



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Hemorragia, hemostasia y trombosis en cirugía

José A. Páramo

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Agentes antifibrinolíticos
Cirugía
Hemorragia y trombosis
Heparina de bajo peso molecular

La cirugía es una causa importante de hemorragia mayor, pero también de trombosis si no se administra la profilaxis antitrombótica adecuada a los pacientes, una vez estratificado su riesgo trombo/hemorrágico. Por ello, una adecuada valoración preoperatoria es esencial para minimizar las complicaciones quirúrgicas. En casos de sangrado incoercible es posible la administración de agentes farmacológicos tipo desmopresina, antifibrinolíticos sintéticos o factor VII recombinante. Para prevenir la trombosis postoperatoria, las heparinas de bajo peso molecular o el pentasacárido han demostrado una reducción significativa en la incidencia de tromboembolismo.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hemorrhage, hemostasis and thrombosis in surgery

ABSTRACT

Keywords:

Antifibrinolytics
Surgery
Hemorrhage and thrombosis
Low molecular weight heparins

Surgery is a leading cause of major hemorrhage as well as of thrombosis unless patients are administered appropriate antithrombotic prophylaxis after their thrombo-hemorrhagic risk has been stratified. Therefore, thorough preoperative evaluation is essential to minimize surgical complications. In cases of incoercible bleeding, drugs such as desmopressin, synthetic antifibrinolytics or recombinant factor VII can be administered. To prevent postoperative thrombosis, low molecular weight heparins or pentasaccharide have been shown to significantly reduce the incidence of thromboembolism.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La cirugía es una causa importante de hemorragia mayor, definida como una pérdida igual o superior al 20% del volumen sanguíneo. En particular, la cirugía cardiovascular, la resección hepática y el trasplante hepático, la cirugía ortopédica y la cirugía abdominal mayor se asocian con hemorragia severa, la cual requiere con frecuencia transfusión de sangre y hemoderivados, y condiciona un aumento de la morbimortalidad perioperatoria¹. La utilización de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, el empleo de métodos de ahorro de sangre incorporados en una política transfusional global, así como la mejor comprensión y manejo de la hemostasia, permiten una reducción del número de transfusiones innecesarias en el contexto hospitalario y fundamentalmente periquirúrgico².

Por otra parte, el tromboembolismo venoso (TEV) continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en pacientes hospitalizados sometidos a cirugía mayor a pesar de la profilaxis antitrombótica, llegando hasta un 10% en estudios necrópsicos³.

Balance entre hemostasia y trombosis en cirugía

La cirugía supone un doble reto para el sistema hemostático. Por una parte, la lesión vascular conlleva la pérdida de integridad del endotelio vascular, que en ocasiones sobrepasa los mecanismos de defensa antihemorrágicos del organismo, principalmente la hemostasia primaria, responsable de la formación del tapón hemostático plaquetario local, y el mecanismo de coagulación, encargado de la formación de un coágulo estable para prevenir la hemorragia. Por otra parte, la cirugía induce una activación del mecanismo hemostático, con la generación de grandes cantidades de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina, cuya consecuencia será la formación de un trombo oclusivo en la circulación.

Las principales causas de hemorragia intra y postoperatoria se muestran en la tabla 1.

Evaluación preoperatoria de la hemostasia

En cada paciente quirúrgico debe estratificarse su riesgo hemorrágico o trombótico durante la valoración preoperatoria, para lo cual es clave una cuidadosa historia clínica que, a menudo, revela la ingesta previa de antiplaquetarios, anticoagulantes, antibióticos o la coexistencia de procesos médicos, como patología hepática o renal, que pueden alterar la hemostasia.

El estudio básico de coagulación incluye la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y el tiempo de protrombina (TP), así como una estimación de la concentración de fibrinógeno. Sólo la prolongación de los tiempos tiene trascendencia clínica. Para evaluar las alteraciones cualitativas de las plaquetas, como trombocitopatías congénitas o adquiridas (p. ej., aspirina), se pueden emplear técnicas de agregación plaquetaria o analizadores de la función plaquetaria, como el PFA-100.

Tabla 1 – Causa de hemorragia intra y postoperatoria

Intraoperatoria
Técnica quirúrgica
Coagulación intravascular diseminada
Exceso de heparina
Hiperfibrinólisis
Postoperatorio inmediato (días 0-2)
Trombocitopenia
Alteraciones plaquetarias congénitas o adquiridas
Coagulopatías congénitas
Postoperatorio tardío (días 3-7)
Trombocitopenia
Alteraciones plaquetarias adquiridas (p. ej., aspirina o AINE)
Deficiencia de vitamina K
Fallo multiorgánico
Inhibidores circulantes de la coagulación

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Existen otros sistemas para monitorizar la coagulación a la cabecera del paciente (Hemochrom, Sonoclot, Tromboestograma, etc.), que pueden ser de utilidad en el contexto de una cirugía con alto riesgo de hemorragias (hepática, cardíaca, etc.).

Estrategias farmacológicas para la reducción del sangrado en cirugía

Se pueden distinguir agentes de uso tópico, como pegamentos de fibrina, trombina y colágeno, cuyo uso queda restringido a solventar problemas de hemostasia intraoperatoria, y agentes de uso sistémico, que pueden dividirse en dos grandes grupos: procoagulantes y antifibrinolíticos. La desmopresina (DDAVP) y el factor VII activado recombinante (rFVIIa) poseen una acción procoagulante, mientras que los análogos de lisina (ácido épsilon aminocaproico [EACA] y ácido tranexámico [AMCHA]) e inhibidor de proteasas (aprotinina) poseen una acción antifibrinolítica⁴⁻⁶.

Vasopresina. El DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que aumenta los niveles del factor VIII y del factor Von Willebrand, favoreciendo la hemostasia primaria. Su uso está especialmente indicado en pacientes quirúrgicos con hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand leve/moderada, y reduce el sangrado en pacientes urémicos y cirróticos. Sin embargo, su efecto sobre el sangrado postoperatorio es modesto, y no consigue una reducción significativa de los requerimientos transfusionales⁷.

Antifibrinolíticos sistémicos y aprotinina. El EACA y el AMCHA son antifibrinolíticos sintéticos que se unen a los lugares de lisina del plasminógeno, inhibiendo la formación de plasmina; el AMCHA es 7 veces más potente que el EACA. La aprotinina es un inhibidor de proteasas plasmáticas como tripsina, kaliceína, plasmina y elastasa; su actividad se expresa como unidades inhibidoras de kaliceína (KIU), y además de un efecto antifibrinolítico, posee acciones antiinflamatorias. En la tabla 2 se resumen las principales indicaciones de los agentes antifibrinolíticos.

Tabla 2 – Usos potenciales de los antifibrinolíticos sintéticos

Hiperfibrinólisis primaria
Cirugía urológica del tracto urinario inferior
Cirugía oral en pacientes hemofílicos
Trasplante hepático
Cirugía cardíaca electiva
Hemorragia subaracnoidea

Antifibrinolíticos sintéticos. Diversos metaanálisis han demostrado una disminución significativa del sangrado postoperatorio con ambos grupos de fármacos antifibrinolíticos, especialmente en el contexto de la cirugía cardíaca, influyendo clínicamente en la disminución de la reexploración quirúrgica, necesidad de hemoderivados y mortalidad perioperatoria⁸. Se ha demostrado, asimismo, que la administración de 10 g de AMCHA consigue una reducción del 69% de la transfusión de concentrados de hematíes en relación con placebo en cirugía cardíaca⁸.

Aprotinina: la controversia. Más de 70 estudios aleatorizados habían confirmado la eficacia de la aprotinina en la reducción de los requerimientos transfusionales de concentrado de hematíes, plaquetas y plasma en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁸. Como media, los pacientes que recibieron aprotinina necesitaron 1,6-2 unidades de hemoderivados en comparación con 10-12 unidades en los grupos con placebo. El esquema clásico de tratamiento en cirugía cardíaca es 2000.000 KIU en bolus, seguido de 500.000 KIU/h y 2000.000 KIU en el oxigenador. Sin embargo, en un estudio multicéntrico con una muestra de 4.374 pacientes, la aprotinina se asoció con un aumento del riesgo de insuficiencia renal (*odds ratio* [OR] = 2,59), así como de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (OR = 1,42)⁹. En un estudio ulterior de los mismos autores se observó un incremento de la mortalidad a los 5 años¹⁰. Por todo ello, la agencia reguladora americana, Food and Drug Administration (FDA), alertó sobre la relación existente entre la aprotinina, la disfunción renal, el infarto de miocardio y el fallo cardíaco (nota informativa del 19 de octubre de 2006). Los resultados de un estudio reciente (estudio BART) también objetivaron que el grupo tratado con aprotinina presentaba un aumento de la mortalidad (OR = 1,5)¹¹. Este dato fue determinante para que la FDA solicitara la suspensión cautelar de la aprotinina. A esta decisión se ha sumado la Agencia Española del Medicamento, que ha emitido una nota informativa sobre la suspensión cautelar del fármaco (nota informativa del 19 de noviembre de 2007). Dicha decisión es vinculante para todos los miembros de la CEE, por lo que la aprotinina sólo podría ser administrada siguiendo el procedimiento de uso compasivo.

En resumen, sobre la base de los estudios aleatorizados y metaanálisis, y la suspensión cautelar de la aprotinina en cirugía, son los antifibrinolíticos sintéticos los de elección en pacientes de alto riesgo hemorrágico en cirugía, fundamentalmente cardíaca.

Factor VII activado recombinante (rFVIIa). Otro fármaco hemostático potencialmente útil en cirugía es el rFVIIa (Novoseven®).

Tabla 3 – Indicaciones off-label de rFVIIa*

Reversión rápida de INR en pacientes anticoagulados con riesgo de hemorragia vital o intracerebral
Hemorragia incontrolada por trauma, cirugía o fallo hepático con riesgo vital
Hemorragia en cirugía cardíaca antes de la reintervención
Hemorragia incoercible de otra etiología con riesgo vital

* 70-120 µg/kg en dosis única, que es posible repetir a los 30-60 min.

Inicialmente desarrollado para tratar pacientes hemofílicos con presencia de inhibidores, ha demostrado también su utilidad fundamentalmente en situaciones que cursan con sangrado incoercible, que no responden a las medidas quirúrgicas y médicas convencionales (tabla 3). Si bien son escasos los estudios aleatorizados en pacientes quirúrgicos, se ha demostrado su eficacia profiláctica y terapéutica en la prevención del sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, hepática, prostatectomía y politraumatismos¹².

En un pequeño estudio en pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica, 36 pacientes recibieron una única dosis de rFVIIa (20 o 40 µg/kg), con lo que se redujeron un 50% las pérdidas sanguíneas y se eliminó la necesidad de transfusión, que fue requerida en el 60% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado con 182 pacientes sometidos a trasplante hepático que recibieron rFVIIa (60-120 µg/kg) no se observó una reducción en los requerimientos transfusionales globales, pero se redujo en un 8,4% la administración de concentrado de hematíes.

En un estudio en 20 pacientes sometidos a cirugía cardíaca no coronaria con circulación extracorpórea, la administración de rFVIIa (90 µg/kg) tras el *bypass* redujo la necesidad de transfusión en un 70%. En otro trabajo en 51 pacientes con hemorragia masiva tras cirugía cardíaca, también se observó un descenso significativo de las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales. En un estudio controlado en pacientes con traumatismo cerrado se observó una reducción media de 2,6 unidades de concentrado de hematíes en el grupo que recibió rFVIIa.

Finalmente, en pacientes con hemorragia masiva de diferentes etiologías, el rFVIIa consiguió reducir las pérdidas sanguíneas y los requerimientos transfusionales¹³.

Al igual que para otros factores de coagulación, el uso de rFVIIa puede asociarse con serias complicaciones trombóticas, habiéndose descrito hasta en un 7% de los casos, principalmente infarto de miocardio e ictus, por lo que su uso estaría contraindicado en pacientes con historia trombótica previa¹².

En conclusión, los datos disponibles indican que los antifibrinolíticos sintéticos y el rFVIIa son potentes agentes hemostáticos, eficaces en la profilaxis y el tratamiento de la hemorragia excesiva asociada a cirugía. Su administración será, en todo caso, individualizada considerando el riesgo trombohemorrágico del paciente².

Tabla 4 – Dosis de HBPM y fondaparinux (vía subcutánea) en la profilaxis del TEV en cirugía de alto riesgo

Fármaco	Pm medio (Da)	Profilaxis (dosis/día)
Enoxaparina	4.500	40 mg
Dalteparina	5.700	5.000 UI anti-Xa
Tinzaparina	6.500	4.500 UI anti-Xa
Bemiparina	3.600	3.500 UI anti-Xa
Nadroparina	4.300	3.750 UI anti-Xa
Fondaparinux	1.728	2,5 mg

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos

La profilaxis antitrombótica es una práctica esencial en los pacientes quirúrgicos y en los hospitalizados con factores de

riesgo de TEV. Sin profilaxis, la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) confirmada con métodos objetivos es del 10-40% entre los pacientes médicos o de cirugía general y del 40-60% después de cirugía ortopédica mayor. Una cuarta parte de estos trombos afecta a las venas profundas de las extremidades inferiores, pudiendo ocasionar un embolismo pulmonar³.

Las diversas modalidades de profilaxis incluyen medidas físicas y procedimientos farmacológicos¹⁴. Las primeras consisten en el empleo de medias elásticas de compresión gradual y/o botas de compresión neumática intermitente. Los principales fármacos son heparinas y pentasacáridos, administrados por vía subcutánea. En la actualidad, las heparinas más empleadas son las de bajo peso molecular (HBPM) (tabla 4).

La introducción de las HBPM ha supuesto un cambio trascendental en la profilaxis del TEV en el paciente quirúrgico, y en numerosos estudios aleatorizados se ha demostrado una reducción de más del 70% en la incidencia de TEV tras cirugía general, con escasas complicaciones hemorrágicas. Más recientemente se han incorporado nuevas moléculas, como el pentasacárido (fondaparinux), que también han demostrado

Tabla 5 – Estratificación del riesgo trombótico en el paciente quirúrgico

Categoría de riesgo	Características del paciente
Bajo	Cirugía menor en pacientes < 40 años sin otros factores de riesgo de TEV
Moderado	Cirugía menor en pacientes con otros factores de riesgo de TEV Cirugía en pacientes de 40-60 años sin otros factores de riesgo de TEV (se incluye cualquier cirugía > 60 min que conlleva estasis venoso)
Alto	Cirugía en pacientes > 60 años, o 40-60 años con otros factores de riesgo de TEV
Muy alto	Cirugía en pacientes > 40 años con múltiples factores de riesgo (cáncer, antecedentes TEV, trombofilia) Cirugía ortopédica: artroplastia de cadera o rodilla o fractura de cadera Traumatismo mayor Lesión de médula espinal

TEV: tromboembolismo venoso.

Tabla 6 – Guía de profilaxis en cirugía en relación con el riesgo de TEV (grados de evidencia)

Procedimiento	Riesgo	Profilaxis	Grado
Cirugía menor	Moderado	HBPM < 3.400 U/día	1A
Cirugía menor	Alto	HBPM > 3.400 U/día	1A
Cirugía general	Alto	HBPM > 3.400 U/día + CNI, o MCG	1C
Cirugía oncológica ginecológica	Moderado/Alto	HBPM > 3.400 U/día, o CNI hasta el alta, o HBPM > 3.400 U/día + CNI, o MCG	1A 1A 1C
Cirugía oncológica ginecológica en > 60 años o con historia de TEV	Muy alto	HBPM > 3.400 U/día + CNI, o MCG, continuando 2-4 sem.	1A 2C
Cirugía espinal en pacientes con cáncer	Alto	HBPM postoperatoria CNI perioperatoria CNI + MCG perioperatoria	1B 1B 2C
Cirugía oncológica mayor	Alto	HBPM perioperatoria y alta hospitalaria con HBPM	2A
Cirugía ortopédica mayor (cadera, rodilla)	Alto	CNI + HBPM o fondaparinux, continuando 4 sem.	1A

CNI: compresión neumática intermitente; HBPM: heparina de bajo peso molecular; MCG: medias elásticas de compresión gradual; TEV: tromboembolismo venoso.

su eficacia, fundamentalmente en el ámbito de la cirugía ortopédica.

Se han propuesto diversos métodos para determinar el riesgo potencial de desarrollar TEV en los pacientes quirúrgicos. Recientemente se han establecido cuatro categorías de riesgo (tabla 5) —bajo, moderado, alto y muy alto— que difieren en la incidencia de TVP proximal, oscilando entre un 0,4% en el grupo de bajo riesgo y un 20% en el de alto riesgo. En pacientes con bajo riesgo se recomienda la movilización lo más pronto posible, a criterio del cirujano, y el empleo de medias elásticas de compresión gradual desde el postoperatorio inmediato. En el riesgo moderado y alto se recomienda el empleo de HBPM iniciada antes o después de la cirugía (tabla 6). De forma general se mantendrá la profilaxis antitrombótica un mínimo de 7 días o hasta la deambulacion del paciente. Existen situaciones concretas en que la duracion de la profilaxis debe prolongarse:

Cirugía general, urológica y ginecológica en pacientes con cáncer: 4 semanas.

Cirugía de cadera: 4-6 semanas.

Cirugía de rodilla: 3-4 semanas.

Conclusiones

La hemorragia y la trombosis por alteración del mecanismo hemostático son las «dos caras de la misma moneda» en el paciente quirúrgico que pueden complicar seriamente el procedimiento. Son diversas las estrategias farmacológicas que pueden prevenir o reducir el sangrado perioperatorio, así como las alternativas de profilaxis del TEV. El conocimiento del mecanismo de acción de estos agentes y de las interacciones con el sistema hemostático permitirá establecer la estrategia con mejor perfil beneficio/riesgo en el paciente quirúrgico.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yan TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44:1453-62.
- Páramo JA, Monedero P, Hidalgo F, Hernández M. Fundamentos básicos para el empleo de hemoderivados y estrategias de ahorro de sangre en cirugía. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52:88-93.
- Páramo JA, Panizo E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52:57-61.
- Páramo JA, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
- Leal R, Alberca I, Asuero S, Bóveda JL, Carpio N, Contreas E, et al. Documento «Sevilla» de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(Supl 1):S3-20.
- Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-11.
- Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo JL, Páramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. 1994;90:921-7.
- Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007;115:2801-13.
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354:353-65.
- Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, et al; Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007;297:471-9.
- Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, et al, for the BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:2319-31.
- Mittal S, Watson HG. A critical appraisal of the use of recombinant factor VIIa in acquired bleeding conditions. *Br J Haematol*. 2006;133:355-63.
- Lecumberri R, Páramo JA, Hidalgo F, Feliu J, Iglesias R, Rocha E. Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activado recombinante. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:252-3.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(Suppl 6):S381-453.