

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Asociación entre el nivel de fibrinógeno y severidad en la hemorragia posparto



Victoria García Velásquez^{a,*}, Marco González Agudelo^b, Arturo Cardona Ospina^c
y Ricardo Ardila Castellanos^d

^a Especialista en Ginecología y Obstetricia, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Especialista UCI de la mujer, Clínica del Prado, Medellín, Colombia

^b Especialista en Medicina Interna, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Magister Epidemiología, Coordinador UCI de la mujer, Clínica del Prado, Medellín, Colombia

^c Especialista en Ginecología y Obstetricia, Medicina Fetal, Coordinador Unidad Materno-Fetal, Clínica del Prado, Medellín, Colombia

^d Especialista en Medicina Interna, Neumología, Epidemiología, Fellow Medicina Crítica y Cuidado Intensivo UNAB, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2014

Aceptado el 25 de diciembre de 2014

On-line el 6 de marzo de 2015

Palabras clave:

Hemorragia Posparto
Productos de Degradación de la
fibrina-fibrinógeno
Transfusión Sanguínea
Coagulación Sanguínea
Mortalidad Materna

R E S U M E N

Objetivo: Determinar si el nivel de fibrinógeno al inicio de la hemorragia posparto se asocia con la severidad del sangrado y con mayor número de complicaciones; además, definir los puntos de corte que se relacionan con el desenlace.

Materiales y métodos: Análisis secundario de un estudio de cohortes realizado en 79 madres que ingresaron con diagnóstico de hemorragia posparto, definido como todo sangrado mayor de 1.000 ml, a la Unidad de Cuidados Intensivos entre el 1 de febrero de 2012 al 31 de enero de 2013. Los niveles de fibrinógeno se realizaron al inicio de la hemorragia posparto. Se comparó el valor de fibrinógeno entre las pacientes que presentaron hemorragia obstétrica severa contra las hemorragias obstétricas leve-moderada, y de esta forma se correlaciona el valor del fibrinógeno con la severidad de la hemorragia y las complicaciones presentadas en las pacientes.

Resultados: El 24,1% de las pacientes presentaron hemorragia posparto severa y se compararon contra el 75,9% de las pacientes clasificadas como leve y moderada. Se presentaron 12 complicaciones (15,2%), de las que 9 fueron injuria renal aguda, 2 coagulación intravascular diseminada y muerte en un paciente, todas en pacientes con hemorragia obstétrica severa. En cuanto al nivel inicial de fibrinógeno, el AUC-ROC para el valor de fibrinógeno y su relación con severidad fue de 0,71, con un punto de corte <200 mg/dl para predecir severidad (valor predictivo positivo 100%).

Conclusión: El nivel de fibrinógeno inicial en hemorragia obstétrica posparto es un predictor de severidad que ayuda a alertar el tratamiento en estas pacientes.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica del Prado, Carrera 50A #64-42, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: victoriagarcia1982@hotmail.com (V. García Velásquez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.01.002>

0120-3347/© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Association between fibrinogen levels and the severity of postpartum haemorrhage

A B S T R A C T

Keywords:

Postpartum Hemorrhage
Fibrin Fibrinogen Degradation
Products
Blood Transfusion
Blood Coagulation
Maternal Mortality

Objective: To determine if the level of fibrinogen at the onset of postpartum haemorrhage is associated with bleeding severity and a higher number of complications; to determine outcome-related cut-off points.

Materials and methods: Secondary analysis of a cohort study conducted with 79 mothers admitted to the Intensive Care Unit between February 1st, 2012 and January 31st, 2013, with a diagnosis of postpartum haemorrhage, defined as all cases of blood loss greater than 1000 mL. Fibrinogen levels were measured at the onset of the postpartum haemorrhage. Fibrinogen values were compared between patients with severe obstetric bleeding and those with mild-to-moderate bleeding, in order to establish the correlation with severity of blood loss and complications.

Results: Overall, 24.1% of the patients showed severe postpartum haemorrhage compared to 75.9% of the patients classified as having mild-to-moderate haemorrhage. There were 12 complications (15.2%), including 9 cases of acute renal injury, 2 cases of disseminated intravascular coagulation, and one death, all of them only in patients with severe obstetric haemorrhage. Regarding the initial fibrinogen value, the AUC-ROC for fibrinogen levels and their relationship with the severity was 0.71, with a cut-off point of <200 mg/dL to predict severity (100% positive predictive value).

Conclusion: The initial fibrinogen level in obstetric postpartum haemorrhage is a predictor of severity that helps in alerting to the need for treatment in these patients.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A nivel mundial, tanto para los países desarrollados como para aquellos en vía de desarrollo, la hemorragia obstétrica continúa siendo una causa importante de mortalidad¹. Entre esta, la hemorragia posparto (HPP) es la principal causa, en donde la atonía uterina ocupa el 70% y se mantiene como principal desencadenante de HPP masiva y complicación por coagulopatía².

Dentro de la evaluación de la HPP contamos con variables clínicas, hemodinámicas y de laboratorio para clasificar la severidad del sangrado³ y valorar aquellas pacientes que se benefician de transfusiones masivas tempranas⁴, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos y aquellas en riesgo de presentar las complicaciones derivadas del shock hemorrágico severo. La causa más importante de mortalidad materna debida a la HPP secundaria a atonía uterina se debe a terapias transfusionales inadecuadas y reemplazos de volumen intravascular insuficiente⁵, así como inadecuado control de la hemorragia, en pacientes que se aprecian clínicamente «estables», lo cual hace de vital importancia el reconocimiento temprano de las pacientes que puedan progresar a disfunción orgánica y aumento del riesgo vital.

La actividad procoagulante aumenta el doble al final del embarazo; por lo cual, cuando ocurre HPP, el tiempo de trombina y el tiempo parcial de tromboplastina podrán resultar normal, enmascarando pacientes con evolución hacia coagulopatía de forma temprana. Cuando el valor del fibrinógeno cae a un valor <100 mg/dl se ha relacionado con una pérdida

de 1,4 volemias, lo que asocia el valor del fibrinógeno con la severidad de la HPP⁶.

El objetivo de este estudio fue determinar si el nivel de fibrinógeno al inicio de la HPP se asocia con la probabilidad de complicaciones maternas, y definir los puntos de corte que se relacionan con el desenlace.

Materiales y métodos

Análisis secundario de un estudio de cohortes⁷ en madres que se recogieron de forma prospectiva en una Unidad de Cuidado Intensivos obstétricos, que ingresaban con diagnóstico de HPP, entre el 1 de febrero de 2012 y el 31 de enero de 2013. Con base en los registros de esta cohorte de pacientes, se evaluó el valor de fibrinógeno al ingreso, correlacionando el resultado con la presencia o no de complicaciones secundarias a la hemorragia, al alta de la unidad. La HPP se definió como todo sangrado mayor de 1000 ml secundario a parto vaginal o cesárea, estimado por el obstetra tratante al momento de la hemorragia.

La severidad de la hemorragia se definió con base en el peor parámetro clínico de la clasificación del shock hemorrágico (tabla 1) o un sangrado inicial estimado mayor de 2000 ml. Se excluyeron las madres que presentaban enfermedades asociadas como sepsis, enfermedad hepática previa, cetoacidosis y enfermedad cardíaca, ya que este estudio es un análisis secundario de un estudio donde se evaluó el ácido láctico como marcador pronóstico en hemorragia obstétrica, y las anteriores condiciones patológicas pueden elevar los valores de ácido

Tabla 1 – Clasificación de severidad del shock

Pérdida de volumen	Sensorio	Perfusión	Pulso	Presión arterial sistólica (mmHg)	Grado del choque	Cristaloides a infundir en 1.ª hora
10-15% 500 - 1000 cc	Normal	Normal	60-90	> 90	Compensado	
15-25% 1000 - 1500 cc	Normal y/o agitada	Palidez. Frialdad	91-100	80-90	Leve	3000 - 4500 cc
26-35% 1500 - 2000 cc	Agitada	Palidez. Frialdad. Sudoración	101-120	70-79	Moderado	4000 - 6000 cc
> 35% > 2000 cc	Letárgica o inconsciente	Llenado capilar > 3 s	> 120	< 70	Severo	> 6000 cc

Fuente: modificado Baskett³.

lático; igualmente, estas patologías se relacionan con alteración de los parámetros de coagulación que pueden alterar el valor del fibrinógeno, no relacionado con la severidad de la HPP, por lo cual también fueron excluidas.

Se realizó medición del valor de fibrinógeno una vez, al inicio de la HPP, de acuerdo con el protocolo de la unidad para el manejo de estas pacientes, luego se comparó el valor inicial de fibrinógeno con el estándar de oro, que en este caso fue el seguimiento clínico de la paciente al alta, y la presencia o no de complicaciones definidas como injuria renal aguda⁸, coagulación intravascular diseminada⁹, muerte, necesidad de reintervención para histerectomía y síndrome de dificultad respiratoria del adulto¹⁰. El resultado final fue la presencia o no de complicaciones, no el grado de severidad de la hemorragia, la cual se clasificó de la forma clínica usual descrita anteriormente.

Para determinar la exactitud diagnóstica del fibrinógeno en relación con la presencia de complicaciones al alta de las pacientes de la unidad, se realizó curva ROC; el área bajo la curva fue estimada para evaluar la precisión del nivel de fibrinógeno para valorar la probabilidad de complicaciones en HPP, determinando el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad. Un valor de $p < 0,05$ fue definido como significativo. Para el manejo estadístico se utilizó el programa SPSS versión 17.

Teniendo en cuenta que la información recolectada se realizó con base en registros y no se efectuó ninguna intervención o modificación de las variables de las pacientes, el presente estudio se considera una investigación sin riesgo¹¹. En toda la realización del estudio se siguieron los principios éticos para investigación en seres humanos, promulgados por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki¹²,

y recibió la autorización del comité de investigación y ética de la institución para la recolección de datos y realización del estudio.

Resultados

Se recolectaron 79 pacientes con hemorragia obstétrica posparto en la cohorte inicial, con un promedio de edad de 24,6 años; 19 pacientes (24,1%) presentaron HPP severa comparado con 60 pacientes (75,9%) que presentaron HPP moderada y leve. Todas las historias clínicas de las pacientes contenían el valor inicial de fibrinógeno, por lo cual ingresaron en el análisis.

Las características demográficas se describen en la tabla 2. No se encontraron diferencias significativas entre la edad, el número de embarazos previos de las pacientes o la vía del parto, con respecto a la severidad de la hemorragia (tabla 2).

Dentro de las causas de la HPP, la mayoría fue por atonía uterina (62%), seguido por desgarro cervical o vaginal (13,9%), abruptio de placenta, rotura uterina, acretismo y retención de placenta (5,1% cada una), placenta previa (2,5%) e inversión uterina (1,3%) (fig. 1). No se encontró relación entre la causa de la hemorragia y la severidad de la misma.

La principal comorbilidad presentada por las pacientes fue el trastorno hipertensivo asociado al embarazo en 21 pacientes (26,6%), sin encontrar relación con la severidad de la hemorragia entre las pacientes con esta comorbilidad. Se presentaron 12 pacientes (15,2%) con complicaciones, de las cuales 9 (11,4%) fueron injuria renal aguda (todas AKIN I),

Tabla 2 – Características demográficas

Variable	Choque leve	Choque moderado	Choque severo
Edad	23,2 (IC 95%: 20,7-25,7)	25,8 (IC 95%: 23,07-28,6)	25,1 (IC 95%: 20,9-29,3)
Tipo de parto			
PVE	18 (58%)	15 (48,4%)	10 (58,8%)
PVI	3 (9,7%)	3 (9,7%)	0
Cesárea	10 (32,3%)	13 (41,9%)	7 (41,2%)
Número de embarazos previos	1,52 (IC 95%: 1,18-1,86)	1,94 (IC 95%: 1,36-2,51)	2,35 (IC 95%: 1,33-3,38)
Transfusión	4 (12,9%)	11 (35,5%)	15 (88,2%)

PVE: Parto Vértice Espontáneo; PVI: Parto Vértice Instrumentado.
Fuente: autores.

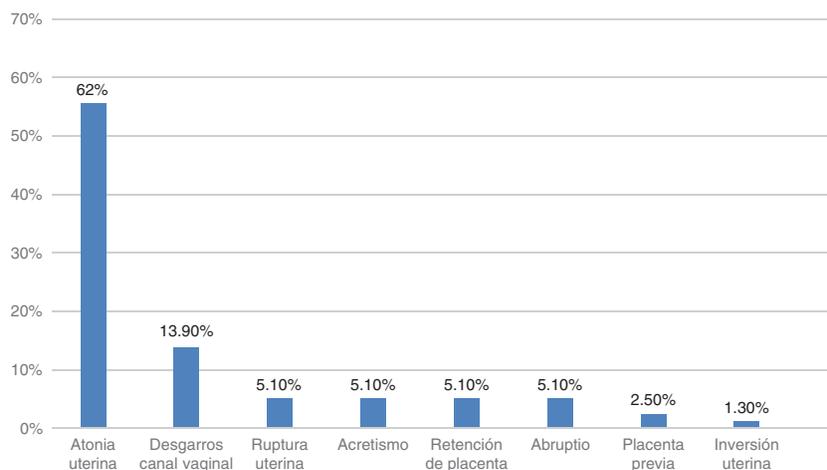


Figura 1 – Causas de hemorragia posparto.

Fuente: autores.

coagulación intravascular diseminada en 2 (2,5%) y muerte en una paciente (1,3%).

El tratamiento de la reanimación fue similar en todas las pacientes, de acuerdo a metas hemodinámicas y parámetros de perfusión. El uso de transfusión de hemoderivados quedó a criterio del médico a cargo de la unidad, con un total de 30 pacientes (38%) transfundidas, de las cuales 4 fueron clasificadas como leve (12,9%), 11 como moderada (35,5%) y 15 como severa (88,2%). Algunas pacientes requirieron procedimientos adicionales al manejo farmacológico para el control de la hemorragia (25,4%), entre los que encontramos colocación de balón de Bakri a 7 (8,9%), uso de sutura B-Lynch en 10 (12,7%) e histerectomía en 3 pacientes (3,8%).

Todas las pacientes con un nivel de fibrinógeno igual o menor a 200 mg/dl presentaron hemorragia severa, 12 de las cuales presentaron complicaciones (12/19, 63%), correspondiente al 100% del total de pacientes que presentaron complicaciones. Sin embargo, el 20,5% de las pacientes con un nivel de fibrinógeno mayor a 200 mg/dl también fueron clasificadas como severas, pero ninguna de estas presentó complicaciones secundarias a la hemorragia. El AUC-ROC para el nivel de fibrinógeno y su relación con complicaciones fue de 0,71, con un punto de corte ≤ 200 mg/dl para predecir complicaciones (VPP 100%) y un punto de corte ≥ 515 mg/dl para predecir ausencia de complicaciones secundarias a HPP (sensibilidad 71%, especificidad 65%) (fig. 2).

Discusión

La actividad procoagulante aumenta el doble al final del embarazo. Estas modificaciones responden a la necesidad de ofrecer una rápida y efectiva hemostasia en el momento del desprendimiento placentario para evitar la hemorragia exanguinante, donde los principales cambios observados son el aumento de la concentración plasmática de fibrinógeno, de factor VIII y de factor de Von Willebrand¹³.

En la HPP severa que requiere de la infusión de grandes cantidades de volumen intravascular se presenta frecuentemente coagulopatía dilucional, observándose prolongación

del PTT y del PT y caída del nivel de fibrinógeno y recuento plaquetario, la mayoría de estos cambios de manera tardía. Además de esto, se presenta un consumo adicional de los factores de coagulación para generar trombos en los sitios de lesión vascular; los niveles plasmáticos disminuirán por debajo del umbral hemostático, incluyendo el fibrinógeno¹⁴.

En nuestro estudio, cuando el valor del fibrinógeno inicial disminuye por debajo de 200 mg/dl se correlaciona con la severidad de la HPP y la presencia de complicaciones, como lo describen Cortet et al.¹⁵, en donde el nivel del fibrinógeno fue un factor independiente para la severidad de la HPP, con un OR = 1,90 (IC 95%: 1,16-3,09) para un valor de fibrinógeno entre 200-300 mg/dl y con una mejor correlación cuando el fibrinógeno estaba por debajo de 200 mg/dl (OR = 11,99; IC 95%: 2,56-56,06).

En esa misma dirección, Charbit et al.¹⁶ demuestran en su trabajo que el valor de fibrinógeno < 200 mg/dl tiene un VPP 100% para HPP severa. Encontramos que este punto de corte en obstetricia, al igual que en los estudios nombrados anteriormente, es similar al punto de corte recomendado en la paciente no embarazada en reanimación de trauma,

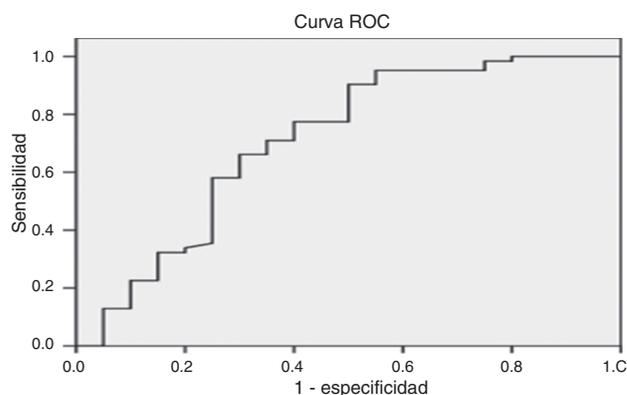


Figura 2 – Curva ROC nivel de fibrinógeno y severidad de la hemorragia posparto.

Fuente: autores.

donde la asociación con severidad se aprecia en pacientes con valores de fibrinógeno por debajo de 150-200 mg/dl¹⁷.

El uso del fibrinógeno como predictor de HPP severa es una herramienta referente en la identificación y clasificación de severidad en este grupo de pacientes, dada la dificultad que se presenta para el intensivista que no presencia el inicio de la HPP y muchas veces puede subestimar la severidad del sangrado y, con esto, llevar a reanimaciones subóptimas, pues las variables fisiológicas se alteran de forma tardía en este grupo etario, teniendo en cuenta que son pacientes por lo demás sanas y con buena reserva cardiopulmonar.

Adicionalmente, la presencia de un valor de fibrinógeno <200 mg/dl al inicio de la HPP en la paciente con shock hipovolémico secundario a HPP severa va a facilitar realizar una terapia de resucitación intravascular adecuada con otros hemoderivados aparte de los glóbulos rojos, tal como plasma fresco congelado, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno, como lo recomienda actualmente el uso de protocolos de transfusión masiva¹⁸⁻²⁰.

El estudio presenta algunas limitaciones, dentro de las que encontramos la valoración subjetiva de la hemorragia inicial por parte del obstetra tratante, hecho relevante desde el punto de vista de la clasificación inicial, pero recurrente en la gran mayoría de estudios de pacientes con hemorragia masiva sean o no obstétricas. Pese a lo anterior, esta subjetividad es lo que encontramos en la práctica cotidiana en la sala de partos y en las unidades de cuidado intensivo, lo que hace que nuestro estudio sea un reflejo del día a día de las maternas en nuestras unidades, y resalta la importancia de una medición objetiva que pueda orientar al médico acerca de la verdadera severidad de la hemorragia, como lo es en este caso el valor del fibrinógeno al momento de inicio de la HPP.

Conclusión

El nivel de fibrinógeno al momento de inicio de la hemorragia puede ser usado para guiar el tratamiento y la reanimación en pacientes con HPP. Un punto de corte de fibrinógeno <200 mg/dl debe alertar al médico sobre el alto riesgo de hemorragia severa y complicaciones, a pesar de la estabilidad en los parámetros fisiológicos y constantes vitales, y puede ser una indicación para terapia transfusional agresiva que incluya restitución de factores de coagulación, incluyendo el fibrinógeno. Para las pacientes con valores de fibrinógeno >200 mg/dl se debe continuar usando variables clínicas y fisiológicas para la clasificación de severidad, y el uso de otros parámetros paraclínicos de perfusión tisular que permitan discriminar tempranamente las pacientes que se van a complicar de las que no.

Financiamiento

Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores reportan no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, van Look PF. WHO analysis of cases of maternal death: A systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066-74.
- James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: When uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol*. 2012;87:S16-22.
- Baskett PJ. ABC of major trauma. Management of hypovolaemic shock. *BMJ*. 1990;300:1453-7.
- Gutierrez MC, Goodnough LT, Druzin M, Butwick AJ. Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: A retrospective study. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:230-5.
- Montufar-Rueda C, Rodriguez L, Jarquin JD, Barboza A, Bustillo MC, Marin F, et al. Severe postpartum hemorrhage from uterine atony: A multicentric study. *Journal of Pregnancy*. 2013;ID525914. Epub 2013 Dec 2.
- Hippala S, Myllyla G, Vahtera E. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360-5.
- García-Velásquez V, Rodas-Acosta D, González-Agudelo M, Ardila-Castellanos R. Ácido láctico como marcador pronóstico en hemorragia obstétrica posparto. *Med Intensiv*. 2014;38:524-6.
- NICE clinical guideline 169. Acute Kidney Injury. Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy [consultado 23 Ago 2013]. Disponible en: www.guidance.nice.org.uk/cg169
- Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2013;8:23-32.
- ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
- Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud en Reglamentación en Ciencia y Tecnología (1998). Ministerio de Salud, Dirección de desarrollo científico y tecnológico, Republica de Colombia, Bogotá, D.C.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki 2008 [consultado 2 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>
- Matsouka C. Haemostatic changes during pregnancy. *Haematol*. 2005;8 Suppl1:S68-71.
- Hardy J, Moerloose P, Samana M. Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth*. 2004;51:293-310.

15. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: Secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108:984-9.
16. Charbit B, Mandelbrot L, Samain S, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5:266-73.
17. Spahn D, Cerny V, Coats T, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care.* 2013;17:R76.
18. Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: Predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:3-5.
19. Buterlow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: Management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion.* 2007;47:1564-72.
20. González VH. Transfusión en trauma. *Rev Colomb Anestesiología.* 2012;40:287-92.