

# Bleeding news



## Altered Fibrinolysis during and after Surgery

*Maria J. Colomina, Esther Méndez, Antoni Sabaté*

**Semin Thromb Hemost. 2021 Apr 20. doi: 10.1055/s-0041-1722971**

**Autora del comentario:** *Dra. Raquel Ferrandis Comes. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Profesora asociada Facultad de Medicina de Valencia.*

Los cambios que se producen respecto a la fibrinólisis en el perioperatorio ha sido un tema clásicamente poco estudiado. Los autores presentan una revisión de la escasa evidencia de que disponemos y sus implicaciones clínicas, así como de su monitorización y manejo.

De forma general, en relación con la cirugía mayor, se ha descrito una disminución de la fibrinólisis que puede durar hasta el 3er-5º día postoperatorio. Recientemente se ha descrito, como pieza clave en este proceso, el inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), cuyos niveles son más altos en el postoperatorio de pacientes que desarrollan más tarde una trombosis venosa profunda. Sin embargo, la balanza puede decantarse hacia la hiperfibrinólisis y el sangrado, en algunas cirugías. Uno de los factores que pueden inclinar la balanza es la hemodilución en cirugías con gran recambio de volumen. La fluidoterapia agresiva (y especialmente los coloides) se ha asociado a una prolongación de los tiempos de coagulación por disminución de los niveles de factores de coagulación (aunque también de los factores anticoagulantes), a lo que cabría añadir, en su caso, la coagulopatía específica producida por altos volúmenes de coloides. Una coagulopatía dilucional también la encontraríamos en un manejo del sangrado basado exclusivamente en la transfusión de concentrados de hematíes. No obstante, al menos en una primera etapa, la fibrinólisis parece mantener su equilibrio natural. Un paso más lo encontramos en los pacientes en shock, en los que tanto la hipotensión como la hipoxia tisular producen un aumento de la fibrinólisis. Así, los pacientes que presentan una hemorragia masiva tienen un mayor riesgo de trombosis y de hiperfibrinólisis.

La valoración clínica de la fibrinólisis se ha revolucionado con el uso cada vez más extendido de los test viscoelásticos, que nos informan del porcentaje de coágulo que se ha lisado a los 30 minutos de estudio y del tiempo de lisis completa. Otros parámetros que nos pueden indicar una hiperfibrinólisis son el acortamiento del tiempo para alcanzar la máxima firmeza del coágulo o un aumento del tiempo de coagulación.

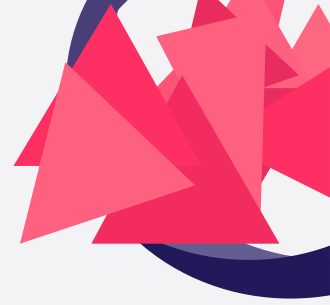
# *Bleeding news*



El principal antifibrinolítico que disponemos es el ácido tranexámico, un análogo sintético de la lisina que inhibe el paso de plasminógeno a plasmina. Su uso se recomienda de forma profiláctica en algunas cirugías en las que la fibrinólisis se ha descrito como causa de sangrado, como son la cirugía cardíaca o de aorta (abierta), la cirugía ortopédica mayor o el trasplante hepático. Sin embargo, su uso es controvertido en otros escenarios, como la hemorragia digestiva alta, donde se ha asociado a un aumento de eventos trombóticos.

En resumen, como decíamos al iniciar el comentario, poco sabemos de las modificaciones que sufre el balance pro-/anticoagulante en el perioperatorio. No obstante, a la espera de nueva evidencia, cabe tener en cuenta que no siempre nos vamos a encontrar en una situación protrombótica. En estos casos, será importante pensar en un posible estado hiperfibrinolítico para su correcto diagnóstico y manejo.

# Bleeding news



## The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease

Ton Lisman, Virginia Hernandez-Gea, Maria Magnusson, Lara Roberts, Simon Stanworth, Jecko Thachil, Armando Tripodi

*J Thromb Haemost.* 2021 Apr;19(4):1116-1122. doi: 10.1111/jth.15239.

**Autora del comentario:** Dra. Pilar Marcos. Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Históricamente se ha considerado que los pacientes con patología hepática tienden a **sangrar**, reflejo de sus pruebas de coagulación (↓ plaquetas, ↓ fibrinógeno, ↑ TP y ↑ TTPA). Sin embargo, numerosos estudios muestran un importante riesgo de **trombosis**. Así, la incidencia de ésta en pacientes hospitalizados llega al 1%, de trombosis portal al 3-4% durante el primer año del diagnóstico y hasta del 25% en los más enfermos. Esta aparente contradicción se explica por las alteraciones que presentan estos pacientes en la **hemostasia rebalanceada**.

### Fisiopatología de las alteraciones hemostáticas en el paciente con enfermedad hepática

Pueden tener alteraciones en todas las fases de la hemostasia:

- a. Primaria: ↓ plaquetas y ↓ ADAMTS-13 y ↑ VWF.
- b. Secundaria: ↓ proteínas procoagulantes (factores II, V, VII, IX, X, XI, Vit K y fibrinógeno) con ↑ factor VIII y ↓ proteínas anticoagulantes (Proteína S, C, AT).
- c. Fibrinólisis: ↓ proteínas fibrinolíticas (α 2-antiplasmina, factor XIII y TAFI) pero con t-PA y PAI-1 ↑

El principal motivo por el que presentan un descenso de factores es la ↓ en su producción y, en menor medida, es por consumo (activación intrahepática y sistémica).

La trombocitopenia es multifactorial: ↓ producción (↓ trombopoyetina y toxicidad directa sobre el megacariocito), ↓ vida media (hiperesplenismo, esplenomegalia y por anticuerpos) y por consumo (activación intrahepática y sistémica).

El ↑ en VWF, t-PA y PAI-1 es consecuencia de una activación endotelial crónica secundaria a inflamación, endotoxemia, HTP, y de un aclaramiento ↓ secundario a la propia enfermedad.

# Bleeding news



## Limitaciones de las pruebas convencionales de laboratorio

Plaquetas y fibrinógeno. Si bien el recuento puede ser bajo se ha demostrado que valores de plaquetas de hasta  $60 \times 10^9/L$  son suficientes para generar trombina.

TP, TTPA. Son insensibles a los niveles plasmáticos de las proteínas anticoagulantes naturales (proteína C, S, AT), que acostumbran a estar bajas en estos pacientes.

Test viscoelásticos (TEG y ROTEM). Suelen ser normales, aunque no lo sean las pruebas de coagulación. Reflejan mejor la hemostasia de estos pacientes, pero tienen limitaciones al no valorar la hemostasia primaria (plaqueta, VWF) ni el sistema de las proteínas anticoagulantes naturales. Cada vez hay más estudios que sugieren utilizarlos como guía en la transfusión durante el sangrado del paciente con patología hepática, sobre todo en el trasplante hepático.

## El concepto de hemostasia rebalanceada

Es un equilibrio entre las alteraciones del sistema pro-hemostático y anti-hemostático. Así:

- ↓ Plaquetas se compensa con un ↑ VWF y ↓ ADAMTS-13.
- ↓ Proteínas procoagulantes se compensa con ↓ proteínas anticoagulantes (C, AT) y ↑ VIII.
- ↓ Fibrinógeno y retraso en la polimerización de la fibrina se compensa con una estructura protrombótica de la malla de fibrina.
- ↓ Reguladores fibrinolíticos e ↑ t-PA se compensa con un ↓ plasminógeno.

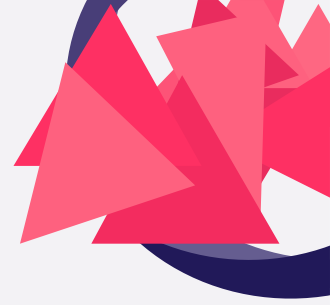
La pérdida de este equilibrio (dysbalance) es lo que favorece el sangrado o la trombosis en estos pacientes.

## Implicaciones clínicas

1. No está indicada la corrección de las pruebas de coagulación con hemoderivados ni hemocomponentes para prevenir el sangrado espontáneo o secundario a procedimientos.
2. La tromboprolifaxis está indicada en pacientes hospitalizados independientemente de la plaquetopenia y/o de un TTPA y/o TP alargados.

TP: tiempo de protrombina, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado, ADAMTS-13: A Desintegrina y Metaloproteasa con TromboSpondin-1 dominio, VWF: factor de von Willebrand, AT: antitrombina, TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, t-PA: activador tisular del plasminógeno, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. HTP: hipertensión portal, TEG: tromboelastografía, ROTEM: tromboelastometría.

# Bleeding news



## Role of fibrinogen concentrates for treatment of critical perioperative hemorrhage

T. Koller, A. Parera, M. Díaz-Ricard and A.M. Gómez Caro

**Drugs Today (Barc).** 2021 Mar;57(3):219-239. doi: [10.1358/dot.2021.57.3.3250287](https://doi.org/10.1358/dot.2021.57.3.3250287)

**Autora del comentario:** *Dra. Sonia María Veiras. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Jefe de Sección en el servicio de Anestesia y Reanimación. Provincia de A Coruña.*

La hipofibrinogenemia adquirida, como consecuencia de la pérdida, el consumo y la hemodilución, es una causa frecuente de la perpetuación de sangrado en los escenarios perioperatorios.

La mayoría de las guías actuales sugieren la reposición de fibrinógeno hasta niveles mínimos de 1.5 g/L de plasma como parte de la estrategia de control de sangrado. Esta cifra es adecuada para hemorragias no obstétricas.

Este artículo de revisión repasa la evidencia actual disponible en relación con el perfil de riesgo/beneficio de la terapia de reposición con fibrinógeno.

El fibrinógeno es el principal sustrato de formación de coágulo y es el primer factor en reducirse significativamente en el plasma a niveles críticos en situaciones de sangrado severo. En las últimas dos décadas se ha ido asumiendo la necesidad de niveles más generosos de fibrinógeno en plasma, a pesar de que el umbral de tratamiento es controvertido.

El rango de normalidad de fibrinógeno plasmático está entre 2.4 y 4 gramos por litro. Se sintetizan diariamente entre 3 y 5 gramos en los hepatocitos, incrementándose esta síntesis en situaciones de gestación y estados inflamatorios. Nuestro fibrinógeno tiene una vida media de 3-5 días y sirve como sustrato a tres enzimas: plasmina, factor XIII y trombina.

La monitorización del fibrinógeno puede hacerse de dos formas: con pruebas estándar de laboratorio (PEL) o mediante tests viscoelásticos (TVE). El método de Clauss es considerado el gold estándar diagnóstico, sin embargo, se requieren entre 50 y 100 minutos para disponer de un resultado que dirija la decisión terapéutica.

La mayoría de las guías recomiendan la monitorización de fibrinógeno tanto mediante Clauss como por TVE en el manejo del sangrado, aunque los TVE proporcionan una información comprensiva de las características físicas y temporales del desarrollo del coágulo en muestras de sangre completa y en un tiempo mucho más corto que el método de Clauss.

Los TVE más usados y mejor estudiados son ROTEM (tromboelastometría rotacional) y TEG (tromboelastografía). Los tests que determinan el fibrinógeno son, para cada TVE mencionado, FIBTEM y FF-TEG.

# Bleeding news



Un reciente metanálisis determinó que los mejores predictores para un Clauss de 1.5 gramos/litro son 8 mm para FIBTEM (ROTEM) y 12 mm para FF-TEG. Un tercer dispositivo que asesora sobre la formación de coágulo es Quantra QPlus, más reciente y menos conocido que los previos.

## **Hipofibrinogenemia adquirida:**

Su origen es multifactorial: hemodilución, consumo, fibrinolisis, síntesis reducida e incremento en la destrucción (acidosis).

En situaciones de sangrado masivo, la magnitud del déficit de fibrinógeno puede exacerbarse debido a los efectos dilucionales de la resucitación con fluidos, siendo los cristaloides y la albúmina menos lesivos sobre la coagulación que los coloides sintéticos.

## **Fuentes de fibrinógeno:**

Disponemos de tres, los concentrados de fibrinógeno (CF), los crioprecipitados (Crio) y el plasma fresco congelado (PFC).

Los CF pueden administrarse inmediatamente tras la reconstitución, lo que acelera el proceso de reposición frente a los Crio y al PFC que deben ser descongelados previamente al uso.

Las indicaciones originales para los CF son la hipofibrinogenemia congénita, afibrinogenemia y disfibrinogenemia, aunque cada vez toma más peso su empleo en los déficits adquiridos de fibrinógeno, sin que se recoja esta indicación en ficha técnica.

## **Escenarios clínicos para el uso de CF y evidencia existente:**

- Hemorragia puerperal: las actuales guías desaconsejan el tratamiento preventivo con CF y son favorables al empleo de CF guiado por TVE. En la paciente obstétrica se asume un objetivo de 2g/l de fibrinógeno plasmático.
- Trauma: las guías aconsejan la resucitación hemostática guiada por TVE y una terapia dirigida por objetivos con CF o con Crio (Las guías europeas recomiendan CF mientras que en las americanas y anglosajonas se favorece al Crio).
- Cirugía Cardíaca: se desaconseja el empleo profiláctico de fibrinógeno y se recomienda el objetivo de 1,5 g/l, monitorizando la reposición con TVE cuando estén disponibles.
- Otros escenarios quirúrgicos (trasplante hepático, prostatectomía transuretral, cistectomía): se desaconseja el uso profiláctico del fibrinógeno, se asumen los objetivos plasmáticos de 1,5 g/l y se defiende la monitorización con TVE siempre que sea posible.

Como en tantos otros aspectos de la práctica médica, se necesitan ensayos clínicos randomizados bien diseñados y con poblaciones numerosas que puedan demostrar de forma estadísticamente significativa la asociación entre el uso de CF y la reducción en tasas de transfusión y en mortalidad.