



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CASOS CLÍNICOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL LUGAR DE ASISTENCIA (POCT)

Ed. Cont. Lab. Clin 41: 24 - 33

COAGULOPATÍA COMPLEJA EN TRASPLANTE HEPÁTICO.

José Ángel Noval Padillo.

Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Inmaculada Domínguez Pascual.

Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 58 años diagnosticado de cirrosis hepática alcohólica con MELD de 20 que se somete a trasplante ortotópico hepático de donante cadáver isogrupo. No presenta alergias medicamentosas, no diabetes mellitus ni dislipemia conocida. Presenta hipertensión arterial, en abstinencia alcohólica desde los 6 meses previos. Presenta hemorragia digestiva aguda secundaria a sangrado por varices esofágicas desde hace 7 años. En tratamiento con espirolactona, omeprazol, pentoxifilina, prednisona, propranolol y lactulosa. Se incluye en lista activa de TOH por insuficiencia hepatocelular.

ESTUDIO PRETRASPLANTE

El paciente ingresa en planta y se somete a los estudios pre-trasplante. Se hace analítica basal en el laboratorio de urgencias atendiendo a los protocolos consensuados y establecidos con el laboratorio. El hemograma presenta una hemoglobina de 13,1 g/dL y un recuento de plaquetas de $155 \cdot 10^9/L$. El estudio de coagulación presentaba como datos más significativos un INR de 2.3 y un fibrinógeno de Clauss de 1.8 mg/dL.

SOPORTE DEL LABORATORIO EN EL QUIRÓFANO

Una vez el paciente es trasladado al quirófano, se realiza la monitorización de las diferentes fases del trasplante hepático por un laboratorio móvil incorporado al quirófano, por profesionales del laboratorio que acuden al trasplante junto a los anestesiólogos y cirujanos correspondientes. Los estudios realizados en esta plataforma móvil han sido pactados y consensuados con todos los profesionales implicados en el trasplante. Se realiza una bioquímica básica en un gasómetro, incluyendo equilibrio ácido-base, hemoglobina,

iones, calcio iónico y láctico, así como un hemograma de 3 poblaciones y un Tromboelastograma (TEM).

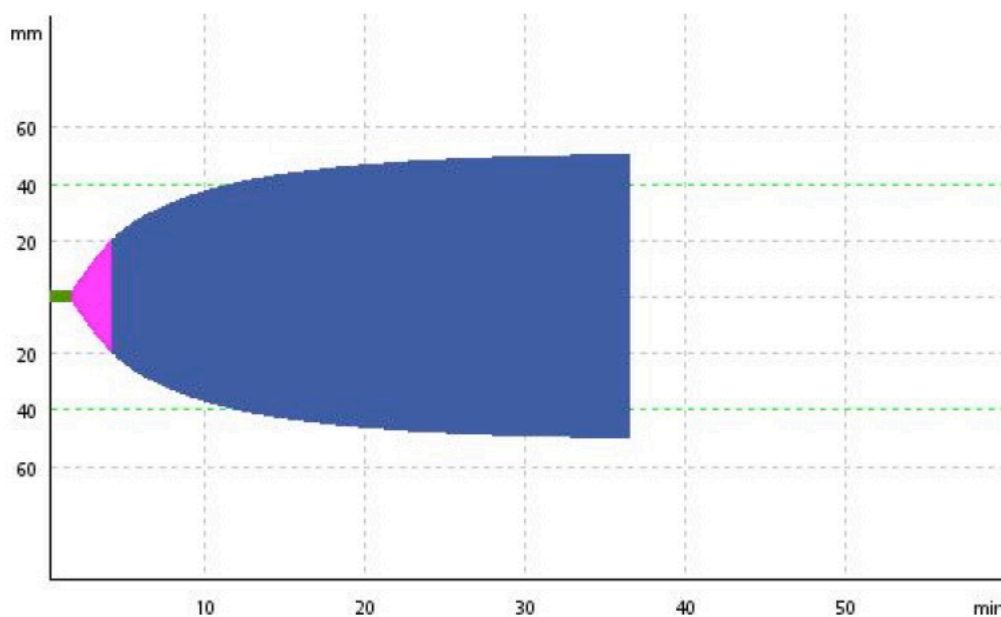
ESTUDIO BASAL

Tras monitorización y preoxigenación de 5 minutos con mascarilla facial asistida, se procede a inducción anestésica, administrándose propofol 150 mg, fentanilo 100 µg y rocuronio 100 mg. Tras canalización acceso venoso central, yugular interna derecha, se extraen 15ml para determinaciones en laboratorio móvil. El hemograma presenta una hemoglobina de 12,1 g/dL con un recuento de plaquetas de 137×10^9 /L. El recuento de hematíes es de 4.17×10^6 /µL Los datos bioquímicos más significativos son calcio de 1.23 mmol/L, pH 7.3, Na⁺ 140 mmol/L y K⁺ 4.0 mmol/L. La glucosa era de 106 mg/dL con un láctico de 1.2 mmol/L

Se realiza Tromboelastograma basal utilizando como test de screening el EXTEM. Los datos más interesantes son los siguientes:

CT: 90sg (<90); CFT:164 sg (34-159); A10: 43 mm (>40);

MCF: 53mm (>50); ML: 0% (0-15)



Los datos obtenidos son compatibles con un estudio dentro de la normalidad. Como dato más significativo, el paciente a pesar de tener un INR alterado no presenta alteración en el tiempo de coagulación correspondiente (CT).

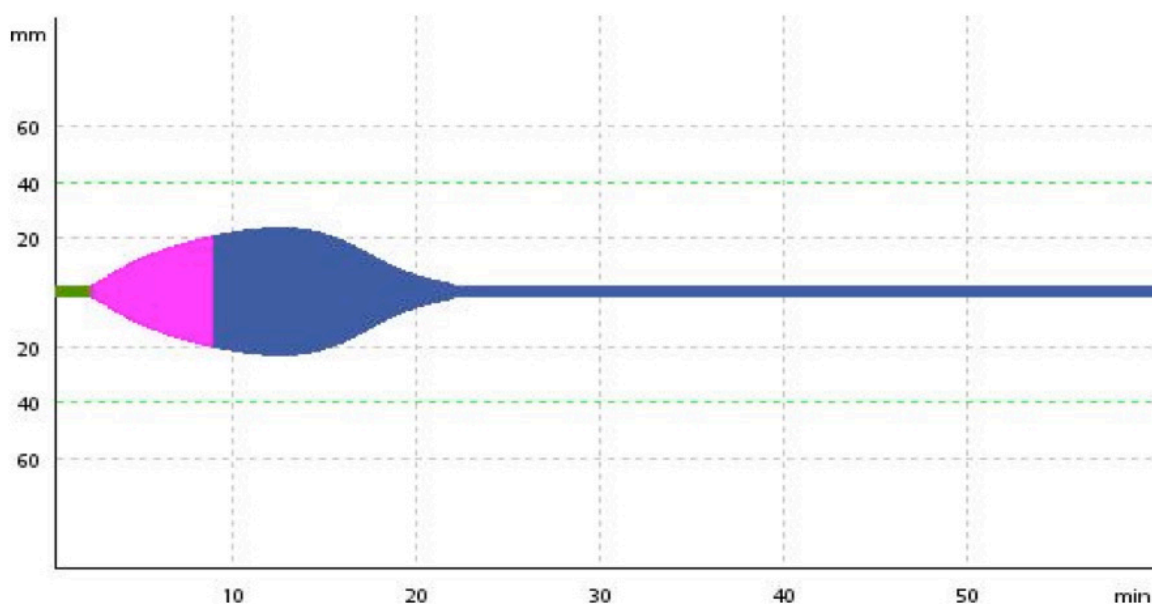
HEPATECTOMIA Y FASE ANHEPATICA

La fase de disección es larga y compleja con abundante sangrado, gran inestabilidad hemodinámica que requiere fluidoterapia intensa y aminas a dosis altas (noradrenalina 0.9 µg/kg/min, dobutamina 5 µg/kg/min y adrenalina 0.5 µg/kg/min). Se realiza nueva ex-

tracción de sangre y nuevo control por parte del laboratorio móvil. La hemoglobina baja a 9,2 g/dL, con un recuento plaquetario de $65 \cdot 10^9/L$. El calcio es de 1.27 mmol/L, con un Na^+ de 135 mmol/L, K^+ 4.5 mmol/L, glucosa 92 mg/dL y un láctico de 3.2 mmol/L. Los datos del EXTEM son los siguientes:

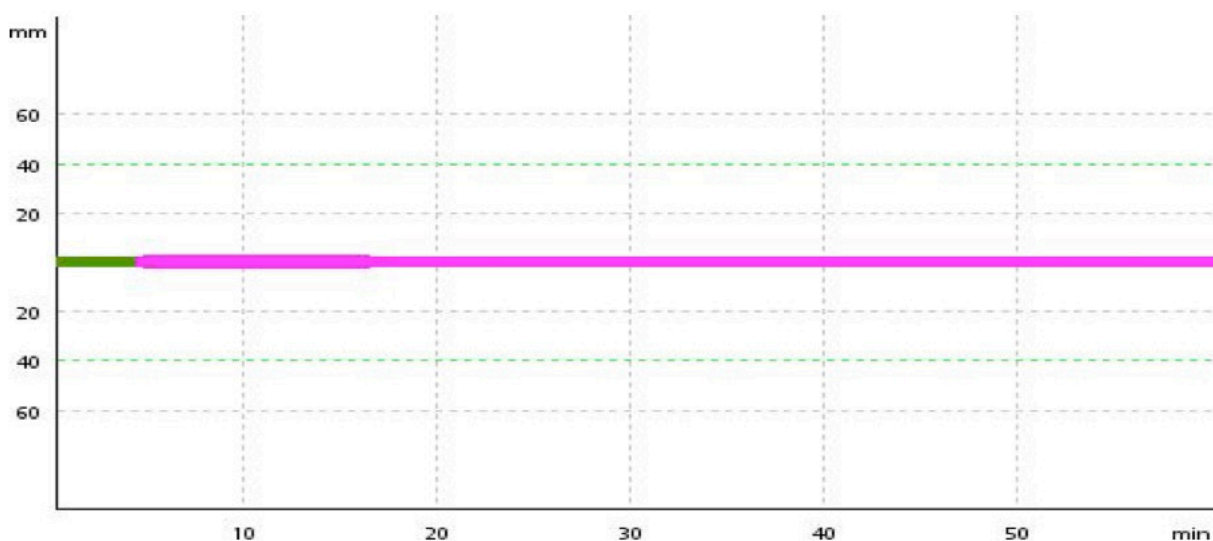
CT 125 sg (38-901); CFT: 398 sg 34-159); A10: 23mm (>40);

MCF: 23mm (>50); ML: 100% (0-15).



En este momento se realiza FIBTEM para valorar la reducción de la firmeza máxima del coágulo, obteniéndose los siguientes valores

A10: 2mm (>7); MCF: 3mm (>9)



Valorando ambas gráficas y utilizando el algoritmo de tratamiento se objetiva una coagulopatía compleja. Se observa una marcada reducción de la firmeza máxima del coágulo a expensas de plaquetas y fibrinógeno así como una marcada hiperfibrinólisis. Se informa al anestesista de la necesidad de transfundir 1 pool de plaquetas, 5g fibrinógeno, calculado según peso y anchafibrín como antifibrinolítico. Así mismo se valora transfundir 2 concentrados de hematíes.

FASE REPERFUSIÓN

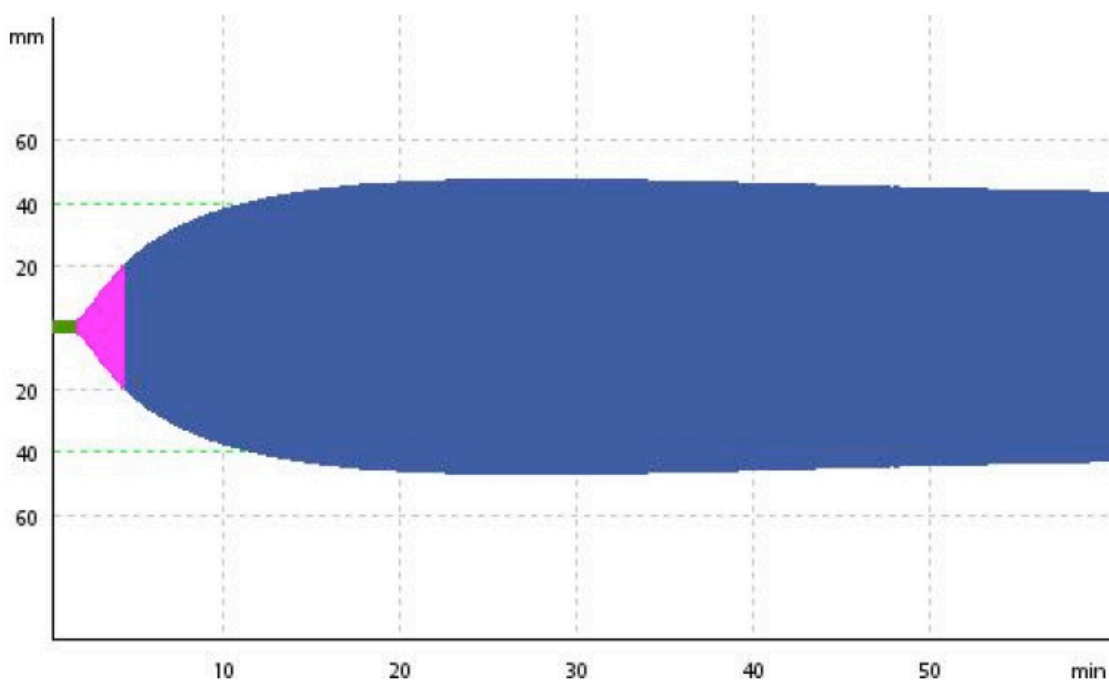
El desclampaje de la porta se realiza sin incidencias, no se presenta síndrome de reperfusión, se continúa con aminas, siendo posible su descenso. A los 20-30 minutos se realiza nuevo control por parte del laboratorio móvil para valorar respuesta a la terapia administrada durante la fase anhepática y valorar el estado previo al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

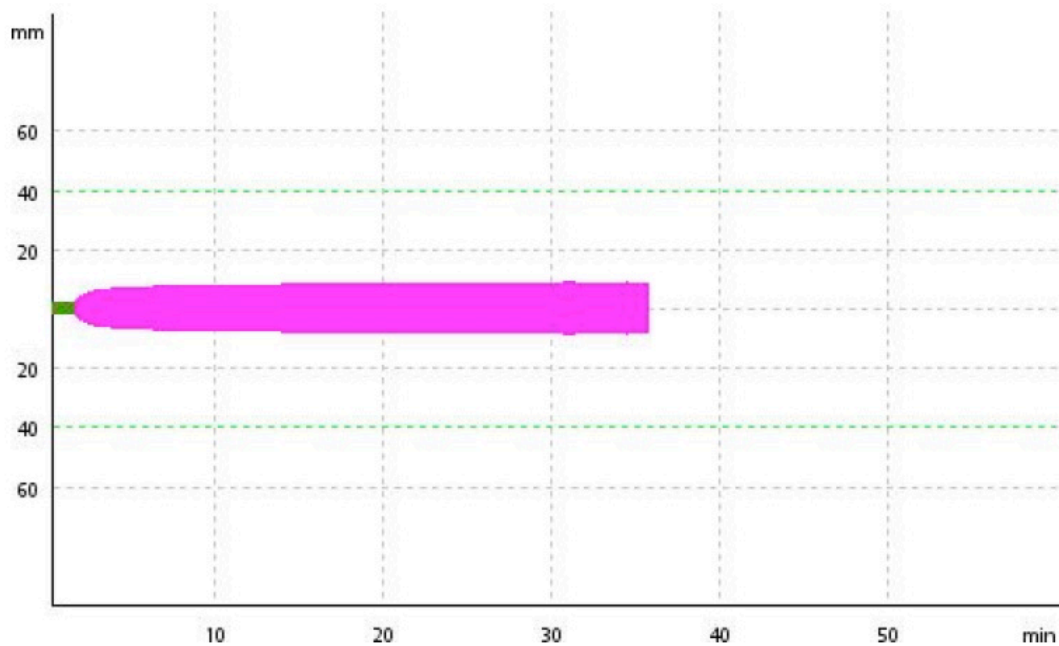
La hemoglobina se restablece a 10 mg/dL con un recuento de plaquetas de $131 \times 10^9/L$. Iones normales y láctico de 3.8 mmol/L.

Los datos del Tromboelastograma están al límite de la normalidad, y al no presentar sangrado alguno en campo quirúrgico se valora junto a anestesia y cirugía ver como evoluciona en UCI sin necesidad de nueva reposición.

CT 90sg (36-90); CFT:153sg (34-159);

A10:40mm (>40); MCF:50 (>40);





A10 FIBTEM: 8mm (>7); MCF FIBTEM: 8mm (>9).

BIBLIOGRAFIA

Alamo JM, Leon A, Mellado P et al. A intra-operating room Thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transp Proc* 2013; 45:3637-3639.

Blasi A, Beltran J, Pereira A et al. An assessment of tromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusión support in liver transplantation. *Transfusion* 2012; 52:1989-98

Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and Clinical use of viscoelastic point-of-car coagulation devices. *Anesth Analg* 2008; 106:1366-75.

Jackson GNB, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia*. 2009;64:212-5

Kang YG, Martin DJ. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-896

León-Justel, Noval-Padillo JA, Polonio F et al. Mobile Laboratory Unit: a disruptor solution for hemostasis management during major surgery. Usage in the context of face transplantation. *Clin. Chem Lab Med.*2012;50:1621-4.

León Justel A, Noval-Padillo JA, Macher HC et al. Marcadores bioquímicos de hemostasia y de coagulación en los pacientes con traumatismos. *Atención Integral al paciente traumático*, Cap. 4, Edit. Margue medical books 2013.

Raffan-Sanabria F, Amaya W, Manrique-Peñuela F. Tromboelastografía como guía de decisión para terapia transfusional. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2009; 32:67-71.

Tripodi A. Haemostasis abnormalities in chronic liver failure. In: Gines P, Kamath PS, Arroyo V, eds. *Chronic liver failure: mechanisms and management*. New York: Springer, 2010:289-303

Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-8.

COMISIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL LUGAR DE ASISTENCIA (POCT)

Paloma Oliver (*Presidenta*), Ricardo Alonso, Cristina Andrés, José Luis Bedini, M^a Pilar Bueno, Javier Lirón, M^a Jesús Lorenzo, Xavier Navarro, José Ángel Noval, Fernando Rodríguez, Catalina Sánchez.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

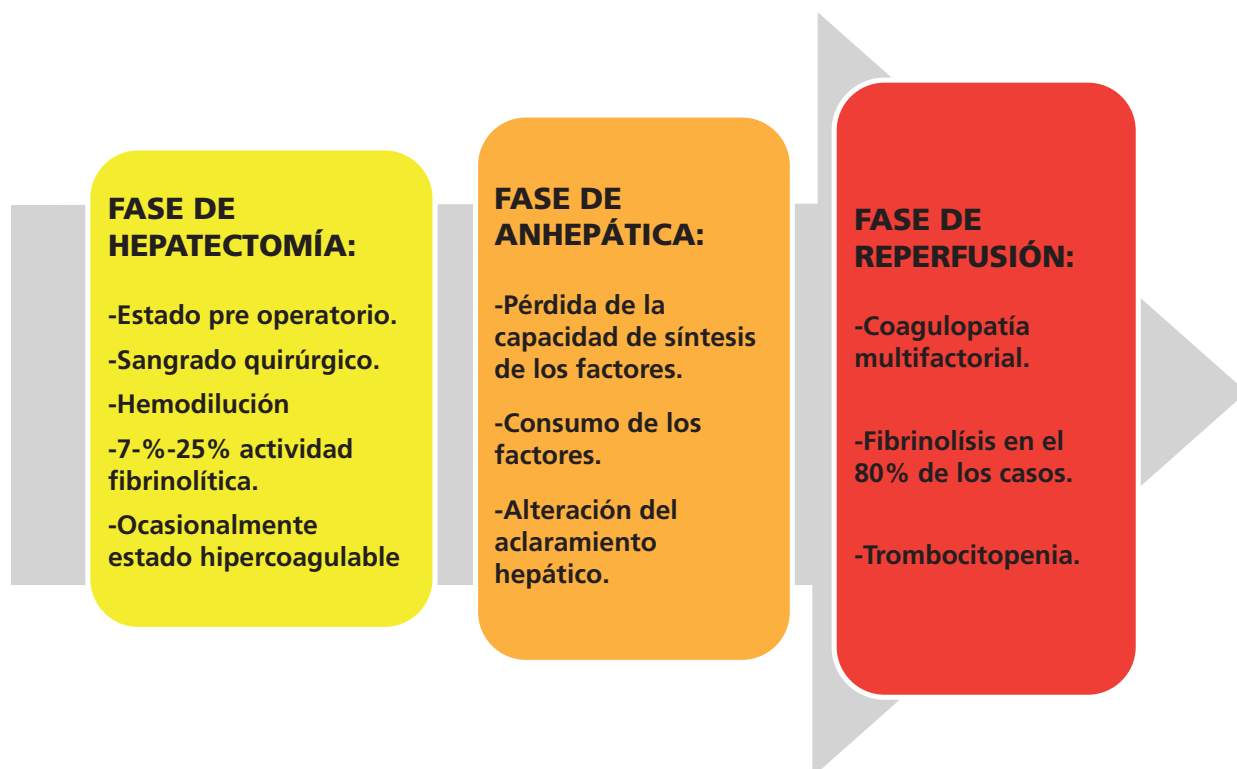
D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02921-1 – Enero 2019 (recibido para publicación Junio 2018)

RESOLUCIÓN DEL CASO

Coagulopatía en el trasplante hepático

Durante el trasplante ortotópico hepático (TOH) se producen diferentes alteraciones de la hemostasia, de manera secuencial o concomitante, y en algunas ocasiones se asocia con un sangrado masivo y necesidad de transfusiones de productos sanguíneos. La hemorragia masiva continúa siendo un factor importante que determina la morbi-mortalidad perioperatoria. En la siguiente gráfica se ponen de manifiesto los principales trastornos de hemostasia que se pueden dar en cada una de las fases del TOH. El estado preoperatorio es uno de los aspectos que más puede condicionar la posible terapia transfusional en estos pacientes.



Estudio Basal

El paciente acudía a quirófano con una analítica preoperatoria donde lo más llamativo era un INR de 2,3. Lo primero que podemos pensar es que en función de este valor este paciente presentaba alteraciones a nivel de la vía extrínseca, susceptibles de ser corregidos con transfusión de plasma fresco congelado o bien factores procoagulantes como es el complejo protombínico. Con la existencia de la plataforma POCT en quirófano incorporando la tromboelastometría, previa a cualquier actitud terapéutica se procesan las muestras para obtener una información más real del proceso de coagulación. Este paciente a pesar de llegar a quirófano con un INR de 2,3 el Tromboelastograma informaba que el tiempo de coagulación (CT) estaba dentro de la normalidad, evitando por tanto que se hubiera tenido que transfundir algún hemoderivado. La generación de trombina funciona correctamente en pacientes cirróticos a pesar de tener alterados los test de coagulación. Esto es

muy frecuente en los pacientes cirróticos, los cuales tienen balanceado las vías procoagulantes con las anticoagulantes. Esto se pone de manifiesto en la siguiente tabla donde se puede ver qué factores intervienen para equilibrar esta situación.

Tabla1: Patrones de vías procoagulantes y anticoagulantes en las diferentes fases de la hemostasia en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica		
Fase Hemostasia	Vías Procoagulantes	Vías Anticoagulantes
Hemostasia primaria (interacciones pared vascular-plaqueta)	Factor von Willebrand elevado ADAMTS 13 disminuido	Recuento plaquetario bajo
Coagulación sanguínea (generación trombina e inhibición)	Disminución de factores anticoagulantes: antitrombina y proteína C Elevación factores procoagulantes: Factor VIII	Factores de coagulación disminuidos: fibrinógeno, II,V,IX,X,XI
Fibrinolisis	Plasminógeno disminuido Elevación PAI	Elevación t-PA, disminución TAFI, Disminución inhibidor de plasmina

Existe una adaptación progresiva al déficit de factores de coagulación de la vía extrínseca así como a una plaquetopenia características de estos enfermos, ciertamente los pacientes con cirrosis raramente sangran en comparación con los que padecen otras patologías con el mismo grado de déficit de factores de la coagulación, pero por causas distintas a una hepatopatía crónica. Los test clásicos cuantitativos con los que se estudia la coagulación en base a los tiempos de formación de trombina y de protrombina en plasma, no reflejan el proceso dinámico real de la formación de trombina in vivo, especialmente del balance entre las vías procoagulantes y anticoagulantes. Estos pacientes presentan una adaptación a esta situación de precariedad y equilibrando su hemostasia con una mayor eficiencia de sus plaquetas para la formación de trombina y tienen disminuidos los niveles plasmáticos de proteína C que es el factor más importante en el proceso anticoagulante.

Papel de la tromboelastometría durante la hepatectomía y fase anhepática.

La eficacia del tromboelastograma (TEM) como guía de la terapia con hemoderivados ha sido demostrada, presentando ventajas tanto cuantitativas como cualitativas. La tromboelastometría permite detectar con precisión el defecto subyacente en la formación de coágulo, y de esta manera se ha convertido en una herramienta útil e indispensable para guiar el manejo de la coagulopatía asociada al TOH. Permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global. Es un examen que si se realiza a pie de quirófano ofrece una valiosa información del estado de coagulación, permite diagnosticar en 5-10 minutos la patología subyacente y guiar la terapia transfusional específica, indicando si se debe a fibrinógeno o plaquetas así como la fibrinolisis. En la gráfica se presentan los principales parámetros así como su interés.

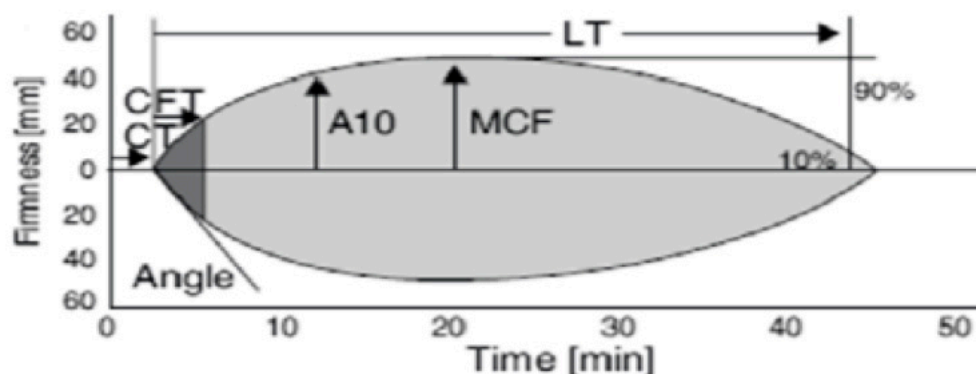


Figura 2: TEM: CT tiempo de coagulación. Es un parámetro sensible a la fase plasmática de generación de trombina, se altera en presencia de déficit de factores de coagulación o la presencia de inhibidores. Es un parámetro especialmente sensible a los déficits de factores asociados a la coagulopatía dilucional. CFT tiempo necesario para alcanzar un coágulo de firmeza de 20 mm, se relaciona con la fase inicial de la formación del coágulo. Parámetros de firmeza: A5 firmeza del coágulo a los 5 minutos, A10 firmeza del coágulo a los 10 minutos, MCF firmeza máxima del coágulo. Los parámetros de firmeza se relacionan con la dinámica de formación y estabilización del coágulo. Se alteran ante una insuficiente contribución de las plaquetas (bajos recuentos o funcionalidad disminuida) o fibrinógeno (bajas concentraciones o función alterada) o el déficit de FXIII. Parámetros de lisis: LI30 porcentaje de lisis a los 30 minutos y ML porcentaje total de lisis. Estos parámetros expresan el porcentaje de pérdida de firmeza del coágulo debido a la fibrinólisis.

Los test que podemos utilizar en la tromboelastometría son los siguientes

ExTEM®: Test Global con activación del sistema extrínseco, desde la cascada de la coagulación hasta la consolidación del coágulo

Fib-TEM®: Monitorización de la Fibrina. Se inhibe la función plaquetaria, la curva que sale es solo a expensas de fibrinógeno

Ap-TEM®: Activación extrínseca + inhibición in-Vitro de la Fibrinólisis

In-TEM®: Test Global con activación del sistema intrínseco, desde la cascada de la coagulación hasta la consolidación del coágulo

Hep-TEM®: Activación intrínseca + inactivación de la heparina por heparinasa.

En nuestro paciente durante la fase anhepática se observó una reducción de la MCF del ExTEM, se confirmó con un FIBTEM para saber si era el déficit en base a plaquetas o fibrinógeno. Cuando MCF esté por debajo de 30 mm, el déficit siempre estará asociado a ambos componentes como era en este caso. De manera general si tenemos un MCF ExTEM reducido con MCF FIBTEM normal nos indica déficit de plaquetas, mientras que si tenemos MCF FIBTEM reducido nos orientamos a déficit de Fibrinógeno.

La tromboelastometría y el sangrado.

En el estudio final tras reperusión el TEM ponía de manifiesto una discreta reducción de la MCF a expensas de fibrinógeno. Ante una MCF FIBTEM reducida podemos pensar en que en este caso habría que reponer con fibrinógeno. Como solemos decir el “sangrado es lo que manda”. Las actuaciones a realizar según los datos del TEM deben de hacerse de manera general salvo excepciones ante la presencia de sangrado. Situaciones como está es preferible ver evolución en UCI antes de actuar.

¿Qué otros parámetros hay que valorar junto al tromboelastograma en relación a una coagulopatía? Limitaciones del TEM

Ante la presencia de un tromboelastograma normal hay que tener en cuenta una serie de situaciones que pueden también contribuir a sangrado, tales como acidosis, anemia, hipocalcemia, hipotermia, ingesta de antiagregantes plaquetarios tipo aspirina o clopidogrel o posible enfermedad de Von Willebrand. De ahí la necesidad de tener en este tipo de pacientes una plataforma POCT donde podemos controlar la mayoría de estos factores. Con la TEM no damos respuesta a todos estos aspectos.