

## El laboratorio de hemostasia en apoyo al manejo de la hemorragia crítica

Dra. Evelyn Cortina-de la Rosa\*

\* Laboratorio de coagulación. Servicio de hematología. Instituto Nacional de Cardiología.

### ANTECEDENTES GENERALES

Las pruebas de laboratorio en general, deben cumplir objetivos específicos para ser de utilidad en la evaluación del estado de un enfermo. Por este motivo, *idealmente*, una prueba de laboratorio debe ser *sensible*, esto es los resultados positivos deben confirmar la enfermedad; debe ser *específica* y por lo tanto, los resultados negativos discriminan la enfermedad; debe contar con *guías de interpretación* y debido a su aplicación en un amplio rango de sujetos debe clasificar a la enfermedad por grados (grave, moderada, leve), o por tipos (congénita versus adquirida); además, debe ofrecer una *utilidad probada*, lo que significa que los pacientes mejoran con la toma de decisiones posterior a la interpretación del resultado. Por otra parte, si una prueba se utiliza en el monitoreo de alguna terapia, ésta debe medir el *efecto blanco* y por supuesto, la modificación de la terapia debe corresponder a los resultados obtenidos.

El uso de las pruebas de coagulación como parte de la evaluación prequirúrgica de los enfermos para establecer una estratificación de riesgo hemorrágico, ha sido controvertido<sup>(1)</sup>, ya que de origen, estas pruebas fueron pensadas para discriminar la causa de diferentes enfermedades hemorrágicas, desde la deficiencia más frecuente de fVIII que se calcula de 1:5,000 nacimientos de niños hasta la más rara, que es la del factor II y se presenta 1:2'000,000 de nacimientos<sup>(2)</sup>. En cuanto al uso de las pruebas de coagulación en el manejo de la hemorragia crítica, éste debe ir siempre acompañado de una minuciosa revisión del estado del paciente. En el caso de la hemorragia postquirúrgica, generalmente el paciente ya se encuentra en la Unidad de Terapia Intensiva. En primer lugar, debe definirse lo más pronto posible el origen de la hemorragia para instalar el tratamiento adecuado. Se sabe que la mayor parte de las

hemorragias se deben directamente a la técnica quirúrgica. Sin embargo, cuando existen alteraciones del sistema de hemostasia, la hemorragia de origen quirúrgico puede ser más abundante. Por otra parte, algunos defectos en la técnica no presentan hemorragia abundante debido a que el enfermo mantiene una hemostasia adecuada que no permite la pérdida de sangre. Por lo que debe distinguirse entre: 1) hemorragia quirúrgica, 2) hemorragia por alteraciones de la hemostasia o 3) combinación de ambos fenómenos. La evaluación del paciente debe ser rápida para tomar decisiones oportunas, ya sea de una nueva cirugía o de manejo con hemoterapia, la que debe evitarse al máximo o considerarla con el menor número de productos a transfundir. Además, debe evitarse la coagulopatía dilucional, intoxicación por citrato, inducción de fibrinólisis, y otras complicaciones que pueden resolverse con una reexploración temprana. La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), implica un mayor peligro para los pacientes, por lo que se recomienda la categorización del riesgo hemorrágico de forma previa a la cirugía para anticipar las complicaciones más frecuentes, debe tomarse en cuenta entre otros factores, los siguientes: tiempo de duración en CEC, grado de hipotermia que se alcanzó, cantidad de heparina administrada, cantidad de protamina empleada para amortiguarla y si existe acidosis. Según se aprecia, hay muchas circunstancias que pueden asociarse a hemorragia crítica y el tipo de cirugía es determinante. Sin embargo, un buen cuestionario durante la historia clínica, puede anticipar las alteraciones de la hemostasia más frecuentes, congénitas e incluso adquiridas<sup>(3)</sup>.

Durante un abordaje inicial del estudio de la hemorragia crítica, para hacer un diagnóstico diferencial, sobre todo en la hemorragia postcirugía con CEC es necesario integrar la información para discriminar entre los grandes síndromes

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

hemorrágicos como: 1) disfunción plaquetaria grave (asociada a CEC o a medicamentos), 2) fibrinólisis primaria, 3) trombocitopenia (por destrucción durante la CEC, por dilución o por cuenta plaquetaria limítrofe previa a la cirugía), 4) exceso de heparina o rebote, 5) exceso de protamina, y 6) coagulación intravascular diseminada; siempre considerando que pueden superponerse más de uno de esos factores. Las pruebas a solicitar de mayor disponibilidad se presentan en el cuadro I.

Debido a que las pruebas de escrutinio de coagulación, miden de forma global la funcionalidad de las proteínas que participan en la formación del coágulo, hay un amplio rango en la concentración de estas proteínas en el que no se observa un impacto significativo en los resultados, por lo que no siempre existe una relación entre la magnitud de la hemorragia y

la alteración en las pruebas de coagulación, pues se observan enfermos en que la hemorragia es abundante y las pruebas son prácticamente normales. Por otro lado, hay enfermos que tienen francas alteraciones en las pruebas de hemostasia y no presentan hemorragia crítica. Sin embargo, lo más frecuente es encontrar prolongación de los tiempos de coagulación en los pacientes que tienen hemorragia abundante<sup>(4)</sup>; en un grupo del Dr. Izaguirre se encontró que la hemorragia crítica post-CEC se asocia a TP, TTPa, y TT prolongados<sup>(5)</sup>, así como a disminución en la cuenta de plaquetas y en la actividad del factor de von Willebrand, aunque esta última prueba no suele estar a disposición en los perfiles de urgencias. En el cuadro II se muestra una guía sobre la interpretación de los resultados de las pruebas de uso más frecuente. Cuando la cuenta de plaquetas se encuentra por arriba de 100,000 células/ $\mu$ L y las otras pruebas se encuentran normales o levemente alteradas, debería pensarse en una trombocitopatía, lo que podría apoyarse en los datos clínicos de la hemorragia y si es posible, en la prueba de tiempo de hemorragia de Ivy-Mielke, que aunque ya no es de uso frecuente, facilita la discriminación. La hemorragia asociada a sobredosis de heparina generalmente ocasiona una prolongación del TTPa y TT a valores máximos de lectura, en ocasiones más de 120 segundos; el TP también puede alargarse. Ante la duda, el tiempo de Reptilasa (TR) apoya al diagnóstico diferencial, como se aprecia en el cuadro II, cuando se trata de heparina en el plasma, el TT puede estar muy alargado y el TR normal, ya que el veneno de reptilasa actúa rompiendo al fibrinopéptido A del Fg, produciendo coágulo independientemente de la presencia del inhibidor de trombina. La medición de heparina en plasma (UI/mL) puede confirmar; sin embargo, no es una prueba disponible en todos los laboratorios. Cuando la hemorragia se debe a un proceso de fibrinólisis, generalmente se prolongan todos los tiempos de coagulación,

**Cuadro I.** Pruebas de laboratorio a solicitar para la evaluación de hemorragia crítica.

- Cuenta de plaquetas
- Biometría hemática completa (BH)
- Revisión del frotis de sangre periférica en busca de esquistocitos y otras anomalías
- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)
- Tiempo de trombina (TT)
- Tiempo de reptilasa (TR)
- Dosificación de fibrinógeno (Fg)
- Productos de digestión de fibrinógeno-fibrina (PDF's)
- Dímeros D (DD)
- Lisis de euglobulinas

Algunas pruebas más especializadas y no siempre disponibles: tromboelastograma (TEG), tromboelastometría giratoria (ROTEM), cuantificación de heparina (niveles anti-Xa), cuantificación de proteína C de la coagulación (PC) y antitrombina (AT), monómeros de fibrina (Mofbn) y productos de digestión de la fibrinógeno/fibrina (PDF's).

**Cuadro II.** Interpretación de las pruebas de laboratorio de mayor uso en la evaluación de la hemorragia crítica.

	Plaq.	TP	TTP	TT	TR	FG	DD	PDF	fvW (%)	PC/AT
Trombocitopenia	↓	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trombocitopatía	N	N	N	N	N	N	N	N	N ó ↓	N
Fibrinólisis secundaria	N	N ó ↑	↑	↑	↑ ó N	↓	↑↑	↑↑	N	N
Fibrinólisis primaria	N	N ó ↑	N ó ↑	↑	↑ ó N	↓	N	↑↑	N	N
Consumo de factores	N	↑	↑	N	N	N	N	N	N	N ó ↓
Hipofibrinogenemia	N	N	N ó ↑	↑	↑	↓	N	N	N	N ó ↓
Sobredosis de heparina	N	↑	↑↑	↑↑	N	N	N	N	N	N
CID	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑↑	↑↑	N ó ↓	N ó ↓
Consumo de fvW	N	N	N ó ↑	N	N	N	N	N	↓	-

Plaq = Cuenta de plaquetas, TR = Tiempo de reptilasa, N = En valores normales, ↓ = Valores bajos, ↑ = Valores altos, CID = Coagulación intravascular diseminada, PC = Cuantificación de proteína C de la coagulación, AT = Antitrombina. En CID, el monitoreo de monómeros de fibrina (Mofbn) y productos de digestión de la fibrina/fibrinógeno (PDF's) facilita el diagnóstico temprano<sup>(12)</sup>.

**Cuadro III.** Manejo de hemoderivados en hemorragia crítica postcirugía cardíaca de acuerdo a resultados siguiendo algoritmo de pruebas de laboratorio.

Pruebas tradicionales	INR > 1.5	Cociente de TTPa > 1.5	Plaquetas < 50,000/ $\mu$ L	Hb < 8.0 g/dL
Hemorragia > 100 mL/h* POC	Plasma  TEG Lisis 30 > 7.5%	Plasma  TEG R > 10 min (heparinasa) Plasma	Plaquetas  PFA-100 TO ADP > 120 seg. Desmopresina Plaquetas	Eritrocitos  PFA-100 TO EPI > 170 seg. Desmopresina Plaquetas
Hemorragia > 100 mL/h	Aprotinina			

\* Hemorragia postcirugía después de 24 horas > 100 mL/h, como primera acción aplicar aprotinina y desmopresina, si persiste hemorragia, se puede seguir el protocolo de Avidan y cols<sup>(10)</sup>.

sobre todo el TTPa, ya que la plasmina digiere fácilmente los factores Va y VIIIa de la coagulación; la cuenta de plaquetas suele ser normal o moderadamente disminuida y el TT se prolonga por un aumento en los PDF's, que en estos casos se encuentran francamente elevados al igual que los DD. La hipofibrinogenemia se relaciona con hemorragia crítica cuando el fibrinógeno es < 150  $\mu$ g/dL. Si las cifras son superiores a 200  $\mu$ g/dL no se justifica administrar liofilizado de fibrinógeno o crioprecipitados. La CID se sospecha si existe incremento de esquistocitos, prolongación de todos los tiempos de coagulación, disminución de Fg y cuenta de plaquetas. En los lugares en que se encuentren disponibles, pueden medirse monómeros de fibrina, el fragmento 1 + 2 de protrombina (Fr1 + 2), complejos trombina-antitrombina (T:AT) o fibrinopéptido A, proteína C de la coagulación y/o antitrombina como otras pruebas de apoyo<sup>(6)</sup>.

Debe resaltarse el creciente uso de las llamadas «pruebas al pie de la cama» o *point of care* (POC), cuyo éxito radica en la reducción en el tiempo de espera para obtener resultados confiables. Resultan de la miniaturización de los grandes equipos de laboratorio favorecidos por la informática, química seca y otras herramientas tecnológicas<sup>(7)</sup>. Las pruebas que con más frecuencia se encuentran disponibles en dispositivos portátiles, incluyen el TP/INR, TTPa, tiempo de coagulación en sangre activada (TCA), tiempo de trombina modificado (TTM), tromboelastograma (TEG) y tromboelastometría de rotación (ROTEM), diversas pruebas para evaluar la función plaquetaria e incluso dímeros D. En lugares como Alemania, más de una tercera parte de las pruebas de laboratorio in vitro se realizan con dispositivos POC<sup>(8)</sup>.

### PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO Y MANEJO DE HEMORRAGIA CRÍTICA POSTCIRUGÍA CARDÍACA

La interpretación de las pruebas de hemostasia durante el manejo de la hemorragia crítica, ya sea por cirugía o de origen diferente, debe apegarse a las recomendaciones internacionales, cuyo mayor beneficio se relaciona a la cantidad de productos transfundidos, que es significativamente menor cuando se utiliza un algoritmo estandarizado en el uso de pruebas de laboratorio clásicas o de tipo POC y se procede conforme a protocolo, lo que disminuye riesgos importantes asociados a la hemoterapia<sup>(9)</sup>. De esta forma, de acuerdo a Avidan y cols.<sup>(10)</sup>, después de cirugía cardíaca y con hemorragia > 100 mL/h en las 24 horas posteriores a la cirugía, los pacientes reciben aprotinina y desmopresina. Si la hemorragia persiste, en el cuadro III se muestra un protocolo de transfusión de acuerdo a los resultados del laboratorio. Si la hemorragia persiste a pesar del tratamiento de sustitución y los resultados de laboratorio no muestran anomalías, se debe proceder a reexploración.

Es muy importante considerar que la fase preanalítica influye en más del 40% en el resultado final de las pruebas de hemostasia; médicos, enfermeras y profesionales bioquímicos tienen amplia influencia en esta etapa por lo que es recomendable el apego a las mejores prácticas, tanto al solicitar las pruebas (lo que implica un conocimiento pleno de las condiciones del paciente que puedan influir en el resultado), como durante el procedimiento de toma de muestra que será enviada al laboratorio y por supuesto el manejo pre y analítico de la muestra y el tratamiento postanalítico de los resultados<sup>(11)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Van Veen JJ, Spahn DR, Makris M. Routine preoperative coagulation tests: an outdated practice? *Br J Anaesth.* 2001;106:1-3.
2. Bolton-Maggs B, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders –review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*, 2004;10:593-628.
3. Pifarre R. The importance of proper anticoagulation and heparin neutralization in cardiopulmonary Bypass. En: Pifarre R. Ed. *Management of bleeding in cardiovascular surgery.* Philadelphia. Hanley & Belfus, Inc, 2000. pp.101-105.
4. Woodman RC, Harker L. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1990;76:1680-1697.
5. Izaguirre R, Mar R, Fernandez G. Alteraciones de la coagulación en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 1989;53:22.
6. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013: doi: 10.1111/jth.12155.
7. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010;150:501-514.
8. Junker R, Schlebusch H, Luppá PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:561-567. doi: 10.3238/arztebl.2010.0561
9. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *Transfusion Medicine Academic Award Group. JAMA.* 1991;265:86-90.
10. Avidan MS, Alcock E, Da Fonseca J, Ponte J, Desai B, Despotis GJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or nearpatient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004;92:178-186.
11. Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. *Lab Med.* 2012;43:1-10. doi: 10.1309/LM749BQETKYPYPVM
12. Wada H, Hadata T, Okamoto K, Uchiyama T, Kawasaki K, Mayumi T, et al. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol.* 2010;85:691-694.