



ARTÍCULO CIENTÍFICO

## Estudio aleatorizado y doble ciego de profilaxis con fibrinógeno para reducir el sangrado en cirugía cardíaca

Mostafa Sadeghi<sup>a</sup>, Reza Atefyekta<sup>a</sup>, Omid Azimaraghi<sup>a</sup>,  
Seyed Mojtaba Marashi<sup>a</sup>, Yasaman Aghajani<sup>a</sup>, Fatemeh Ghadimi<sup>a</sup>,  
Donat R. Spahn<sup>b</sup> y Ali Movafegh<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán

<sup>b</sup> Management University and University Hospital Zurich, Zurich, Suiza

Recibido el 22 de julio de 2013; aceptado el 30 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 6 de junio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Transfusión de  
sangre;  
Sangrado;  
Cirugía cardíaca;  
Circulación  
extracorpórea;  
Hemostasia

### Resumen

**Justificación y objetivos:** la hemorragia en el período postoperatorio es de gran importancia clínica y puede contribuir al aumento de la morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía de revascularización del miocardio. En este estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, evaluamos el efecto de la administración profiláctica del concentrado de fibrinógeno sobre el sangrado después de la cirugía de revascularización del miocardio.

**Métodos:** en total, 60 pacientes sometidos a cirugía de revascularización del miocardio fueron aleatoriamente divididos en 2 grupos. Los pacientes del grupo fibrinógeno recibieron 1 g de concentrado de fibrinógeno 30 min antes de la operación, mientras que los del grupo control recibieron placebo. Los volúmenes de sangrado en el postoperatorio, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, INR, hemoglobina y hemoderivados transfundidos en ambos grupos fueron registrados. En todo los pacientes se usó un protocolo de conducta riguroso para la transfusión de hematías.

**Resultados:** no hubo diferencias significativas entre las infusiones de concentrados de hematías en los grupos estudiados ( $1 \pm 1,4$  en el grupo fibrinógeno y  $1,3 \pm 1,1$  en el grupo control). El grupo fibrinógeno presentó menos sangrado en el postoperatorio ( $477 \pm 143$  versus  $703 \pm 179$ ,  $p = 0,0001$ ). Quince pacientes del grupo fibrinógeno y 21 del grupo control necesitaron infusión de concentrado de hematías en el postoperatorio ( $p = 0,094$ ). Ningún evento trombotico fue observado durante 72 h después de la cirugía.

**Conclusión:** la profilaxis con fibrinógeno reduce el sangrado en el período postoperatorio de pacientes sometidos a revascularización del miocardio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [movafegh@sina.tums.ac.ir](mailto:movafegh@sina.tums.ac.ir), [ali.movafegh@gmail.com](mailto:ali.movafegh@gmail.com) (A. Movafegh).

**KEYWORDS**

Blood transfusion;  
Bleeding;  
Cardiac surgery;  
Cardiopulmonary  
bypass;  
Hemostasis

## A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery

**Abstract**

**Background and objectives:** Postoperative bleeding has a great clinical importance and can contribute to increased mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. In this prospective, randomized, double-blind study, we evaluated the effect of prophylactic administration of fibrinogen concentrate on post-coronary artery bypass graft surgery bleeding.

**Methods:** A total of 60 patients undergoing coronary artery bypass surgery were randomly divided into two groups. Patients in the fibrinogen group received 1 g of fibrinogen concentrate 30 min prior to the operation, while patients in the control group received placebo. Postoperative bleeding volumes, prothrombin time, partial thromboplastin time, INR, hemoglobin and transfused blood products in both groups were recorded. A strict red blood cell transfusion protocol was used in all patients.

**Results:** There were no significant differences between intra-operative packed red blood cells infusion in the studied groups ( $1.0 \pm 1.4$  in fibrinogen group, and  $1.3 \pm 1.1$  in control group). Less postoperative bleeding was observed in the fibrinogen group ( $477 \pm 143$  versus  $703 \pm 179$ ,  $p = 0.0001$ ). Fifteen patients in the fibrinogen group and 21 in the control group required post-op packed red blood cells infusion ( $p = 0.094$ ). No thrombotic event was observed through 72 h after surgery.

**Conclusion:** Prophylactic fibrinogen reduces post-operative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass graft.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introducción**

La prevención y el tratamiento optimizados del sangrado en los períodos intraoperatorio y postoperatorio tienen una gran importancia clínica en varios tipos de cirugías, incluyendo la cirugía de revascularización coronaria (CRC). Esa conducta puede reducir de forma eficaz la cantidad de transfusión de hemoderivados y, como resultado, conllevar menos complicaciones relacionadas con las transfusiones.

De los pacientes sometidos a CRC, el 2-6% serían reexplorados debido a la hemorragia durante o después de la operación, lo que puede conducir a altas tasas de morbimortalidad. Además, complicaciones como infecciones de la herida esternal son más frecuentes, conjuntamente con las transfusiones en el postoperatorio<sup>1,2</sup>. Por tanto, la importancia de cualquier abordaje o intervención para disminuir la hemorragia en los períodos intra y postoperatorio es evidente<sup>2</sup>. La coagulopatía es una posible razón del sangrado excesivo durante y después de la cirugía. Varios factores, incluyendo la disfunción plaquetaria, fibrinólisis y deficiencias en los factores de coagulación, pueden afectar el sangrado en el postoperatorio de cirugía cardíaca<sup>3</sup>.

Durante la CRC, la baja concentración plasmática de fibrinógeno puede estar directamente asociada a la pérdida de sangre<sup>4</sup>. Esa asociación es probable porque el fibrinógeno es esencial para la conexión cruzada de plaquetas durante la hemostasia primaria y desempeña un papel central en la cascada de coagulación<sup>5</sup>, además de que se demostró que después de la hemorragia la concentración de fibrinógeno disminuye más que otros factores de coagulación<sup>6-9</sup>.

El objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de la infusión preoperatoria de concentrado de

fibrinógeno sobre el volumen del sangrado en el postoperatorio de pacientes sometidos a CRC. El porcentaje y la cantidad de hemoderivados transfundidos fueron considerados como parámetros de resultados secundarios.

**Métodos**

Después de la aprobación del protocolo del estudio por parte del Comité de Ética Institucional, este estudio fue registrado por el Registro Iraní de Ensayo Clínico. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado después de recibir informaciones completas sobre la naturaleza y el proyecto del estudio.

Sesenta pacientes, programados para ser sometidos por primera vez a CRC electiva, fueron incluidos en este estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedades hematológicas o hepáticas previamente diagnosticadas, diabetes no controlada o dependiente de insulina, embarazo, angina inestable, creatinina sérica superior a  $130 \mu\text{mol/L}$ , fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 35%, y fibrinógeno sérico superior a  $3,5 \text{g/L}$ . Los pacientes también debían estar capacitados mentalmente para firmar el consentimiento informado.

Con el uso de una lista aleatoria generada por ordenador, los pacientes fueron divididos en 2 grupos: fibrinógeno y control. Todos los medicamentos necesarios para el estudio fueron preparados por un anestesiista que no estaba involucrado en la supervisión de los pacientes. Además, todos los recipientes de plástico de los líquidos fueron cubiertos por un tejido; por tanto, el contenido de los recipientes de plástico no era visible.

La terapia anticoagulante con aspirina, warfarina y clopidogrel fue interrumpida 48 h antes de la cirugía. Al llegar al quirófano, todos los pacientes recibieron oxígeno vía mascarilla facial a un ritmo de 4 L/min, y un catéter intravenoso de calibre 18 se insertó en una vena periférica para permitir la hidratación de los pacientes usando solución de Ringer con lactato (7 mL/kg) y la administración de medicamentos. La monitorización estándar consistió en una presión arterial invasiva y no invasiva, frecuencia cardíaca, electrocardiograma y oximetría de pulso. La capnometría se inició y continuó durante toda la anestesia.

La anestesia se indujo vía intravenosa con midazolam (1 mg), fentanilo (8 µg/kg), tiopental sódico (3 mg/kg) y bromuro de pancuronio (0,1 mg/kg). Antes de iniciar la cirugía, se colocó un catéter venoso central percutáneo. El isoflurano se usó para mantener la anestesia general. Antes de iniciar la circulación extracorpórea (CEC), se midió el tiempo de coagulación activada basal y se administró una dosis de heparina en bolo intravenoso (400 U/kg) a todos los pacientes. A continuación, una dosificación de heparina se estableció como diana para mantener los valores del tiempo de coagulación activada por encima de 480 s. Las técnicas de protección miocárdica fueron idénticas en los 2 grupos, la línea de cardioplejía sanguínea fue preparada en la CEC con sangre autógena. En ambos grupos se usó una terapia de líquidos idéntica.

En el grupo fibrinógeno, los pacientes recibieron fibrinógeno (1 g) disuelto en suero fisiológico normal (50 mL) durante 15 min, 30 min antes de la inducción de la anestesia. En el grupo control, los pacientes recibieron el mismo volumen de suero fisiológico durante el mismo período de tiempo como placebo. Todos los medicamentos fueron preparados y administrados por un anestesista que no estaba involucrado en el estudio.

La concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el tiempo de tromboplastina parcial, el tiempo de protrombina y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno se midieron antes de la inducción de la anestesia general y se repitieron nuevamente 24 h después de la cirugía. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno fueron ajustadas para un hematocrito estándar de un 40%, de acuerdo con la fórmula: concentración corregida = concentración medida × (hematocrito estándar/hematocrito medido). Los niveles de hematocrito fueron medidos cada 30 min hasta el término de la CEC. Los hematíes se transfundieron en el caso de que el hematocrito en el intraoperatorio fuese inferior al 20%. En la UCI, los valores de hematocrito inferiores al 25% fueron considerados como un detonante de la transfusión. El plasma fue administrado en pacientes con hemorragia continua y tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial anormal. Las plaquetas fueron transfundidas con sangrado activo y recuento de plaquetas inferior a  $7 \times 10^9/L$ .

El sangrado en el postoperatorio se describió como el drenaje total con sonda pleural durante las primeras 12 h del postoperatorio y fue registrado por un enfermero entrenado en un tratamiento intensivo. La cantidad transfundida de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas durante las primeras 24 h posterior a la cirugía también se documentó. Durante el período de 72 h después de la cirugía se hizo un seguimiento de los signos y síntomas de los efectos adversos tromboticos y fueron también

registrados. En el caso de que ocurriese cualquiera de esos eventos, el paciente era considerado candidato para una evaluación más profunda, como la ecografía Doppler.

## Análisis estadístico

Quedó determinado que una muestra de 18 pacientes en cada grupo sería suficiente para detectar diferencias mínimas de sangrado de 200 mL en las 12 h posteriores a la cirugía, con una desviación estándar de 150 mL, un poder del 90% y un nivel de significación de 0,01.

El análisis estadístico de los datos fue realizado con el programa SPSS para Windows versión 17 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). La distribución de los datos fue verificada por el test de Kolmogorov-Simonov, que consistió en una distribución normal. La comparación entre los grupos se hizo con test-*t* de muestras pareadas para datos continuos. El género fue comparado por el test de la  $\chi^2$ , y la significación estadística definida como un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

En total, 60 pacientes (70% hombres, 30% mujeres) fueron incluidos en este estudio. No hubo violación del protocolo y todos los participantes fueron incluidos en el análisis. Las características básicas de los participantes, como edad, peso, altura, tiempo de pinzamiento aórtico y número de anastomosis eran similares en los 2 grupos (tabla 1). Las variables basales y las de laboratorio en el postoperatorio, incluyendo tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina, concentración de hemoglobina y recuento

**Tabla 1** Características básicas de los pacientes y valores basales de la coagulación

Características	Grupo fibrinógeno <sup>a</sup>	Grupo control <sup>b</sup>
Mujer/hombre	10/20	8/22
Edad (años)	59 ± 9	58 ± 9
Peso (kg)	73 ± 14	71 ± 11
Altura (cm)	164 ± 8,9	164,6 ± 6,9
Fibrinógeno basal (g/L <sup>-1</sup> )	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	52,2 ± 12,1	56,8 ± 8,0
Anastomosis (n)	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,4
Transfusión de hematíes en el postoperatorio (n)	1,5 ± 1,8	2,0 ± 1,5
Heparina (unidades administradas)	34.000 ± 9.500	36.000 ± 11.000
Hemoglobina basal (g/L <sup>-1</sup> )	13,8 ± 1,5	13,6 ± 1,6
TTP (s)	29,9 ± 6,4	28,8 ± 6,6
TP (s)	12,4 ± 0,9	12,4 ± 0,7
Plaquetas (µL <sup>-1</sup> )	2.570.000 ± 99.223	255.733 ± 56.774

<sup>a</sup> Datos expresados como media ± DE.

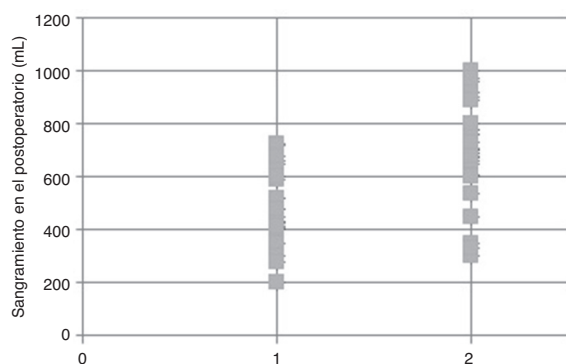
<sup>b</sup> No hubo diferencia significativa entre los grupos.

**Tabla 2** Coagulación en el primer día del postoperatorio

Valor en el postoperatorio	Grupo fibrinógeno <sup>a</sup>	Grupo control <sup>b</sup>
Hemoglobina (g/dL <sup>-1</sup> )	9,7 ± 1,39	8 ± 1,2
TTP (s)	40,5 ± 25,2	44,7 ± 18,1
TP (s)	15,6 ± 8,5	14,6 ± 2,1
Plaquetas (μL <sup>-1</sup> )	1.670.000 ± 55.000	1.680.000 ± 54.000
Fibrinógeno (g/dL <sup>-1</sup> )	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4

<sup>a</sup> Datos expresados como media ± DE.

<sup>b</sup> No hubo diferencia significativa entre los grupos.



**Figura 1** Sangrado en el postoperatorio (drenaje total con sonda pleural durante las primeras 12 h del postoperatorio) en el grupo fibrinógeno (1) en comparación con el grupo control (2).

de plaquetas en ambos grupos (fibrinógeno y control) eran similares (tabla 2).

En el postoperatorio, una pérdida de sangre más baja fue observada en el grupo fibrinógeno ( $477 \pm 143$ ), en comparación con el grupo control ( $703 \pm 179$ ) ( $p < 0,0001$ ) (fig. 1.). Quince pacientes (50%) del grupo fibrinógeno y 21 (70%) del grupo control recibieron concentrado de hemáties en el postoperatorio, y no hubo diferencias significativas en los grupos ( $p = 0,094$ ). Sin embargo, la cantidad total de infusión de concentrado de hemáties no fue diferente significativamente en los grupos ( $p = 0,096$ ). No hubo diferencia significativa en el número de infusiones de hemáties en los grupos ( $1,5 \pm 1,8$  en el grupo fibrinógeno y  $2 \pm 1,5$  en el grupo control). Cuatro pacientes del grupo fibrinógeno recibieron plasma fresco congelado en comparación con 2 pacientes del grupo control (ns). Solamente un paciente del grupo fibrinógeno recibió transfusión de plaquetas.

No se observó ningún evento trombótico clínicamente aparente en ninguno de los 2 grupos.

## Discusión

Este estudio mostró que la administración de concentrado de fibrinógeno en el período preoperatorio inmediato a pacientes sometidos a CRC puede disminuir la hemorragia en el postoperatorio.

El sangrado quirúrgico es una gran preocupación en cirugía cardíaca<sup>10</sup>. Evitar la transfusión de hemoderivados y

disminuir la hemorragia dependiente de las tasas de reexploración quirúrgica mejora los resultados de los pacientes y puede reducir la carga global de los costes en los cuidados de salud<sup>11</sup>.

Concentraciones relativamente bajas de fibrinógeno pueden desempeñar un papel importante en el sangrado posterior a la cirugía cardíaca<sup>12,13</sup>. Se ha descubierto que el bajo nivel de fibrinógeno en el preoperatorio es un predictor independiente de sangrado y transfusión en el postoperatorio<sup>13</sup>, que niveles bajos de fibrinógeno durante y después de la CRC están asociados con el sangrado<sup>14,15</sup> y que la administración de fibrinógeno después de la CEC redujo el sangrado de modo significativo<sup>16</sup>. Por último, y no menos importante, en el único y pequeño estudio prospectivo aleatorizado hecho hasta el momento, Karlsson et al. relataron que en 20 pacientes la administración preoperatoria de 2 g de fibrinógeno disminuyó la pérdida de sangre en el postoperatorio y minimizó la caída de la concentración de hemoglobina en el mencionado momento<sup>13</sup>. Nuestro estudio confirma esos resultados y amplía el conocimiento en un grupo mayor con 60 pacientes, en el cual la administración de 1 g de fibrinógeno logra reducir el sangrado en el postoperatorio en pacientes sometidos por primera vez a CRC.

Karlsson et al. también evaluaron las complicaciones trombóticas y llegaron a la conclusión de que la administración de 2 g de fibrinógeno era segura en ese sentido<sup>12</sup>. Confirmamos esa conclusión en un grupo mayor de pacientes, aunque hayamos calculado solamente los eventos clínicos trombóticos. Concluimos, entonces, que la infusión profiláctica del fibrinógeno reduce significativamente el sangrado en el postoperatorio, sin eventos clínicos adversos. Sin embargo, la investigación de Karlsson et al. fue realizada en un estudio piloto y solamente participaron 10 pacientes. Así, el poder del estudio no es suficiente para permitir una conclusión definitiva. En nuestro estudio, la administración profiláctica de una dosificación menor de fibrinógeno (1 g) puede reducir la pérdida de sangre en el postoperatorio en un 32%; sin embargo, la reducción de la transfusión de sangre no fue significativa, aunque sí que hubo una tendencia.

En nuestro estudio, la infusión de concentrado de hemáties no fue estadísticamente diferente entre los grupos; sin embargo, teniendo en cuenta el valor de  $p$  calculado ( $p = 0,096$ ), es posible que el poder del estudio no haya sido suficiente para mostrar la diferencia. Como el tamaño de la muestra fue estimado considerando la hemorragia en el postoperatorio como resultado primario, es necesario un estudio con poder superior para evaluar el efecto de la administración de concentrado de fibrinógeno en la infusión de hemáties en el postoperatorio de CRC.

Este estudio tiene limitaciones, como la falta de una forma de monitorización tromboelastométrica (TEG o ROTEM) en el período perioperatorio y la dosis fija de fibrinógeno (1 g). Son necesarios estudios futuros con una monitorización individualizada y más precisa de la coagulación para definir la dosis ideal de fibrinógeno. La razón para la elección de la presente dosis se basó en un estudio anterior conducido por Karlsson et al.<sup>13</sup> y al hecho de que el nivel plasmático del fibrinógeno no ha sido evaluado con frecuencia en nuestro estudio con el objetivo de disminuir la pérdida de sangre en el postoperatorio conjuntamente con efectos adversos trombóticos mínimos.

Como conclusión, podemos decir que la administración intravenosa de 1 g de concentrado de fibrinógeno antes de la inducción de la anestesia general en CRC puede reducir el sangrado en el postoperatorio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest*. 1996;110:1173–8.
2. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:664–7.
3. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*. 2004;30:1873–81.
4. Wahba A, Rothe G, Lodes H, et al. Predictors of blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:824–7.
5. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;28:938–49.
6. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1894–904.
7. Standeven KF, Ariens RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood Rev*. 2005;19:275–88.
8. Aljassim O, Karlsson M, Wiklund L, et al. Inflammatory response and platelet activation after off-pump coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40:43–8.
9. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360–5.
10. Pavie A, Szeferner J, Leger P, et al. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:705–10.
11. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:84–104.
12. Blome M, Isgro F, Kiessling A, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93:1101–7.
13. Rahe-Mayer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102:785–92.
14. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusions after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion (Paris)*. 2008;48:2152–8.
15. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomized pilot study. *Thromb Haemost*. 2009;102:137–44.
16. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2010;104:555–62.