos al trasplante una vez valorado el paciente.

Criterio de Exclusión:

Criterios de exclusión clínicos: Hemoglobina preoperatoria > 130 g/L y las siguientes situaciones clínicas:

- Polineuropatia amiloide familiar
- Poliquistosis hepática
- Receptor de donante vivo
- Receptor de donante en asistolia, Maastricht tipo 2
- Insuficiencia hepática aguda/subaguda
- Retrasplantes en fase aguda
- Gestantes
- Edad inferior a 18 años

Criterio de Inclusión final: Se efectuara en la visita preanestésica previa a la intervención quirúrgica y en el area quirúrgica según criterio del valor de hemoglobina siempre que no haya ningún criterio de exclusión especificado anteriormente, momento en que se confirmara el consentimiento informado para participar en el estudio.

El criterios de inclusión clínico: Hemoglobina preoperatoria  $\leq 130$  g/L según resultado de la determinación sanguínea obtenida en el momento de la llegada del paciente al centro hospitalario para efectuar el trasplante hepático

El paciente puede ser retirado del ensayo según el criterio del investigador por motivos de seguridad: sospecha de reacción adversa al fármaco, por una trombosis de nueva creación, por cambios en las determinaciones analíticas que contraindiquen el uso de fibrinógeno. Se excluirán del estudio los pacientes que no completen el procedimiento quirúrgico

#### Aleatorización de los pacientes:

Las determinaciones de tromboelastometría se efectuarán en el momento de la llegada del paciente al área quirúrgica para la intervención del trasplante hepático, punto en que se efectuará la distribución aleatoria en los dos grupos intervención y control.

La asignación aleatoria se realizará estratificada por el valor de la hemoglobina siendo el punto de corte un valor de 95 g/L y por Centros, con una relación 1:1, y con una secuencia aleatoria en bloques de pacientes, según programa informático en el momento previo de la intervención quirúrgica. Ningún centro podrá incluir más del 40% de los pacientes de estudio. La secuencia de aleatorización será efectuada por un organismo independiente del estudio. La inclusión y aleatorización final será efectuada en cada centro por el anestesiólogo responsable del caso debidamente acreditado por el investigador principal de cada centro.

#### **Administración del fármaco:**

-Medicamento en investigación (MI): El medicamento en investigación (MI) del ensayo clínico es el fibrinógeno (Riastap®).

Dado que lo que se aleatoriza en el estudio no es el medicamento en investigación, sino la manera de dosificarlo según el resultado objetivo del FIBTEM, se obtendrá el medicamento en investigación del circuito de prescripción y dispensación de la práctica clínica habitual.

No está prevista ninguna etiquetación del MI, y su control de la trazabilidad se garantiza en base a los registros de dispensación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

No se dispondrá de un procedimiento de conciliación de la medicación del estudio; se podrá valorar el cumplimiento de las pautas asignadas según los registros de la medicación administrada en quirófano.

Fármaco administrado en el grupo intervención y en el grupo control: Fibrinógeno (*Riastap*) 1 g, polvo para solución inyectable o perfusión.

En todos los pacientes se realizará un A10 FIBTEM y según el valor observado se corregirá para obtener en ambos grupos un valor por encima del punto crítico de A10FIBTEM= 8 mm, pero en dos estrategias:

#### **Grupo Intervención:**

Se administrarán viales de concentrado de fibrinógeno en las distintas fases del procedimiento del trasplante hepático para obtener un valor del **A10 FIBTEM igual a**

**11 mm**, utilizando la siguiente fórmula para el cálculo de la dosis de fibrinógeno en base a estudio previo (AJT2016):

$(11 \text{ mm} - \text{A10FIBTEM observado en mm}) \times 1.1 = \text{dosis de concentrado de fibrinógeno}$ .  
La administración se redondeará al valor superior según la presentación del fármaco.

En el caso de que el valor del A10 FIBTEM sea superior a 11 mm y el número de plaquetas sea  $< 30.000/\text{mm}^3$ , no se administrará concentrado de fibrinógeno y si se administrara una aferesis de plaquetas.

#### **Grupo control:**

Se administrarán viales de concentrado de fibrinógeno en las distintas fases del procedimiento del trasplante hepático para obtener un valor del **A10FIBTEM igual a 8 mm**, utilizando la siguiente fórmula para el cálculo de la dosis de fibrinógeno en base a estudio previo (AJT2016):

$(8 \text{ mm} - \text{A10FIBTEM observado en mm}) \times 1.1 = \text{dosis de concentrado de fibrinógeno}$ . La administración se redondeará al valor superior según la presentación del fármaco.

En el caso de que el valor del A10 FIBTEM sea superior a 8 mm y el número de plaquetas sea  $< 30.000/\text{mm}^3$ , no se administrará concentrado de fibrinógeno y si se administrará una aferesis de plaquetas.

Se efectuarán determinaciones simultáneas del test de EXTEM y del test de FIBTEM de tromboelastometría en las distintas fases del trasplante (resección hepática, anhepática, reperfusión del injerto hepático y final de procedimiento quirúrgico). Adicionalmente, después de la administración correctora en base al valor de A10 FIBTEM se efectuará una nueva determinación del test de EXTEM y FIBTEM.

#### Fases del procedimiento del trasplante hepático:

(TIEMPO 1): basal: pre inducción anestésica realizada por el anestesiólogo. **Se usará para el valor del A10 FIBTEM para aleatorizar los pacientes**

(TIEMPO 2): resección : 10 minutos post clamp de la vena porta

(TIEMPO 3): anhepática. 10 minutos post hepatectomía

(TIEMPO 4): reperfusión. 10 minutos post reperfusión del injerto hepático

(TIEMPO 5): final cirugía

### **Variables del estudio:**

La variable principal de medida del objetivo será el porcentaje de paciente que requieran concentrados de hematíes durante el intraoperatorio y en las 24 horas post cirugía.

### Variables secundarias:

1. Todos los productos derivados sanguíneos administrados durante el intraoperatorio y las primeras 24 horas del postoperatorio. Se consideraran en forma de valores absolutos y en porcentajes.
2. Medida del sangrado intraoperatorio mediante la suma de perdidas por aspirador más peso de gasas.
3. Eventos trombóticos en el injerto o en el paciente en los 90 días posteriores al trasplante hepático
4. Incidencia de lesión renal aguda evaluada mediante los criterios de KDIGO a los 90 días posteriores al trasplante
5. Días (nº de horas) de ventilación mecánica en el postoperatorio
6. Incidencia de complicaciones postquirúrgicas evaluadas mediante la clasificación de Clavien Dindo en los 90 días post trasplante
7. Re intervención por cualquier causa en los 90 días post trasplante
8. Retrasplante y Mortalidad en los 90 días post trasplante

### Variables de Seguridad:

- Se recogerá cada caso de transfusión masiva (>6 concentrados de hematíes), trombosis u otros efectos adversos graves que serán valorados por un comité ad hoc que incluya promotor e IP de centro.

Variables Adicionales: demográficas de los pacientes, determinaciones del hemograma, ionograma y función renal, de las pruebas de hemostasia y coagulación y test Tromboelastometricos pre y post administración del fármaco, en las fases del procedimiento.

Se registraran las pérdidas sanguíneas (suma en ml, de el contenido en la aspiración del campo quirúrgico mas la valoración subjetiva en ml de las gasas y las tallas quirúrgicas), la fluido terapia intraoperatoria y de las primeras 24 horas del psotoperatorio, la presencia de síndrome de reperfusión y otras complicaciones.

Se anexa al final un grafico con el diagrama del estudio así como una tabla de las determinaciones y registros clave.

## **8. Protocolo de manejo de los pacientes durante el procedimiento**

La práctica de la transfusión se monitorizará para garantizar la consistencia y el cumplimiento en todos los centros de investigación. Se unificado el manejo estándar de los pacientes durante el procedimiento y en las primeras 24 horas posteriores, en el siguiente protocolo:

- Transfusión de concentrados de hematíes si el valor de hemoglobina es  $<80$  g/L, en especial previa a la reperfusión del injerto hepático

- Administración de Fluidos balanceados (Plasmalite o similares) a un ritmo de  $2 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{h}$

- Ascitis será compensada mediante la administración de albumina 20% a un ritmo de  $8 \text{ g} \times \text{litro de ascitis}$ .

- Mantenimiento de la temperatura central en  $36-37^{\circ}\text{C}$  durante el procedimiento

- Mantenimiento de un valor de  $\text{pH} > 7.2$

- Normocalcemia de acuerdo al valor rango del laboratorio de cada centro

- En caso de fibrinólisis (lisis del coagulo  $> 15\%$  a los 30-60 minutos) se administrará ac. Tranexamic  $500 \text{ mg}$  en bolos (repetido hasta  $1 \text{ g}$ )

- En caso de sangrado masivo definido como pérdidas sanguíneas  $>150 \text{ ml} / \text{min}$  en  $10 \text{ min}$ , o por la transfusión de 4 RBC en 1 hora, se administraran sucesivamente:

- Ac. tranexámico  $1 \text{ g}$ ,
- Concentrados de fibrinógeno  $2 \text{ g}$ .
- Una aferesis de plaquetas
- Plasma fresco a  $15 \text{ ml} \times \text{Kg}$  o Complejo protrombinico  $500-1000 \text{ IU}$ .

- En caso de un tromboelastograma lineal o cuando el A10EXTEM sea  $<15 \text{ mm}$  o el tiempo de coagulo en el FIBTEM sea  $> 300$  segundos. (que significa sin señal en  $5 \text{ min}$ ), se administraran simultáneamente, ya que se considera una situación grave de alteración de la hemostasia/coagulación:

- Ac. tranexámico  $1 \text{ g}$ ,
- Concentrados de fibrinógeno  $2 \text{ g}$ .
- Una aferesis de plaquetas
- Plasma fresco a  $15 \text{ ml} \times \text{Kg}$  o Complejo protrombinico  $500-1000 \text{ IU}$ .

La limitación parcial del estudio consiste en la falta del doble ciego, ya que el prescriptor/administrador conocerá los valores del tromboelastograma y por ello el grupo intervención y control. Esta limitación se compensa al tener un protocolo de actuación estricto en el que las desviaciones serán claramente reconocidas y consideradas en el análisis de resultados. El Promotor será responsable de designar al monitor que supervisará la realización del Ensayo Clínico, su ejecución y seguimiento, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Protocolo, normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y la legislación vigente aplicable. El investigador de cada centro será el responsable de la elegibilidad del paciente, informarán a los pacientes y sus representantes, solicitarán el consentimiento por escrito, evaluarán la eficacia y seguridad del tratamiento, rellenarán y firmarán los cuadernos de

recogida de datos (CRD) y realizarán el seguimiento de los acontecimientos adversos. Previamente al inicio del análisis de los datos se realizará la depuración y validación de la base de datos para asegurar la calidad de la misma y posteriormente se procederá a su cierre. El promotor revisará y aprobará el protocolo del ensayo, solicitará la autorización del CEIC y de la AEMPS, así como la conformidad del Director de la Institución, y firmará el formulario de compromiso del investigador; también revisará y aprobará el informe final del ensayo clínico. El monitor se asegurará de que los datos incluidos en el CRD se corresponden con los de la Historia Clínica, y de que los pacientes han sido adecuadamente informados e incluidos en el grupo de tratamiento que les haya correspondido de manera aleatoria.

#### **9. Tamaño Muestral-Plan de Análisis Estadístico**

En el análisis post-hoc de un estudio controlado realizado por nuestro grupo, de los 86 pacientes candidatos a trasplante hepático incluidos, 56 presentaban preoperatoriamente una A10EXTEM  $\leq 40$  mm; el 79% de ellos requirieron transfusión de concentrados de hematíes, mientras que sólo el 46% de los que presentaban preoperatoriamente una A10EXTEM  $> 40$  mm lo requirieron. Entre los 56 que fueron trasfundidos, 36 de ellos tenía una A10FIBTEM  $\leq 8$  mm y 20 una A10FIBTEM  $> 8$  mm. La transfusión de concentrados de hematíes fue de 88% y del 69%, en ambos grupos respectivamente. Con esta diferencias del 19% en la transfusión de concentrados de hematíes, mediante un test de Fisher's con una significancia de 0.050 two-sided y un poder beta del 80% en orden de mostrar diferencias 80 pacientes por grupo (intervención and control) serán necesarios, asumiendo un 10% de pérdidas, será necesario incluir 88 pacientes por grupo.

Se realizará un análisis descriptivo mediante los estadísticos habituales centrales y de dispersión, para los grupos estudiados. Se empleará el test de Chi-cuadrado para comparar la variable principal (porcentaje de pacientes con transfusión de hematíes durante el procedimiento y en las primeras 24 horas) en los dos grupos de estudio. Se compararán los dos grupos de estudio para el resto de variables utilizando tests paramétricos o no paramétricos para las variables continuas (según se muestre o no normalidad de las mismas), y tests de Chi-cuadrado para el resto de variables categóricas. Para todas las variables se utilizarán pruebas bilaterales con un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se realizara por protocolo. Se ha considerado la prueba del Chi cuadrado bilateral, con una potencia del 80% (beta=0,20) y un nivel de significación del 5% (alfa=0,05) para el análisis interino intermedio (ajustando con la corrección de Pocok). El tiempo necesario de reclutamiento se ajusta a la capacidad de los centros.

#### **10. Etapas de desarrollo y distribución de las tareas de todo el equipo investigador, Monitorización, y lugar/centro de realización del proyecto.**

. Etapa 1 y 2. Aprobación por los CEIC de los hospitales. Aprobación por la Agencia Española del medicamento. Edición del cuaderno de recogida de datos, elaboración del proceso de aleatorización, diseño de la base de datos que será realizado de manera externa, en coordinación con el investigador que presenta la memoria. Se efectuara la primera reunión de coordinadores de centro, investigadores del proyecto y monitor externo del estudio. Duración 2 meses.

. Etapa 3. Reclutamiento de pacientes y realización del estudio. Duración 22 meses. Durante esta misma etapa se convocará la segunda reunión de investigadores de los centros. Se realizará el análisis intermedio de los datos al 50% de la muestra. El Monitor externo verificara la selección de casos, la solicitud de consentimiento, la calidad del registro de los datos.

. Etapa 4. Seguimiento de los pacientes para valorar las complicaciones. Se realizará el análisis final de los datos, tercera reunión con los investigadores y el monitor externo. Los coordinadores de centro elaborarán el informe final del ensayo, que se enviará a las agencias reguladoras y CEICs de cada centro. Elaboración de los manuscritos para su publicación. Duración de 12 meses.

#### Distribución de tareas

El coordinador del estudio IP del estudio, en colaboración con los investigadores principales responsables de cada centro, realizará los informes de seguimiento, informes finales y publicaciones.

Los responsables de cada centro decidirán la elegibilidad del paciente, informarán a los pacientes y sus representantes, solicitarán el consentimiento por escrito, evaluarán la eficacia y seguridad del tratamiento, rellenarán y firmarán los cuadernos de recogida de datos (CRD) y realizarán el seguimiento de los acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos serán comunicados por los investigadores de centro al coordinador y a los monitores del estudio.

#### Data management y Análisis estadístico

Las tareas de elaboración de la base de datos y análisis de los datos serán contratadas a terceros, y designadas por el IP. Previamente al inicio del análisis de los datos se realizará la depuración y validación de la base de datos para asegurar la calidad de la misma y posteriormente se procederá a su cierre.

#### Análisis intermedio

Cuando se lleven incluidos la mitad de los pacientes se realizara un análisis intermedio para descartar diferencias no éticas en relación a la variable principal del estudio, realizado por un comité independiente determinado a tal fin, que determinará los criterios para decidir la continuidad del estudio.

### Monitorización del estudio

La Monitorización del estudio será externa e independiente, financiada por el proyecto, y designada por el IP de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Protocolo, normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y la legislación vigente aplicable. Se constituirá un Comité de Monitorización que decidirá la frecuencia y los procedimientos de auditoría, coordinará a los monitores de los distintos centros, los cuales se asegurarán de que los datos incluidos en el CRD se corresponden con los de la Historia Clínica, y de que los pacientes han sido adecuadamente informados e incluidos en el grupo de tratamiento que les haya correspondido de manera aleatoria. A su vez auditarán los acontecimientos adversos comunicados y situaciones clínicas como posibles eventos adversos.

### Centros de realización del proyecto

Los casos se realizarán en los quirófanos y unidades postoperatorias de los centros participantes. La recogida de los casos será realizada en el Hospital de Universitari de Bellvitge-Barcelona, el Hospital Clínico de Barcelona, el Hospital Universitario de Cruces, Bilbao,

### **11. Experiencia del equipo investigador sobre el tema.**

Se trata de un equipo multicéntrico constituido por investigadores de tres centros nacionales, Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona (de donde procede el IP del proyecto), Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Cruces de Bilbao, al que se le pueden añadir otros centros una vez considera su aprobación por el CEIC y registrado de manera pública en el Cli.Trials.gov. Todos los centros participantes poseen una amplia experiencia en el trasplante hepático y son referentes por sus resultados asistenciales, número de trasplantes anuales y bibliometría generada con sus estudios clínicos. Los investigadores principales de cada centro son además responsables del área asistencial (trasplante hepático y hemostasia) de sus respectivos hospitales. Los investigadores colaboradores de los centros españoles pertenecen a las áreas de anestesiología y atención crítica, cirugía y hemostasia, todas ellas implicadas asistencialmente en el trasplante. El equipo investigador cuenta con estudios previamente financiados por el Instituto Carlos III en la misma línea: EC10-140 y PT13/0002/0017 (SCReN-Spanish Clinical Research Network) R+D+I 2013-2016 (AES 2013). Los tres grupos nacionales constituyen un grupo funcional que ya han compartido proyectos multicéntricos con anterioridad como un ensayo clínico randomizado en pacientes candidatos a trasplante hepático evaluando el efecto de la administración profiláctica de fibrinógeno. Los resultados de este estudio previo han sido recientemente publicados en la revista de mayor impacto en el ámbito del trasplante. (Sabate, A. et al. Impact of pre-emptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am. J. Transplant. 16, 2421-9 (2016).

En el presente proyecto participa el Dr. Ferran Torres, que es responsable de la Plataforma de Estadística Médica en el Institut de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), que a su vez coordina el Programa de Metodología, Bioestadística y Gestión de Datos de la Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del ISCiii (SCReN).

12. **Capacidad del proyecto de abordar los objetivos y prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación.**

El presente proyecto se enmarca en uno de los 18 objetivos que forman parte de la estrategia española de ciencia y tecnología de innovación del ministerio de economía y competitividad, para el período 2013-2020; y tiene capacidad para abordar los objetivos y prioridades enmarcadas en el reto salud, cambio demográfico y bienestar, por los siguientes motivos.

- La enfermedad hepática crónica tiene una elevada prevalencia, siendo responsable de 170.000 muertes anuales y la primera causa de muerte entre los 45-65 años en nuestro medio. El uso del tromboelastograma ofrece un manejo más personalizado de la coagulación y permite aplicar intervenciones preventivas y terapéuticas más efectivas en esta población de pacientes cuando van a ser sometidos a un trasplante hepático. Ello reduce la morbimortalidad e incrementa el bienestar y la calidad de vida de los mismos.
- El objetivo principal del estudio es reducir la transfusión de hemoderivados en los pacientes sometidos a trasplante hepático, evitar la administración innecesaria de los mismos, y con ello su coste y el coste de los efectos secundarios (morbi-mortalidad) que de ellos se deriva. Maximizar los recursos manteniendo una estrategia de sostenibilidad financiera es uno de los principales objetivos de este reto.
- El manejo de la coagulación mediante tromboelastograma representa a la vez una aplicación biotecnológica en el desarrollo diagnóstico y terapéutico de las enfermedades relacionadas con la hemostasia y coagulación. El potencial de desarrollo innovador abre el camino al diseño de nuevos instrumentos y consecución de patentes en esta área.
- El impacto de los resultados del presente proyecto van más allá de la población estudiada (pacientes con cirrosis sometidos a trasplante); de manera que pueden ser extrapolados a pacientes con la misma patología que requieren cirugía o procedimientos invasivos, y a otros pacientes (traumáticos, sépticos y críticos en general) con alteraciones moderadas y severas de la coagulación. Todo ello aumenta de modo exponencial los potenciales beneficios del proyecto, en su vertiente asistencial y en la relacionada con la reducción de los costes sanitarios en todos estos escenarios.
- Finalmente, del resultado del estudio derivaran nuevas guías y algoritmos que mejoren el manejo transfusional de estos pacientes. La difusión de los cuales se llevara a cabo mediante la publicación de artículos originales en revistas de alto impacto entre la comunidad científica.

13. **Relevancia de la propuesta a la investigación clínico-traslacional.**

A pesar de que el mayor beneficio del presente proyecto es su inmediata aplicabilidad asistencial, los resultados que de él se derivan tienen una elevada relevancia en la investigación clínica y trasnacional dado que abren la posibilidad de conocer mejor los

mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la coagulación. De este modo, el hecho de que la administración de mayores cantidades de fibrinógeno resulte más eficaz reduciendo el sangrado, establece una nueva priorización en investigación básica, encaminada a profundizar en el estudio de la estructura y función de la fibrina como parte esencial de la hemostasia; tanto desde el punto de vista molecular como desde el punto de vista global del estudio del coagulo, su permeabilidad y resistencia a la lisis.

Esto tiene especial interés dado que hasta la fecha, la generación de trombina ha sido el objeto de la mayoría de investigaciones en este campo. El avance en el conocimiento de la disfunción del fibrinógeno/fibrina daría pie a nuevas dianas terapéuticas útiles no sólo en el manejo de la hemorragia sino también de la trombosis. La principal relevancia es asistencial. Se obtendrá información clave en relación a la eficacia (menor transfusión de concentrados de hemáties y otros derivados sanguíneos) de la administración del fibrinógeno, un mayor conocimiento clínico de la hemostasia y coagulación en el propio momento del proceso (point of care) en el trasplante hepático. Abre nuevos caminos para entender los componentes de la hemostasia y de la coagulación, recayendo un mayor peso en el sustrato, específicamente del fibrinógeno, que en otras vías de la hemostasia.

El modelo de trasplante hepático puede ser extrapolado al paciente cirrótico que requiere cirugía o procedimientos invasivos, a otros trasplantes, al paciente traumático, siendo por tanto, la repercusión incluso mayor en número de pacientes y procesos asistenciales. Puede relacionar resultados asistenciales y costes sanitarios en relación a la transfusión en procedimientos quirúrgicos con alto uso de esta terapia.

Es previsible que de realizarse el estudio se produzcan artículos originales en las revistas de mayor impacto y en el primer cuartil de las especialidades (Hepatology, Liver Transplantation, Journal of Thrombosis and Haemostasis)

#### **14. Necesidad del proyecto. Identificación de la población que se beneficia**

El trasplante hepático es una situación especial de riesgo de sangrado agudo y grave determinado por la complejidad del procedimiento quirúrgico y por la alteración de la hemostasia y coagulación presente en el paciente afecto de una hepatopatía terminal. La disminución de los valores de fibrinógeno en plasma durante la situación de sangrado se produce de manera aguda y superior a los otros factores que influyen en la hemostasia y coagulación. Esta falta de sustrato conduce a facilitar el sangrado y a una menor estabilidad del coagulo formado. Además, el valor plasmático de fibrinógeno por el método Clauss está sobreestimado, cuestionando las cifras por debajo de las cuales debería efectuarse una reposición del fibrinógeno. Un factor de riesgo de disfunción multiorgánica en el postoperatorio

es la administración masiva de fluidos y en especial del plasma fresco congelado y de sus derivados. Por estas razones la administración de fibrinógeno normalizando sus valores plasmáticos debería proporcionar un sustrato adecuado de fibrinógeno y por ello un menor sangrado y una menor necesidad de derivados sanguíneos, sin incrementar el riesgo de trombosis. La población que se beneficia del estudio son los pacientes candidatos a un trasplante hepático

Si bien la administración de un fármaco puede generar el interés comercial de quien lo fabrica y suministra, el hecho que se efectúe el estudio de manera independiente garantiza la metodología del estudio y la difusión de los resultados, en especial de las potenciales complicaciones, sean o no concluyentes en cualquiera de los sentidos. Por tanto, no hay un interés comercial y si por el contrario un interés de mejora clínica asistencial en la propuesta.

En relación a la administración de fibrinógeno solo se ha publicado un estudio controlado, realizado por nuestro grupo (Sabate, AJT 2016). No hay estudios registrados en las bases de datos del ClinicalTrials.gov con el presente diseño que se propone para el proyecto.

#### **15. Medios disponibles para la realización del proyecto.**

- . Pacientes en número suficiente contando exclusiones y pérdidas en el curso del estudio
- . Espacio físico: Quirófanos de los centros participantes
- . ROTEM® delta, TEM International GmbH, Munchen, Germany
- . Soporte de Laboratorio de Hemostasis de los centros participantes
- . Personal Humano en las distintas áreas: Anestesiología, Cirugía, Hemostasia, Enfermería
- . El personal encargado de la recogida de datos y coordinación del estudio forma parte de la plantilla de los hospitales, con contrato estatutario o indefinido, por lo que no se contempla coste alguno
- . Se propone la contratación de servicios externos para el diseño de la base de datos on line, la introducción de los datos en una página informática y su análisis, mejorando con ello la calidad del estudio.
- . Monitor externo independiente que garantiza la calidad de los datos y de la práctica del estudio.

#### **16. Evaluación de la Seguridad en el Estudio**

VALORACION SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO:

Uno de los objetivos de este estudio es evaluar la seguridad de una pauta de dosificación del fibrinógeno en base al resultado del tromboelastograma durante el acto operatorio en pacientes sometidos a trasplante hepático.

## DEFINICIONES

### Acontecimiento adverso

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación casual con dicho tratamiento.

### Reacción adversa

Una reacción adversa (RA) es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, con independencia de la dosis administrada.

### Acontecimiento adverso grave y reacción adversa grave

Se consideran AA graves (AAG) o RA graves (RAG) aquellos que:

- Provoquen la muerte.
- Pongan en riesgo la vida.
- Requieran la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización ya existente.
- Provoquen incapacidad o discapacidad permanente o significativa.
- Provoquen una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
- Se considere como médicamente relevante.
- Se dejará a criterio médico la decisión de considerar otras situaciones como graves, como pueden ser acontecimientos médicos relevantes que requieran una intervención para prevenir alguno de los desenlaces que se han señalado arriba. Asimismo se notificará como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

### Reacción adversa inesperada

Se considera inesperada cualquier RA cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de seguridad de referencia (ISR) para este estudio (por ejemplo, un RA que se presenta con mayor gravedad de lo esperado).

### Reacción adversa grave e inesperada

Se considera RAG e inesperada (RAGI) aquella cuya su naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la ISR.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE REFERENCIA (ISR)

En este estudio la información de seguridad de referencia de fibrinógeno, medicamento en investigación, es la ficha técnica del fibrinógeno Riastap® autorizada por la AEMPS.

### VALORACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

El investigador hará el seguimiento y recogerá de manera sistemática los AA desde la primera administración del medicamento en investigación hasta la visita final de seguimiento del sujeto.

Los AA se registraran en la historia clínica del paciente. Se recogerán en el CRD-e los AA cuando se considere que existe una posible relación de causalidad con el medicamento en investigación, cuando sean graves o cuando sean de especial interés.

Las características de los AA ocurridos en los ensayos clínicos deben registrarse de la siguiente manera:

- Descripción del acontecimiento, fechas de inicio y final y gravedad.
  
- Duración: si ha persistido por un tiempo determinado (días, horas o minutos) o continuo (si todavía está presente al final del ensayo clínico).
  
- Medidas tomadas como:
  - o Ninguna: No se aplica ninguna medida.
  - o Medicación: Cualquier medicación iniciada para remediar el acontecimiento adverso, y/o si se realizan cambios en la dosis o vía de administración de la medicación que estuviera tomando el paciente.
  - o Interrupción del estudio: Cuando es necesario interrumpir la participación del paciente en el estudio debido a un AA.
  - o Otras: Cuando las medidas tomadas son distintas a la administración de un medicamento. Por ejemplo, fisioterapia, una intervención quirúrgica, etc.
  
- Intensidad:
  - o Leve: Signos y síntomas que pueden tolerarse fácilmente. Los síntomas pueden ser ignorados y desaparecen cuando el paciente está distraído.
  - o Moderada: Los síntomas causan incomodidad pero son tolerables, no pueden ser ignorados y afectan a la concentración.
  - o Severa: Los síntomas afectan a la actividad diaria normal.

Si durante la evolución de un AA éste cambiara de intensidad, en el CRD-e se registrará la intensidad máxima.

- Causalidad con el Medicamento en investigación:  
AA Relacionado: La relación temporal del AA con la medicación en estudio indica una relación causal posible y no puede ser explicado por factores tales como el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas.

AA no relacionado: La relación temporal del AA con la medicación en estudio indica una relación causal improbable, o bien otros factores (medicación o condiciones concomitantes), otras intervenciones terapéuticas proporcionan una explicación satisfactoria para el AA.

La causalidad se registrará separadamente en la sección de AAs del CRD-e.

- Desenlace:
  - o Resuelto sin secuelas.
  - o Resuelto con secuelas.
  - o Mortal
  - o En resolución.
  - o No resuelto.

Seguimiento de los pacientes con acontecimientos adversos

Se seguirá cualquier AA, o cualquier resultado de laboratorio anormal que se considere clínicamente relevante, hasta llegar a una resolución satisfactoria, hasta que se establezca, o hasta que pueda ser explicado por otras causas y el juicio clínico indique que no son necesarias más evaluaciones.

#### NOTIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

Todos los AAGs (incluida la muerte, independientemente de su causa) y todos los acontecimientos de especial interés que surjan durante el estudio, independientemente de su relación con los Medicamentos en Investigación, deberán ser notificados lo antes posible, y nunca más tarde de las 24 horas siguientes al conocimiento de la presentación del evento, a la persona o departamento responsable de la farmacovigilancia.

La primera notificación de un AAG que cumpla los requisitos señalados más arriba deberá contener la siguiente información:

- Identificación del paciente.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Sexo del paciente.
- Fecha y hora del primer uso del Medicamento en Investigación.
- Fecha y hora del cese de la administración de Medicamento en Investigación.
- Diagnóstico específico del AA.
- Fecha y hora de la presentación del AA.
- Breve descripción del AA y las medidas tomadas.
- Intensidad.
- Criterio de gravedad.
- Desenlace.
- Medicación concomitante al inicio del acontecimiento.
- Evolución del AA.
- Opinión del Investigador sobre la posible relación de causalidad con el Medicamento en Investigación.
- Tratamiento
- Exploraciones complementarias y sus resultados

El Investigador realizará la notificación mediante el Formulario de Notificación de AAG enviándolo al número de FAX o dirección de correo electrónico del promotor o de quien asuma las tareas delegadas por el promotor.

El promotor o quien asuma las tareas de farmacovigilancia delegadas por el promotor revisará el formulario recibido y, si procede, solicitará información adicional al investigador.

El investigador proporcionará información al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor siempre que se solicite y, en cualquier caso, cuando cambie su evaluación inicial en cuanto a gravedad o relación de causalidad. Asimismo, toda la información adicional referente al AA hasta la finalización del estudio o hasta su desenlace definitivo deberá ser comunicada sin demora, por medio de informes de seguimiento siguiendo el procedimiento de notificación descrito previamente.

Tanto el primer informe como los informes de seguimiento identificarán a los pacientes utilizando el identificador único de paciente y nunca por su nombre u otros datos identificables. En el informe también se incluirá el número del estudio.

El Investigador está obligado a cumplir con los requisitos legales que sean de aplicación con respecto a la comunicación de AAG a las Autoridades correspondientes.

En caso de que se produzca algún error de medicación o el medicamento en investigación se utilice fuera de lo previsto en el protocolo durante el desarrollo del estudio, el investigador notificará al promotor o a quien asuma las tareas de farmacovigilancia delegadas en un plazo máximo de 24 horas desde su conocimiento. El circuito para la notificación y el formulario serán los mismos que para los AAG.

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor llevará un registro detallado de todos los AAG y AA de especial interés que le sean comunicados por los investigadores.

#### NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor notificará todas las sospechas de RAGI de acuerdo a la normativa vigente sobre ensayos clínicos a AEMPS y a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas (CCAA) en un plazo máximo de 15 días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de las mismas. Se notificarán al órgano competente de cada una de las CCAA donde se realiza el ensayo las sospechas de RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad.

Cuando la RAGI haya ocasionado la muerte del paciente o puesto en peligro su vida, la notificación se realizará en un plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de la misma. Se complementará la información pertinente relativa a los hechos posteriores en un plazo de ocho días.

#### NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA DE OTRA INFORMACION DE SEGURIDAD RELEVANTE

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor notificarán tan pronto como sea posible y no más tarde de 15 días después de que tenga conocimiento de ella cualquier información que pudiera suponer una modificación de la relación riesgo/beneficio del Medicamento en Investigación o que tuviese relevancia suficiente como para recomendar modificaciones en la administración del Medicamento en Investigación o en la realización del estudio.

#### ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERES

El investigador registrará en el eCDR y comunicará al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor, los AA que se consideran de especial interés tan pronto como sea posible y no más tarde de 15 días después de que tenga conocimiento de ellos.

Los AA relacionados con la medicación del estudio, a juzgar por un investigador médico cualificado o por el patrocinador, serán seguidos hasta su resolución o la estabilización del evento. Todos los eventos adversos relacionados con la medicación del estudio que den lugar a la retirada de un participante en el estudio o se detecten una vez se ha finalizado la intervención, se seguirán hasta una solución satisfactoria. Por protocolo, todos los pacientes trasplantados se seguirán durante 90 días después del trasplante de hígado. Los AA que se consideran de especial interés son:

1. Mortalidad, que se produce en el hospital o 90 días después del procedimiento quirúrgico
2. Enfermedades de nueva aparición en el hígado, supervivencia del injerto, evaluados 90 días después del procedimiento
3. Complicaciones trombóticas de todos los tipos y las causas durante la estancia en el hospital y en los 90 días después de la operación
4. Cualquier sospecha de efectos adversos a medicamentos (por ejemplo, la reacción alérgica)

#### - Métodos de Evaluación:

- Las evaluaciones de la seguridad incluyen el control de la permeabilidad ecográfica de la vena porta y la arteria hepática.
- ECG para la detección de complicaciones cardíacas
- Exploración física de eventos tromboembólicos la pierna y la evaluación ecográfica cuando sea necesario. En caso de detección positiva, entonces una evaluación de la angio-ordenador se realiza para excluir pulmonar eventos embólicos

#### EMBARAZO

Los sujetos recibirán instrucciones de comunicar el embarazo en caso de que este se produzca. En este caso la paciente será retirada del ensayo.

En caso que se produzca cualquier embarazo durante el desarrollo del estudio, el investigador lo notificará al promotor o a quien asuma las tareas delegadas per el promotor en el plazo de 24 horas desde su conocimiento y se retirará a la paciente del estudio. Asimismo, se realizará un seguimiento del embarazo para documentar su desenlace y el estado de salud del recién nacido. Si el desenlace del embarazo cumple criterios de AASG o si el recién nacido presenta un acontecimiento grave se seguirán los procedimientos descritos en para la notificación de AAG.

La notificación se realizará utilizando el formulario específico de notificación de embarazo, el cual se enviará por FAX o correo electrónico al mismo contacto que recibirá las notificaciones de AAG.

#### INFORME PERIODICO DE SEGURIDAD

Durante el desarrollo del estudio el promotor elaborará informes periódicos de seguridad anuales siguiendo las recomendaciones señaladas en la guía ICH E2F y los presentará a las autoridades reguladoras y al CEIm siguiendo el calendario establecido en la legislación vigente.

#### INFORME A LOS INVESTIGADORES

El promotor presentará a los investigadores la información de seguridad que podría impactar en la seguridad de los pacientes incluidos en el estudio tan pronto como sea posible. El investigador será informado de las modificaciones del protocolo debidas a motivos de seguridad.

## 17. Aspectos ético-legales

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 1090/2015), y no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación por parte del CEIm y la autorización de la AEMPS, y haber obtenido la firma del contrato con cada Institución.

Información a los sujetos: Toda la información obtenida por su participación en el estudio será tratada de manera confidencial, cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999. Se informará oralmente y por escrito a los representantes legales de los pacientes y se comunicará a los participantes toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El participante debe firmar personalmente el consentimiento informado, que tendrá la fecha de la última versión aprobada del formulario de consentimiento informado, antes del inicio de los procedimientos específicos que se lleven a cabo en el estudio. Se informará verbalmente de la versión escrita de la Hoja de Información a los participantes. Se presentarán a los participantes los detalles de la naturaleza exacta del estudio, las implicaciones y las limitaciones del protocolo, los efectos secundarios y los riesgos inherentes a dicha participación. Se establecerá claramente que el participante es libre de retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin perjuicio de la atención futura, y sin obligación de dar la razón de la retirada. Los investigadores del estudio que obtendrán el consentimiento están calificados y con experiencia en el trasplante de hígado y en la gestión de hemostasia y la coagulación, y han sido autorizados para ello por el investigador principal. Una copia firmada del consentimiento informado se les dará a los participantes. El formulario original firmado se conservará en la carpeta correspondiente del estudio.

Será responsable de la obtención del consentimiento informado el anestesiólogo que valora a los pacientes candidatos al trasplante en el momento de la visita preoperatoria.

Cualquier cambio en el protocolo durante el estudio se registrará en forma de modificación. Éstas estarán firmadas por el Promotor y el Investigador Principal si procede. Dependiendo de los contenidos de la enmienda y de los requerimientos legales locales, la enmienda será presentada para su aprobación por el CEIm correspondiente y a las Autoridades Competentes. Si una modificación afectase sustancialmente al diseño del ensayo clínico, a los riesgos potenciales de los pacientes o al tratamiento de los pacientes, se revisará la Hoja de Información al Paciente y se presentará al CEIm correspondiente y a las Autoridades Competentes, para su revisión y aprobación.

Cuando un paciente que se encuentre realizando los procedimientos del ensayo clínico se vea afectado por una modificación de la hoja de información al paciente, se solicitará de nuevo el

Consentimiento Informado del paciente, utilizando la nueva versión de la Hoja de Información al Paciente. Si no se ha finalizado el periodo de inclusión, la nueva versión de la Hoja de Información al Paciente se utilizará para obtener el consentimiento de los pacientes que se sigan incluyendo en el estudio.

#### Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente

El promotor garantizará lo que se especifica en el protocolo o en otro documento de acuerdo escrito que el investigador o la institución permitirá el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIm, así como la inspección de las autoridades sanitarias.

#### Control y Garantía de Calidad

El investigador principal revisará y aprobará el protocolo del ensayo, solicitará la autorización del CEIC, así como la conformidad del Director de la Institución, y firmará el formulario de compromiso del investigador; es responsabilidad suya, también, revisar y aprobar el informe final del ensayo clínico.

Los investigadores colaboradores tendrán la misión de evaluar la elegibilidad del paciente, informar a los pacientes y sus representantes, solicitar el consentimiento por escrito, evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, rellenar y firmar los cuadernos de recogida de datos (CRD) y realizar el seguimiento de los acontecimientos adversos.

El monitor se asegurará de que los datos incluidos en el CRD se correspondan con los de la Historia Clínica, de que los pacientes hayan sido adecuadamente informados e incluidos en el grupo de tratamiento que les haya correspondido de manera aleatoria.

#### Manejo de los Datos y Archivo de los Registros

##### Confidencialidad:

Toda la información recogida de los pacientes se tratará con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

En el cuaderno de recogida de datos, el paciente se identificará únicamente por un código. El nombre del paciente no aparecerá en ninguna publicación o comunicación de los resultados del

estudio. La participación del paciente en el ensayo quedará reflejada en su historia clínica. El investigador completará una lista en la que constarán los nombres de los pacientes que participen en el ensayo, su código de inclusión en el mismo, y su historia clínica. Esta lista será custodiada por el investigador.

Además, el investigador principal dispondrá de un archivo con la siguiente documentación: información básica del producto, protocolo del ensayo (en su versión actualizada, incluyendo las modificaciones pertinentes), declaración de Helsinki, versión actualizada del cuaderno de recogida de datos, modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado vigente, formularios de notificación de acontecimientos adversos, así como la lista de pacientes incluidos en el estudio.

#### Financiación y Seguros

La participación de los investigadores en este ensayo clínico es voluntaria y desinteresada, es decir, no percibirán cantidad económica alguna por participar en este ensayo clínico. En los contratos se reflejarán los acuerdos sobre la delegación y distribución de tareas y obligaciones y, si procediera, sobre asuntos financieros.

Según el Real Decreto 1090/2015 se considera este ensayo clínico de bajo nivel de intervención dado que cumple los siguientes criterios:

- El medicamento en investigación está autorizado y se utiliza en condiciones de ficha técnica.
- El promotor del estudio forma parte del sistema nacional de salud.
- El riesgo de los pacientes incluidos en el ensayo, tanto por las intervenciones que se comparan como por los procedimientos del seguimiento de los mismos, es equivalente al riesgo de los pacientes en la práctica clínica habitual.

Por este motivo, el promotor solicita al CEIm que considere dicho estudio un ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

Sin embargo, a efectos de la contratación de la póliza del seguro, el promotor contratará una póliza específica para la realización del ensayo.

#### Informe y publicación de los resultados

Informe final: El promotor elaborará el informe final del ensayo, que será enviado al CEIm y la AEMPS en los términos de acuerdo a la legislación vigente.

Política de Publicación: El promotor se compromete a publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.

## 18. Anexos

Procedimientos	Dia - 7	Dia de Cirugia	Cirugia fase 1	ST2	ST3	ST4	Dia +1	Dia +90
Reclutamiento y Evaluación Anestésica	X							
Consentimiento Informado	X							
Muestra de sangre inicial para tromboelastograma		X						
Inclusión final paciente		X						
Intervención		X						
Muestras de sangre durante el procedimiento y 24h pos-cirugía			X	X	X	X	X	
Mediciones de eficacia			X	X	X	X	X	
Mediciones de resultados						X	X	X
Seguimiento efectos adversos								X