www.medigraphic.org.mx

Revista Mexicana de Anestesiología

Vol. 39. Supl. 2 Julio-Septiembre 2016
pp S305-S308

Evaluación del fibrinógeno en la clínica

Dra. Evelyn Cortina-de la Rosa*

* Laboratorio de Trombosis, Fibrinólisis y Función Plaquetaria. Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

INTRODUCCIÓN

El fibrinógeno (Fg) tiene un papel preponderante en la hemostasia primaria y secundaria. Al mismo tiempo, interviene en los mecanismos celulares que se oponen al proceso de infección por organismos patógenos, participa en procesos de reparación de los vasos y neoplasias. Por otra parte, se le considera factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular [1].

Estructura y función del fibrinógeno. El fibrinógeno es una glucoproteína con propiedades globulares y de proteínas fibrosas. Se sintetiza en el hígado a razón de 1.7-5.0 g/día. Se le encuentra en plasma en concentraciones relativamente altas (2.5-3.0 mg/mL) con respecto a otros factores de la coagulación. Representa aproximadamente el 2.0% de las proteínas plasmáticas e incluso se le encuentra en los gránulos α de las plaquetas[2]. Su síntesis obedece a procesos inflamatorios, donde la acción de la IL-6 tiene efecto sobre los tres genes que codifican para su síntesis[3]. Contiene dos dominios D formados cada uno por tres cadenas polipeptídicas denominadas Aα, Bβ y γ, unidas en su fracción N-terminal al dominio E por 5 puentes disulfuro. Durante la formación de la red de fibrina (Fbn), la trombina reconoce en la elongación terminal de la cadena Aα el sitio de escisión, donde separa los fibrinopéptidos A y origina los sitios de polimerización E_A; una región semejante se encuentra en la porción de la cadena β; cada sitio E_A se asocia a un sitio de unión complementario en el dominio D de un monómero vecino (Da), formando la estructura E_A:Da, a partir de la que se alinean y sobreponen arreglos de dominios para formar cadenas de polímeros de fibrina en paralelo y transversal cuando coinciden tres dominios D. Los fibrinopéptidos B se liberan más tarde y generan sitios E_B que a su vez se unen a sitios Db. Las uniones cruzadas covalentes se forman entre las cadenas γ de dos dominios D alineados durante la polimerización y provenientes de diferentes monómeros gracias al fXIII activado por la trombina.

Alteraciones congénitas del fibrinógeno. Se clasifican en dos tipos, la tipo I cuando el Fg plasmático es indetectable, se conoce como afibrinogenemia y su frecuencia es de 1/1 millón, los pacientes suelen presentar hemorragias que requieren tratamiento de reemplazo; se incluye a la hipofibrinogenemia, donde la concentración del Fg ≤ 1.0 g/L, en general es asintomática, por lo que su frecuencia real no se conoce. La tipo II incluye a las disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia, que muestran defectos en la calidad del Fg circulante, y su concentración plasmática varía de 1.5-3.5 g/L, mayormente asintomáticas por lo que su hallazgo suele no ser intencional, sino como consecuencia de hemorragias postcirugías o por resultados alterados de estudios pre-quirúrgicos o de rutina; algunas variantes pueden cursar con trombosis, entre ambos tipos de alteraciones se han reportado más de 500 disfibrinogenemias[4,5].

Alteraciones adquiridas del fibrinógeno. Se pueden dividir entre las que por su disminución en cantidad o función, implican un riesgo hemorrágico como la enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), terapia trombolítica, hemodilución, entre otras. Sin embargo, el fibrinógeno es más alto en las mujeres y con la edad. Se incrementa también en situaciones transitorias como la inflamación, el embarazo, uso de estrógenos, el hábito tabáquico, ejercicio intenso y otros factores que le atribuyen un riesgo mayormente trombogénico[6]. En la figura 1 se muestran los valores de fibrinógeno en población sana del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», donde se aprecia la diferencia de concentraciones por género y edad.

EVALUACIÓN DEL FIBRINÓGENO EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

La medición del fibrinógeno se debe, por lo general, al estudio de coagulopatías o estados agudos de hemorragia y debido a

Este artículo puede ser consultado en versión completa en http://www.medigraphic.com/rma

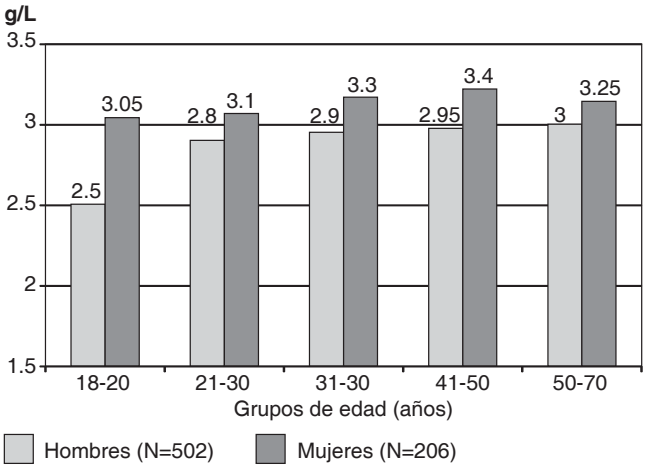

Figura 1. Concentración de fibrinógeno en población normal del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Método modificado de Clauss.

que diferentes patologías presentan resultados muy similares en pruebas de coagulación, es prioritario efectuar un diagnóstico diferencial adecuado, lo que implica realizar una historia médica sistemática, así como la evaluación física del paciente.

La discriminación específica de las distintas alteraciones del fibrinógeno, ha favorecido la aplicación de diferentes metodologías: de tipo funcional, cuantitativos, microscopía electrónica para el estudio de la estructura de las redes de fibrina, pruebas del estudio viscoelástico del coágulo y por supuesto, las pruebas de biología molecular que han permitido distinguir diferentes mutaciones que favorecen estados hemorrágicos o trombogénicos[7].

Pruebas de coagulación: Las llamadas pruebas básicas de coagulación: **TP y TTPa**, permiten evaluar al Fg funcional que participa en la etapa final de la coagulación dependiente de las proteínas plasmáticas, donde la trombina endógena generada, actúa sobre el Fg coagulable en la muestra y dependiendo de la sensibilidad de los reactivos, detectan hipo o disfibrinogenemias (tiempos largos o muy largos) e hiperfibrinogenemia (tiempos cortos). El tiempo de trombina (TT) y tiempo de reptilasa (TR) permiten detectar la formación de la red de fibrina por el uso de trombina exógena y veneno de víbora que específicamente escinden a los fibrinopéptidos A y B en el primer caso y sólo al fibrinopéptido A en el segundo, lo que genera monómeros que polimerizan dependiendo de su cantidad y calidad. **Actividad de Fg-derivado de TP.** En muchos laboratorios se utiliza la lectura del cambio de absorbencia a 450 nm durante la formación del coágulo cuando se realiza el TP en un coagulómetro de lectura foto-óptica para medir el Fg, para lo cual se realiza una correlación entre los valores de absorbencia de las lecturas del TP con respecto a una curva de dosificación de Fg; es un procedimiento que no implica mayor gasto al laboratorio y se obtiene al mismo tiempo que el TP; sin embargo, se ha demostrado la sobrestimación del Fg en CID, terapia fibrinolítica y otras disfibrinogenemias por la presencia de fragmentos de Fg y fibrina que opalicen la lectura óptica desde el principio. No es una metodología apropiada para evaluar riesgo hemorrágico[8]. La prueba de **fibrinógeno de Clauss** es funcional pero se expresa en g/L, en ella se induce la formación de fibrina a partir de la mayoría de los monómeros polimerizables de la muestra diluida mediante el uso de una gran cantidad de trombina exógena (generalmente 100 UI/mL), se realiza una curva de calibración contra la que se interpola el tiempo en segundos que se toma en coagular el plasma en estudio. Es la prueba de mayor aplicación y uso clínico, ya que es la que mejor refleja la actividad o capacidad coagulable del Fg plasmático, actualmente es de más fácil estandarización y control en el laboratorio, algunas modificaciones incluyen concentraciones diferentes de trombina a 100 UI/mL. Se recomienda el uso de un estándar internacional que la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis prepara como referencia[9].

Pruebas con fundamento inmunológico. Se han aplicado metodologías como el ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), inmunodifusión radial, electroforesis y otras en las que por medio de anticuerpos poli- y monoclonales se reconocen sitios específicos en el fibrinógeno al que se cuantifica comparándolo contra un patrón de concentración conocida. Se han automatizado algunas técnicas inmunológicas donde la formación de complejos antígeno-anticuerpo se mide por nefelometría; sin embargo, en situaciones de fibrinólisis/fibrinogenólisis es frecuente la sobrestimación, ya que la fibrina y el Fg comparten numerosos sitios antigénicos, de ahí la discrepancia entre resultados obtenidos por este método y el Fg coagulable, a menos que se utilicen anticuerpos monoclonales dirigidos a las regiones terminales del fibrinógeno. En general, son metodologías laboriosas que toman mucho tiempo, su aplicación se recomienda en el estudio de disfibrinogenemias donde es necesario comparar la cantidad versus la funcionalidad del Fg y con ello distinguirlas de las hipofibrinogenemias reales.

Medición de proteína coagulable. Se puede provocar la precipitación del Fg total por la formación de fibrina al añadir trombina en presencia de calcio, y con ello hacer una estimación bastante exacta de la cantidad de Fg, es una metodología laboriosa considerada el método de referencia, ya que permite recuperar todo el Fg coagulable de una muestra; sin embargo, es de escasa aplicación clínica y poco estandarizada[10]. La precipitación del Fg por calor o sales, es comparable a la coagulación del Fg total, ya que son de difícil estandarización y aplicación en la rutina. Ninguna de éstas puede usarse en la evaluación del riesgo hemorrágico debido a la falta de concordancia entre cantidad de Fg y su capacidad funcional. Su aplicación se centra en el estudio de disfibrinogenemias congénitas.

www.medigraphic.com.mx

Cuadro I. Situaciones clínicas y pruebas para la evaluación del fibrinógeno.

Situación clínica	Pruebas	Fundamento
Enfermedades hemorrágicas congénitas o adquiridas	TP, TTPa	- Pruebas funcionales. Evalúan la formación del coágulo a partir de la activación de diferentes factores de la coagulación. No específica para Fg.
Disfibrinogenemias adquiridas (CID)	TT, TR	- Pruebas funcionales. Polimerización de monómeros de fibrina por acción enzimática sobre fibrinopéptidos del fibrinógeno.
Terapia trombolítica	Fg Clauss	- Prueba funcional. Detecta al Fg coagulable por la acción de altas concentraciones de trombina.
Enfermedades congénitas del fibrinógeno Estudio de Fg en situaciones de riesgo trombogénico	ELISA, inmunoturbidimetría, otros	- Pruebas antigénicas. Detecta la cantidad de Fg mediante anticuerpos específicos anti-Fg.
Manejo de terapia en hemorragia masiva	TEG®	- Pruebas funcionales. Parámetro MA refleja participación de Fg en la formación del coágulo.*
	ROTEM®	- Parámetro MAC refleja participación de Fg en la formación del coágulo.&

* Siempre y cuando se comparen los trazos con inhibidores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas *vs* el cartucho que sólo contiene caolín.
& Siempre y cuando se utilicen los cartuchos EXTEM/FIBTEM, que eliminan la interferencia de las plaquetas.

Pruebas de estudio viscoelástico. La tromboelastometría rotacional (ROTEM®) y la tromboelastografía (TEG) son pruebas dinámicas del estudio visco-elástico de la cinética de formación del coágulo, desde su inicio hasta el proceso de la fibrinólisis. Son pruebas rápidas, de las que se conocen como a la cabecera del enfermo o *point of care* (POC iniciales en inglés), se realizan en sangre total, lo que disminuye el tiempo en su ejecución y el efecto de variables pre-analíticas, además de reflejar mejor la interacción fisiológica entre las proteínas y las células de la coagulación. Numerosos estudios validan su uso en manejo de terapia de reemplazo en hemorragia masiva así como manejo peri- y postcirugía cardíaca, tanto de productos sanguíneos como de terapia anticoagulante[11-13]. La mayor desventaja de su uso radica en que el manejo de estos equipos queda fuera del alcance de los laboratorios clínicos donde los procedimientos de control de calidad y estandarización de los procesos disminuyen el riesgo de errores inherentes a las técnicas de estudio.

En el cuadro I se muestran las situaciones clínicas en las que se evalúa al fibrinógeno plasmático, las pruebas que se recomiendan y su fundamento.

CONSIDERACIONES FINALES

www.medigraphic.org.mx

Existen numerosas variables que interfieren en la ejecución de las pruebas de laboratorio que determinan la confiabilidad y utilidad de un resultado. Debido a la naturaleza funcional de las pruebas de coagulación, suelen ser las que mayor impacto reciben de una mala indicación de la prueba, por lo que la comunicación entre el clínico y el profesional del laboratorio es indispensable, por ejemplo cuando el enfermo se encuentra bajo tratamiento con heparina, si no se utilizan reactivos con heparinasas, no se podrá inhibir el efecto sobre las pruebas coagulométricas que dependen de trombina, sea de origen endógeno o exógeno (TP, TTPa, TT y fg de Clauss). Una mala toma de muestra puede activar la coagulación e inducir tiempos de coagulación cortos (principalmente TTPa). En un paciente eritrocitémico, la falta de ajuste en la cantidad del citrato de sodio que se usa como anticoagulante, así como un mal aforado de los tubos, producirán tiempos falsamente alargados (relación disminuida sangre total: citrato de sodio) y por lo tanto se encontrarán bajas concentraciones de Fg falsas. Por otra parte, la presencia de plaquetas contaminantes en el plasma es un factor que aumenta la presencia de fosfolípidos, lo que acorta los tiempos de coagulación. Es necesario además, que los laboratorios clínicos cuenten con programas de control de calidad interno y se incluyan en programas de evaluación externa de la calidad para asegurar los mejores resultados analíticos posibles. De esta forma, el diagnóstico y las decisiones terapéuticas que deriven de la medición de fibrinógeno en una muestra, sean útiles y seguras para los pacientes[6,14].

REFERENCIAS

1. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost. 2005;3:1894-1904.
2. Furie B, Furie BC. Molecular basis of blood coagulation. In: Hoffman R, Benz EJ, Sanford JS, Bruce F, Harvey JC, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology, basics principles and practice. Philadelphia, Penn.: Elsevier, 2005; pp. 1939-1940.
3. Standeven KF, Ariëns RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. Blood Rev. 2005;19:275-288.
4. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. Semin Thromb Hemost. 2013;39:585-595.
5. Casini A, Blondon M, Lebreton A, Koegel J, Tintillier V, Maistre E, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. Blood. 2015;125:553-561.
6. Lowe GDO, Rumley A Mackie J. Plasma fibrinogen. Review article. Ann Clin Biochem. 2004;41:430-440.
7. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariëns RA, de Moerloose P. Dysfibrinogenemia: from molecular anormalies to clinical manifestations and management. J Thromb Haemost. 2015;13:909-919.
8. Miesbach W, Schek J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. Thromb Res. 2010;126:e428-e433.
9. Weinstock N, Ntefidou M, on behalf of the ISTH/SSC. Fibrinogen subcommittee and the GTH fibrinogen working party. SSC International Collaborative Study to establish the first high fibrinogen plasma reference material for use with different fibrinogen assay techniques. J Thromb Haemost. 2006;4:1825-1827.
10. Gaffney PJ, Wong MY. Collaborative study of a propose international standard for plasma fibrinogen measurement. Thromb Haemost. 1992;68:428-432.
11. De Lange NM, Van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM thromboelastometry. Br J Anaesth. 2014;112:852-859.
12. Baryshnikova E, Rabyccu N. Point of care haemostasis and coagulation monitoring in cardiac surgery at IRCCS Policlinico San Donato. Eur Heart Jour Suppls. 2016;E42-E48.
13. Srivastava A, Kelleher A. Point of care coagulation testing. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2013;13:12-16.
14. Favaloro EJ, Funk D, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. Lab Med. 2012;43:1-10.

www.medigraphic.org.mx