

LA FIBRINOLISIS COMO COMPLICACION QUIRURGICA

Dr. J. F. RESTUCCIA VERA *

I.—CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA FIBRINOLISIS COMO FENOMENO BIOLOGICO

La función hemostática, en su concepción más amplia, tiende a asegurar la fluidez de la sangre, como condición fisiológica indispensable, y la integridad de las paredes vasculares.

Por medio de la función hemostática, la sangre realiza su autodefensa poniendo en juego dos sistemas interdependientes aunque opuestos en sus manifestaciones: la coagulación y la fibrinólisis. Del balance armonioso de estos dos sistemas surge el equilibrio fisiológico indispensable para el cumplimiento de sus funciones vitales. Cuando ese equilibrio se altera y uno de los sistemas predomina sobre el otro, entramos en el terreno patológico que nos conduce a la hemorragia o a la trombosis (fig. 1).

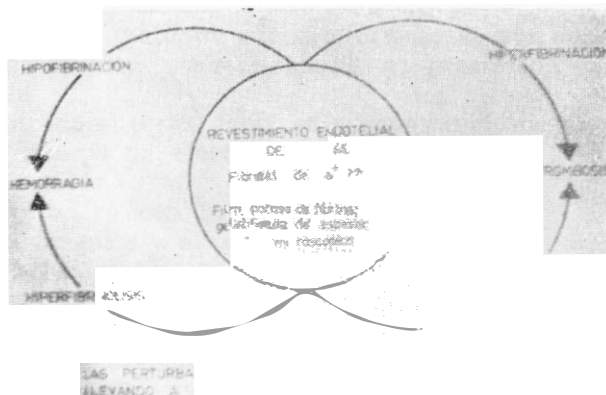


Fig. 1.— Esquema donde se muestra la participación de la fibrina en la constitución de la pared capilar. Teoría de Copley y Pallade.

* Hospital Italiano, Montevideo.

El equilibrio coagulolítico contribuye también a mantener la integridad vascular por un mecanismo que Copley y Pallade explican de esta manera: las células endoteliales (ver fig. 1) están tapizadas por un “film endotelial de fibrina” (FEEF) en continuidad anatómica, por intermedio de la “sustancia cementaria” (espacio interendotelial), con la “vaina exoendotelial”. Estos elementos, junto con la “membrana basal”, forman una unidad funcional que regula la fragilidad y permeabilidad vascular. El FEEF, formado por fibrina no gelificada, es elaborado permanentemente por la acción de las tromboplastinas tisulares y destruido también permanentemente por un proceso fibrinolítico.

El equilibrio dinámico de los dos procesos asegura la constante renovación fisiológica del FEEF; las consecuencias de sus desviaciones patológicas se muestran claramente en la figura 2.

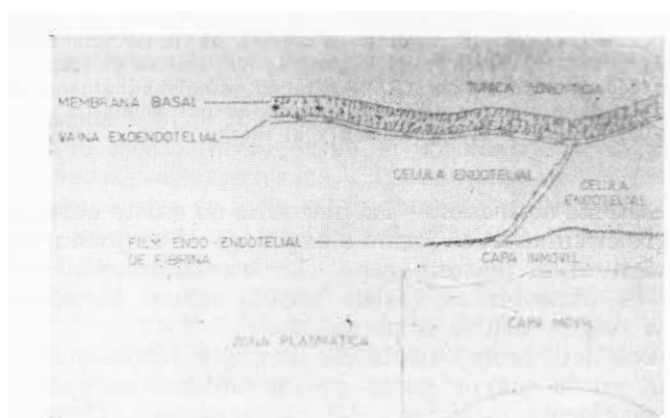


Fig. 2.—Equilibrio de la integridad endotelial según Copley. Homeostasis endotelial entre la formación y el depósito de fibrina y la fibrinólisis, que se producen en permanencia al contacto de las células endoteliales, en todos los vasos sanguíneos, durante toda la vida.

II.—ESTUDIO ANALITICO DE LA FIBRINOLISIS

La fibrinólisis es la destrucción enzimática de la fibrina y otras sustancias proteicas por la acción de una enzima proteolítica: la plasmina o fibrinolisina.

La formación de esta enzima está regulada por un sistema activador y por un sistema inhibidor (fig. 3).

Otros estímulos, como el stress, sustancias pirogenas, vasodilatadoras o simpaticomiméticas, aumentan la actividad por esta vía. De igual forma obraría la estreptoquinasa, enzima de origen bacteriano.

2) *Sistema inhibidor*.— Los fenómenos de inhibición pueden ejercerse sobre los activadores del plasminógeno (antiactivadores) o sobre la plasmina misma (antiplasminas).

A) *Antiactivadores* (fig. 3. a y b): Existen en el plasma en cantidades apreciables; controlan la iniciación de la lisis oponiéndose a la activación del plasminógeno. Son sintetizados por el hígado, y en la insuficiencia funcional (cirrosis) su producción está en déficit.

B) *Antiplasminas* (fig. 3, c : Según su origen, existen tres tipos de antiplasminas naturales: a) antiplasminas tisulares hidrosolubles que se hallan en los tejidos productores de fibrinógenos; b) antiplasminas plasmáticas que existen en cantidades apreciables en la sangre circulante, son alfa globulinas de acción inmediata sobre la plasmina; c) antiplasminas plaquetarias cuya actividad está ligada a la integridad de las plaquetas. Las plaquetas lisadas liberan un activador que compensa y aun sobrepasa el efecto inhibidor de la antiplasmina (esto acontece en las sangres conservadas para transfusiones).

En terapéutica se usan inhibidores naturales, antiplasminas, extraídos del páncreas (inhibidor de Kunitz) o de las parótidas (inhibidor de Frey).

En estado normal, existe un neto predominio del sistema inhibidor, pero un incidente patológico es susceptible de inducir a una actividad fibrinolítica, ya sea aumentando los activadores, ya reduciendo los inhibidores.

3) *Acción de la plasmina*.— La plasmina ejerce su actividad enzimática sobre diversas sustancias proteicas (fig. 3).

La destrucción del fibrinógeno y de otros factores de la coagulación, así como la producción de sustancias biológicas activas, inhibidoras de la coagulación e hipotensoras, permiten comprender la gravedad del cuadro desencadenado por la fibrinólisis aguda.

III.— MECANISMO DE LA FIBRINOLISIS PATOLOGICA

Pasemos revista a los diferentes mecanismos que conducen a esta grave complicación.

1) *Otras enzimas existentes en el organismo*, y que poseen una acción proteolítica similar a la de la plasmina, al ser

liberadas en la sangre producen cuadros clínicos semejantes. Ellas son: la tripsina, liberada en la pancreatitis o intervenciones sobre el páncreas, y la enzima prostática, liberada en el cáncer de próstata o segregada a nivel de la metástasis óseas.

2) *Liberación de activadores del plasminógeno.*— Las quinasas, liberadas por ciertos tejidos que las poseen en alta concentración (pulmón, placenta, útero, vías urinarias), pasan a la sangre adonde actúan; las lisoquinas activan los proactivadores plasmáticos, y las fibrinoquinas activan directamente el plasminógeno.

La cantidad de quinasas liberadas está en función de la cantidad de tejidos lesionados, sea por el traumatismo quirúrgico, sea por la anoxia tisular.

3) *Fibrinólisis fisiológica reaccional.*— Normalmente, cuando se forma un coágulo de fibrina, se concentran en su trama plasminógeno y activadores, lo que da origen, en el seno del coágulo, a la formación de plasmina activa, produciéndose la trombólisis fisiológica.

Cuando la formación de fibrina se produce bruscamente en un extenso territorio, hay un exagerado consumo de fibrinógeno, y el proceso fibrinolítico reaccional tiende a generalizarse. Esto sucede en cirugía cardíaca con C. E. C., cuando la neutralización de la heparina por la protamina permite a la sangre coagularse bruscamente en todos los sectores del campo operatorio a la vez.

En otras circunstancias, sustancias tromboplásticas que activan la coagulación son liberadas por tejidos (pulmón, placenta) que las poseen en alto grado y que a su vez son muy vascularizados; estas sustancias pasan a la circulación donde producen una coagulación intravascular masiva. El consumo excesivo de fibrinógeno puede conducir a una marcada hipofibrinogenemia o aun afibrinogenemia, con la consecuente incoagulabilidad sanguínea y graves hemorragias. Este síndrome de coagulación intravascular masiva puede mantenerse puro, pero en la mayoría de los casos conduce a una fibrinólisis reaccional generalizada que complica el cuadro, agravándolo.

4) *Disminución de los inhibidores fisiológicos.*— Cuando disminuye la tasa normal de los inhibidores, el equilibrio fisiológico se rompe a favor de los activadores de la plasmina.

Las plaquetas concentran y transportan importante cantidad de inhibidores. La disminución del número de plaquetas funcionalmente intactas induce a la fibrinólisis. La plaquetopenia puede preexistir o desarrollarse en el acto quirúrgico mismo (caso de la C. E. G. por acción mecánica y de la heparina).

El hígado posee una importante acción antifibrinolítica, sintetizando inhibidores plasmáticos y destruyendo los activadores del plasminógeno y la plasmina, lo que explica las fibrinólisis en las insuficiencias hepáticas y particularmente en las cirrosis.

En ciertos estados patológicos (quemados, hemopatías) también se acusa una disminución de los inhibidores. Estos hechos deben tenerse presentes al intervenir quirúrgicamente.

Analizando los mecanismos 2 y 3 vemos que hay órganos, como el pulmón, que son verdaderas bombas de tiempo, y que exigen sean tratados con sumo cuidado y delicadeza ya que, frente a agresiones traumáticas o hipóxicas pueden desencadenar los graves cuadros de coagulación masiva intravascular y/o fibrinólisis. Iguales accidentes pueden presentarse en la cirugía de exéresis pulmonar por procesos destructivos del parénquima (tuberculosis, neoplasias).

IV.— SINDROMES FIBRINOLITICOS

Cuando se desarrolla una actividad fibrinolítica patológica aparece una sintomatología clínica dependiente de las alteraciones más o menos profunda de la hemostasis, de las alteraciones tisulares y de su repercusión en el estado general.

Según la extensión con que se presenta el proceso, se dan las formas generalizadas y las formas localizadas.

En las formas generalizadas, las alteraciones de la hemostasis se manifiestan en la sangre circulante, traduciéndose por un síndrome biológico fácil de evidenciar en la sangre periférica. En las formas localizadas, la hemostasis en la sangre periférica es normal; los tests biológicos son negativos; el proceso fibrinolítico está limitado a una región determinada.

Clínicamente, las formas generalizadas revisten diversos grados de intensidad.

Fibrinólisis agudas.— El gran accidente se presenta especialmente en la fibrinólisis quirúrgica. Es el cuadro clínico de las hemorragias cataclísmicas: abundante sangrado en superficie de las zonas cruentas —zonas donde la hemostasis era normal—; aparición simultánea de anchas equimosis violáceas con contornos policíclicos; hemorragias digestivas, epistaxis y hematurias. Este cuadro culminaba rápidamente en un shock hemorrágico irreversible, hasta el advenimiento de los inhibidores enzimáticos.

Los tests biológicos corresponden a una afibrinogenemia por intensa lisis: sangre incoagulable espontáneamente o en presencia de calcio o trombina; las euglobulinas en el Von Kaulla no coagulan sino después de agregar fibrinógeno y trombina, y el coágulo formado se lisa en algunos minutos.

Esta forma de fibrinólisis sobreaguda se presenta sobre todo en cirugía cardíaca con C. E. C., en cirugía torácica, en cirugía obstétrica y en las intervenciones del “carrefour” pancreático-biliar.

Fibrinólisis subaguda.—La hemorragia es menos intensa; puede o no asociarse sintomatología cutaneomucosa; no hay incoagulabilidad total de la sangre. Puede tratarse de cuadros estables o de transición a la forma aguda. Los tests biológicos son positivos.

Fibrinólisis latente.—No presenta sintomatología clínica; sólo se manifiesta por los tests biológicos. Aparece en un alto porcentaje en el curso de las intervenciones quirúrgicas.

Las causas son múltiples: emoción o aprensión ante el acto quirúrgico, acción de la anestesia, transfusiones de sangre conservada, afecciones preexistentes como policitemias, hemopatías crónicas, insuficiencia hepática, cardiopatías cianógenas.

Es muy importante diagnosticar las fibrinólisis latentes por medio de los tests biológicos, y vigilar su evolución para decidir o no una terapéutica profiláctica.

Fibrinólisis locales.—El síndrome fibrinolítico se localiza en un territorio limitado y puede provocar una hemorragia importante, tanto más grave cuanto que el diagnóstico biológico es a veces difícil.

En la circulación general las constantes biológicas no se modifican. Tan sólo los caracteres clínicos permiten sospechar la etiología fibrinolítica: hemorragia secundaria después de un tiempo prolongado de latencia, o el retorno al sangrado de un drenaje.

La fibrinólisis localizada puede presentar una agudeza particularmente grave en el postoperatorio de cirugía torácica, al sobrevenir una profusa hemorragia que se exterioriza por los drenajes, mientras que los exámenes practicados en la sangre periférica permanecen normales. En estos casos, debe hacerse un tratamiento de prueba con inhibidores enzimáticos antes de decidirse a reintervenir.

El estudio de la sangre recogida del drenaje o directamente de la zona del proceso, permite efectuar el diagnóstico etiológico de la hemorragia.

Otro caso típico de fibrinólisis localizada, es la hemorragia de la logia prostática en la cirugía de la próstata.

V.— DIAGNOSTICO BIOLOGICO

A causa de la gravedad del cuadro y de la celeridad con que evoluciona, es indispensable realizar exámenes de laboratorio, sencillos y rápidos, que permiten decidir la conducta terapéutica en el más breve plazo.

Estos exámenes pueden ser: tiempo de lisis de euglobulinas (Von Kaulla); tiempo de trombina; tiempo de Quick; tiempo de Howell sensibilizado; dosificación de fibrinógeno. Esta lista puede modificarse o ampliarse de acuerdo a las posibilidades y preferencias de cada equipo. Como norma general, debe hacerse la extracción de sangre en primer término, y mientras se realizan los exámenes debe administrarse al paciente sangre fresca extraída en material siliconado.

Un punto delicado lo constituye el diagnóstico diferencial entre la hemorragia por coagulación masiva intravascular y la hemorragia por fibrinólisis, síndromes éstos que pueden presentarse asociados. Este diagnóstico es de importancia porque la conducta terapéutica difiere según se trate de una u otra. No existen tests rápidos de fácil interpretación; los exámenes más seguros son prolongados, lo que muchas veces resta oportunidad al diagnóstico.

VI.— TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome fibrinolítico está dirigido, en primer término, a frenar el proceso (terapéutica inhibidora), y en segundo término, a suplir los factores en déficit a causa del mismo proceso (terapéutica sustitutiva).

Terapéutica inhibidora

Comprende el uso de inhibidores de las enzimas activas del sistema fibrinolítico. Esta terapéutica puede ser preventiva o curativa.

Muchos autores sostienen que el tratamiento de la fibrinólisis debe ser preventivo en las intervenciones quirúrgicas en que su aparición es frecuente: cirugía torácica, cardíaca con C. E. C., portal y prostática. Otros sostienen que sólo cuando las pruebas biológicas revelan una tendencia fibrinolítica se impone el tratamiento, porque consideran que la terapéutica antienzimática puede favorecer la trombosis postoperatoria.

Los inhibidores enzimáticos pueden ser sintéticos o naturales.

Inhibidores sintéticos.—El ácido épsilon-amino-caproico (EACA) es un enérgico inhibidor de la primera y segunda etapa del sistema fibrinolítico, o sea de los activadores plasmáticos (lisokuinasa) y de los activadores tisulares (fibrinoquinasa) (ver fig. 3, a y b). Inhibe específicamente la estreptoquinasa y la uroquinasa. Su acción es menor sobre la tercera etapa, o sea sobre la plasmina activa.

De acuerdo a esta modalidad de acción, el EACA desempeña un papel más importante en la prevención de los accidentes fibrinolíticos que en el tratamiento de las proteólisis ya declaradas.

La acción inhibidora del EACA es tanto más eficaz cuanto mayor sea la cantidad de inhibidores naturales presentes en la sangre del paciente (asociarlo con transfusiones).

El EACA no es metabolizado por el organismo: su eliminación se efectúa por vía renal, sin que se modifique su estructura molecular. Con una buena funcionalidad renal, su concentración en la sangre decrece rápidamente y, por ende, su acción inhibidora; de aquí la necesidad de hacer una medicación sostenida.

Cuando el emuntorio renal falla, hecho frecuente, aun sin llegar al shock hemorrágico, el EACA se acumula en el medio interno; su acción inhibidora se acrecienta volviéndose permanente, y al sobrepasar el nivel útil inhibitorio puede conducir a un síndrome de hipercoagulación con microtrombosis múltiples. Es, pues, indispensable el control de la funcionalidad renal, como es norma en cirugía mayor.

En nuestro medio el EACA se comercializa con el nombre de Ipsilon, presentándose en comprimidos de 0,50 gr. cada uno y en ampollas de 10 c.c. conteniendo 2 gr. de producto.

La dosis a administrar por vía oral o intravenosa varía según se emplee como profiláctico o como terapéutico. La dosis profiláctica oscila entre 50 a 100 mgr. por kilo de peso, y la dosis terapéutica entre 300 a 350 mgr. por kilo con un promedio de 20 gr. por día en dosis fraccionadas.

Puede darse una primera dosis mayor, de carga, y continuar con dosis menores.

Para la forma inyectable se emplea la vía endovenosa, en inyecciones intravenosas lentas o en perfusiones, 2 ampollas en 250 c.c. de suero glucosado isotónico, sangre o plasma.

En cirugía cardíaca, cuando se emplea como profiláctico, debe suministrarse después de terminada la perfusión y antes de la neutralización de la heparina por la protamina.

En las fibrinólisis locales, cuando la región donde radica el proceso es accesible, son eficaces los lavados con solución de EACA en solución fisiológica o la aplicación de compresas embebidas con la misma solución.

Existen otros derivados del EACA más activos, pero que aún no se han comercializado. El ácido para-amino-metilbenzoico (PAMBA) y el ácido amino-metil-ciclohexano carboxílico (AMCHA). El AMCHA es diez a doce veces más activo que el EACA y su acción sobre la plasmina es también cinco veces mayor. Su dosis se reduce a 2 gramos en 24 horas.

Inhibidores naturales.— Son productos biológicos segregados por el páncreas (inhibidor de Kunitz) y por las parótidas (inhibidor de Frey) de los cuales se extraen. Actúan sobre la tercera etapa del sistema fibrinolítico (ver fig. 3, c) inhibiendo directamente la plasmina y, secundariamente, los activadores. Son también inhibidores de la hipercoagulación previniendo la microtrombosis múltiple, y de la liberación de quininas vasoactivas.

Los inhibidores naturales se metabolizan en el hígado desapareciendo rápidamente de la circulación.

El inhibidor de Kunitz (Iniprol) no se comercializa en nuestro medio. Disponemos del inhibidor de Frey (Trasylol).

El inhibidor de Frey (Trasylol) se dosifica en unidades inhibitorias de la calicreína (UIC); una ampolla de 5 ml. contiene 25.000 UIC. Actualmente, el Trasylol se extrae del tejido pulmonar presentándose en ampollas que contienen 100.000 UIC.

Dosis: En fibrinólisis sobreagudas, 300.000 a 400.000 UIC dosis a reiterar de acuerdo con la evolución del síndrome.

En fibrinólisis de mediana intensidad, 200.000 UIC; y 100.000 UIC una o dos horas más tarde.

En tratamiento profiláctico se emplean en el preoperatorio 50.000 a 100.000 UIC por vía intravenosa; y en el acto operatorio 100.000 a 200.000 UIC en perfusión gota a gota.

Inhibida la proteólisis, no se suspenderá totalmente el suministro del Trasylol, ya que éste sólo bloquea la acción enzimática de la plasmina, pero no la destruye. Su inactivación sólo se lleva a cabo por medio de las antiplasminas endógenas y por las que aportan las transfusiones de sangre.

La verificación de la completa neutralización de la actividad proteolítica no debe hacerse utilizando el método de Von Kaulla que elimina los inhibidores, sino la tromboelastografía.

Terapéutica sustitutiva

Se basa en la repleción del sistema circulatorio con sangre total, y en el aporte de los factores afectados por el proceso fibrinolítico (fibrinógeno, factor VIII y complejo protrombínico).

Sangre conservada: aporta hematíes, fibrinógeno (escasa cantidad) y factores estables. Carece de factores lábiles (V y VIII) y de plaquetas.

Sangre fresca recogida en material siliconado: aporta, además, cantidades convenientes de factores lábiles y de plaquetas viables.

Con el solo suministro de sangre muchas veces no se obtienen las cantidades de fibrinógeno mínimas para la coagulación (100-120 mg. %), lo que se logra con plasma liofilizado concentrado que aporta factores lábiles, fibrinógeno e inhibidores de la lisis. También puede usarse fibrinógeno (fracción I de Cohn), pero con ciertas reservas. Este producto aporta fibrinógeno y factor VIII, pero debe tenerse presente que aporta también plasminógeno en alta concentración y carece de inhibidores de la lisis, lo que constituye un inconveniente serio que restringe su uso y obliga a emplearlo bajo protección antienzimática.

Para reponer el déficit del complejo protrombínico, en otros países se utiliza concentrado de factores. Por ejemplo, en Francia, la fracción PPSB (II, IX, VII, X). En nuestro medio, como fuente de reposición del complejo protrombínico, disponemos sólo de sangre fresca.

En las hemorragias por coagulación masiva intravascular como síndrome puro o asociado a la fibrinólisis (problema de diagnóstico difícil) el tratamiento sufre variaciones.

En ambos casos, el uso del EACA está contraindicado porque se corre el riesgo de agravar el síndrome de hipercoagulación que lleva a la coagulación masiva.

De acuerdo con las investigaciones de Olson y Bromback, de la escuela de Craford, en las intervenciones quirúrgicas pulmonares es habitual encontrar una caída del cofactor heparínico que conduce a un síndrome de hipercoagulación, primer paso hacia la coagulación masiva. Esta situación se controla con el suministro de heparina. Posteriormente, demostraron que el Trasylol tiene el mismo efecto que la heparina en el control de la coagulación masiva, impidiendo la caída del fibrinógeno y de las plaquetas que se observa en esos casos.

Las hemorragias por coagulación masiva intravascular y fibrinólisis deben tratarse con Trasylol que controla simultáneamente ambos procesos.

La escuela del Prof. Reusi, de Buenos Aires, en el tratamiento de los síndromes fibrinolíticos prescinde del Trasylol, utilizando exclusivamente EACA en dosis altas. Cuando se asocia un síndrome de hipercoagulación con coagulación masiva a un síndrome fibrinolítico, hacen el tratamiento con heparina y EACA simultáneamente.

VII.—PROFILAXIS

Controlar los accidentes fibrinolíticos es a veces difícil, y el costo de la medicación es sumamente elevado. Se justifica, pues, tomar todas las medidas posibles para prevenir esta temible complicación, y diagnosticar el proceso en su comienzo, lo que hace factible tratarlo con éxito y a un costo reducido.

Las medidas profilácticas comprenden:

Exámenes preoperatorios.— A los análisis de rutina debe agregarse un estudio de la funcionalidad hepática y de la crisis sanguínea, lo más completo posible. Un simple tiempo de coagulación y sangría no es suficiente.

Estos exámenes deben hacerse sistemáticamente en todo preoperatorio de cirugía mayor, y con más razón si el enfermo o sus familiares presentan un pasado hemorrágico.

Deben investigarse todas las afecciones que predisponen a un incremento del sistema fibrinolítico y hacer una valoración del status hemostático del paciente, lo que permitirá prescribir un tratamiento preoperatorio y prever eventualmente las precauciones a tomar durante el acto quirúrgico.

Controles biológicos peroperatorios.— En intervenciones prolongadas que comportan traumatismo quirúrgico importante, es deseable disponer dentro del block operatorio de un laboratorio habilitado para efectuar controles periódicos de la evolución hemostática del operado, máxime si se han revelado anomalías en el estudio previo.

Es también de gran utilidad evaluar el estado del equilibrio ácido-básico y de los gases en la sangre, lo que facilita al anestesista la conducción del paciente dentro de una homeostasis biológica correcta. Es conocida la influencia nefasta de una acidosis metabólica y de una hipoxia tisular en la evolución de la proteólisis.

Controles postoperatorios.— La fibrinólisis generalizada o localizada puede iniciarse o reaparecer dentro de las 36 horas del postoperatorio. Por tanto, los controles deben continuarse en recuperación.

En los medios quirúrgicos evolucionados se han erradicado casi totalmente los accidentes fibrinolíticos, gracias al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas que evitan traumatismos y dilaciones perjudiciales, gracias a una anestesia perfectamente conducida y gracias a una vigilancia biológica que hace posible prescribir el tratamiento más específico en el momento más oportuno.