



Acceso abierto

Reporte de un caso

Citación

Torres L. et al. **Hipofibrinogenemia, una etiología poco común de Ictus Hemorrágico. A propósito de un caso.** Revista científica INSPILIP V. (4), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia**Dr. Larry Torres**Email: larry.torres@ucacue.edu.ec**Fecha de ingreso:** 09/12/2019**Fecha de aprobación:** 29/05/2020**Fecha de publicación:** 01/06/2020**Hipofibrinogenemia, una etiología poco común de Ictus Hemorrágico. A propósito de un caso***Hypofibrinogenemia, a rare etiology of hemorrhagic stroke. about a case*

Larry **Torres Criollo**^{1,3}, Cristina **Peñaherrera Lozada**^{4,5}, Elizabeth **Quirola Ochoa**^{3,6}, Cristian **Ávila Miranda**^{2,3}, Wilson **Álvarez-Abad**^{2,3}, Alberto Saquicela Salinas^{2,3}.

1. Docente Universidad Católica de Cuenca- Sede Azogues de la carrera enfermería y odontología
2. Alumnos de séptimo ciclo de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues
3. Unidad de Neurocirugía del Hospital Homero Castanier Crespo- Azogues
4. Docente Universidad Católica de Cuenca- Sede Azogues de la carrera de medicina.
5. Unidad de Hematología del Hospital Homero Castanier Crespo- Azogues
6. Médico Residente

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-7516>Cristina Peñaherrera Lozada: <https://orcid.org/0000-0002-7390-505X>Elizabeth Patricia Quirola Ochoa: <https://orcid.org/0000-0002-5980-9766>Cristian Vicente Ávila Miranda: <https://orcid.org/0000-0002-3060-4804>Wilson Oswaldo Alvarez Abad: <https://orcid.org/0000-0002-7842-321X>Alberto Sebastián Saquicela Salinas: <https://orcid.org/0000-0002-6141-478X>

Los autores declaran haber contribuido en idea original (CA, WA, AS, LT), recolección, análisis e interpretación de datos (LT, CA, WA, AS, EQ, CP), redacción del borrador (LT, CA, WA, AS, EQ, CP) y redacción del artículo (LT).

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, DIS, Medio Ambiente, entre otros. Además la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

RESUMEN

Introducción. La deficiencia de fibrinógeno es una discrasia sanguínea que se presenta clínicamente con hemorragias leves o graves. La reducción sérica del fibrinógeno (hipofibrinogenemia) es una patología cuantitativa de transmisión dominante o recesiva; su detección consiste en la prolongación del tiempo de protrombina (TP), de la tromboplastina parcial (TTP), y el tiempo de trombina (TT).

Presentación Clínica. Paciente de 40 años que cursa con cuadro de ictus hemorrágico, resuelto con craniectomía más evacuación de la hemorragia intraparenquimatosas; que requirió soporte por unidad de cuidados intensivos y hematología, presento valores de tiempo de protrombina y trombotina prolongados desde el preoperatorio, fue diagnosticado de hipofibrinogenemia. **Tratamiento y evolución:** se realizó craniectomía descompresiva, manejo neurointensivo (medidas antiedema cerebral), hemoderivados: plasma fresco congelado (PFC), paquetes globulares y crioprecipitados. Se consigue compensación de los tiempos de coagulación. Al alta, paciente despierto, orientado con hemiparesia secular fasciobraquiocrural de lado izquierdo, inicia fisioterapia, con mejoría de evolución clínica neurológica en los

controles subsecuentes.

PALABRAS

hipofibrinogenemia, ictus, fibrinógeno, hemorragia cerebral, evento cerebrovascular, trastorno de coagulación.

CLAVE:**ABSTRACT:****Introduction**

Fibrinogen deficiency is a blood dyscrasia that presents clinically with minor or severe bleeding. Serum fibrinogen reduction (hypofibrinogenemia) is a quantitative pathology of dominant or recessive transmission; its detection consists in the prolongation of prothrombin time, partial thromboplastin, and thrombin time. **Clinical Presentation** 40-year-old patient with hemorrhagic stroke, resolved with craniectomy plus evacuation of intraparenchymal hemorrhage; that required support by intensive care unit and hematology,

presented prothrombin and prolonged thromboplastin time values from the preoperative period, was diagnosed with hypofibrinogenemia. **Treatment and evolution:** decompressive craniectomy, neurointensive management (cerebral anti-edema measures), blood products: fresh frozen plasma, globular packages and cryoprecipitates were performed. Compensation of clotting times is achieved. At discharge, an awake patient, oriented with left-sided fasciobrachiocrural sequential hemiparesis, started physiatry, with improvement in clinical neurological evolution in subsequent controls.

KEYWORDS:

hypofibrinogenemia, craniectomy, cranioplasty, fibrinogen, coagulation.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades hematológicas que pueden causar raramente una hemorragia cerebral, se

considera la hipofibrinogenemia En el escenario de un paciente con hemorragia intracerebral y hallazgo de trastornos de tiempos de coagulación inicialmente asociamos como causa principal el uso de anticoagulantes o agentes trombolíticos; así como la asociación con enfermedades hepáticas; sin embargo, al descartar éstas posibilidades se debe estudiar la de deficiencia de factor I (hipofibrinogenemia), entidad descrita por primera vez en 1920. Su incidencia es de uno en un millón y afecta ambos sexos (1).

El fibrinógeno (fbg) es una glucoproteína plasmática de 45 nm de largo, se sintetiza en el hígado y tiene una concentración plasmática de 1.5 a 4 g/l (2)

El fbg se convierte a fibrina cuando la trombina escinde fibrinopéptido y crea monómeros de fibrina, que pueden polimerizar

espontáneamente para formar un coágulo. El coágulo de fibrina está reticulado por factor activado XIII (FXIIIa). La fibrina sirve como un cofactor en la activación del plasminógeno por el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), que escinde el plasminógeno para generar la enzima plasmina e iniciar la fibrinólisis (3).

Las patologías que afectan al fbg pueden ser adquiridas o heredadas. Los trastornos hereditarios del fbg son raros y pueden subdividirse en trastornos de tipo I y tipo II. Los trastornos de tipo I (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) afectan la cantidad de fibrinógeno en circulación. Los trastornos de tipo II (disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia) afectan la calidad del fbg circulante.

La hipofibrinogenemia es causada por una variedad de anomalías estructurales en la molécula de fibrinógeno que

resultan en una tendencia hacia el sangrado y la trombosis (4).

Aproximadamente un 45 % de casos de hipodisfibrinogenemia puede presentar clínica hemorrágica, en forma moderada o leve; y, un número similar de casos es asintomático. El 10 a 15% restante presenta patología trombótica (5,6).

Aunque los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, la reposición de Fbg es necesaria para mantener un plasma de concentración de Fbg de ≥ 100 mg / dL durante cirugía mayor y de ≥ 50 mg / dL durante una cirugía menor o embarazo. Los procedimientos quirúrgicos deben realizarse generalmente con las concentraciones plasmáticas de Fbg se mantuvieron a 100-200 mg / dL (7,8).

A continuación, damos a conocer un caso de hipofibrinogenemia en un paciente que debuto con evento cerebro-vascular hemorrágico.

CASO- CLÍNICO

Paciente de 40 años, sexo masculino, residente en Guapán (Azogues), estado civil casado, etnia mestiza, religión católica, tipo de sangre: ARh positivo.

Enfermedad actual: dos horas previas a su ingreso a emergencia y sin causa aparente inicia con cefalea holocraneana de gran intensidad, seguida de deterioro progresivo del nivel de conciencia, Al examen físico TA: 120/76mmhg, FC:96lpm, FR:18rpm, T 36,2°C (axilar), estuporoso, con escala de coma de Glasgow: Apertura ocular:2, respuesta motora:5, y respuesta verbal:3 con un total de 10/15, hemiparesia fasciobraquiocrural izquierda, signo de babinsky a la izquierda.

No antecedentes personales de importancia, no toma ninguna medicación anticoagulante.

Antecedentes quirúrgicos; operación de rodilla no especificada.

Antecedentes familiares: no refiere.

Alergias: ninguna

Exámenes complementarios:

Laboratorio: Biometría hemática; leucocitos $8.71 \cdot 10^3/\text{ul}$, segmentados 91.40%, linfocitos 4.90%, hemoglobina 10.10 gr/dl, hematocrito 32.40%, VCM 83.60 fl, plaquetas $150.000/\text{mm}^3$. Hemostasia y coagulación: TP 18.3 segundos, INR 1.67, Actividad protrombínica 43%, TTP

40.6 segundos. Bioquímica sanguínea; urea 23.8 mg/dl, creatinina 0.78 mg/dl. Electrolitos; Na 134 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Cl 108 mEq/L, TGO: 25u/l, TGP: 22 u/l, bilirrubina total: 0,7 mg/dl

Tomografía axial computarizada: imagen hiperdensa en región parietooccipital derecha, volumen: $A \times B \times C/2 = 40\text{ml}$ (diámetros A:anteroposterior, B: transversal, C:altura) que ejerce efecto de masa y desplaza estructuras

(Figura 1).

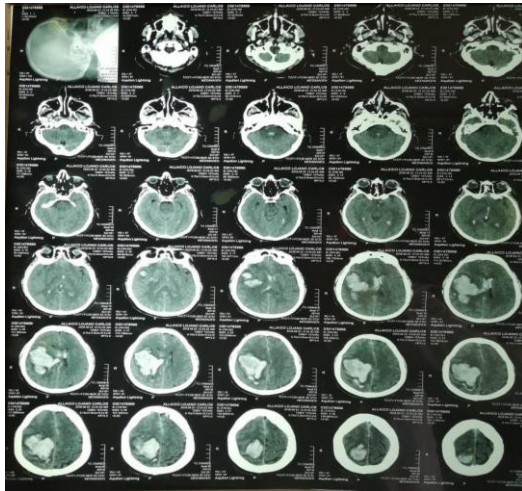


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC). Zona hiperdensa en región parietooccipital derecha que corresponde a hemorragia intraparenquimatosas.

Evolución y Tratamiento:

Hematología: prolongación de los tiempos de coagulación, se indica transfusión de plasma fresco congelado durante el pre- trans y posoperatorio. Neurocirugía: craniectomía descompresiva mas evacuación de hemorragia intraparenquimatosas, se guarda placa ósea en pared abdominal. Paciente luego pasa a unidad de cuidados intensivos.

En el control posoperatorio se realizan exámenes de laboratorio de control, llamando la atención persistencia de prolongación de tiempos de coagulación.: TP 15.7 segundos, INR 1.42, Actividad protrombínica 57%, TTP 44.8 segundos, se continua transfusión de PFC, crioprecitados y fibrinolíticos. Hematología solicita factor VII, factor VIII, y fibrinógeno llamando la atención el resultado de éste último: 82mg/dl, concluyéndose diagnóstico de hipofibrinogenemia como causa de hemorragia cerebral intraparenquimatosas.. Se realiza nuevo control de exámenes donde se observa TP 13.3 segundos, Actividad protrombínica 75%, TTP 40.1 segundos, fibrinógeno: 120 mg/dl. Al alta, paciente despierto, orientado con hemiparesia secuelar fasciobraquiocrural de lado izquierdo, inicia fisioterapia, con mejoría de evolución clínica neurológica en los controles subsecuentes.

DISCUSIÓN

Se realizó una craniectomía descompresiva en un paciente que ingresó con hemorragia intraparenquimatosas, con tiempos de coagulación prolongados; dada la

indicación y urgencia neuroquirúrgica, se compensó la hemostasia con hemoderivados y fibrinolíticos por la necesidad apremiante de aliviar la hipertensión endocraneana, valorando riesgo-beneficio en un paciente con alta posibilidad de complicaciones hemorrágicas durante una cirugía de emergencia. Al estudiar la etiología de trastornos de coagulación encontramos disminución considerable de las cifras de fbg. La Hipofibrinogenemia es un trastorno hemorrágico hereditario muy poco frecuente en la que los niveles de fibrinógeno son muy reducidos, por debajo de 100 mg/dl. El fbg o factor de coagulación I es una proteína producida en el hígado, que participa en la coagulación. Cuando existe un sangrado se inicia un proceso de coagulación para detener la hemorragia. Si el fbg se encuentra disminuido se dificulta el proceso y

aumenta el tiempo de sangrado. (10) El fbg constituye el cinco por ciento de las proteínas plasmáticas y su activación a través de la trombina conlleva la formación de la fibrina. El recuento sérico de fbg referencial oscila entre 200 a 400 miligramos/decilitro. Hasta un 45% de los pacientes con hipofibrinogenemia son asintomáticos, la otra mitad pueden presentar síntomas hemorrágicos (45%) y el restante eventos de trombosis (20%) (5). La hipofibrinogenemia puede ser congénita y adquirida. Dentro de las causas adquiridas tenemos: patología tumoral maligna, bacteremia, quemaduras, disfunción hepática o renal, coagulación intravascular diseminada (CID), terapia trombolítica, hemodilución, por citar algunas. Cuando es de origen congénito, en la infancia pueda acontecer como hemorragia del

cordón umbilical o hemorragias intracerebrales que producen la muerte hasta en un 10% de casos (11,12). También puede ocasionar hemartrosis (12), hemorragia digestiva y genitourinaria, inclusive rotura esplénica espontánea; también puede presentarse con epistaxis. En mujeres podría ocasionar abortos espontáneos precoces, metrorragias, hemorragias en el postparto. Tiene relación así mismo con la mala cicatrización de heridas, dehiscencia de suturas, trombosis arterial o venosa (13). El hemoperitoneo y el cuerpo lúteo hemorrágico después de la ruptura de un folículo durante la ovulación son otras manifestaciones poco frecuentes pero que deben considerarse como posible manifestación clínica (14).

En esta entidad, el TP y TPT están prolongados. Se debe hacer diagnóstico diferencial con

alteración en los factores de vitamina K dependientes (II, V, VII y X) o de hepatopatías

(pruebas hepáticas normales). El TP es el test sérico más fidedigno para diagnosticar hipofibrinogenemia (15). En nuestro paciente al presentar un TP de 18,3" y un TTP de 40.6" previa cirugía y luego en el post operatorio un control de 44.8", se solicitaron valores de factor VII, VIII y fibrinógeno encontrándose éste último con un valor de 82mg/dl a lo cual se atribuye el diagnóstico de hipofibrinogenia como causa de hemorragia cerebral intraparenquimatosa; cabe recalcar que según la literatura el aumento de tiempos de coagulación así como el riesgo de hemorragia mayor puede presentarse luego de intervenciones quirúrgicas, por lo que consideramos que éste factor exacerbó aún más la deficiencia de fbg. Los concentrados de fibrinógeno constituyen el tratamiento más eficaz para los trastornos hemorrágicos poco comunes, sin embargo, nuestra

institución carecía del mismo; se debe considerar que se fabrican en el laboratorio y no a partir de plasma humano, de modo que no conllevan riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. El plasma fresco congelado posee todos los factores de la coagulación, así como otras proteínas sanguíneas y debe utilizarse en ausencia de concentrado de factor de fibrinógeno; sin embargo, generalmente no es sometido a procesos de inactivación viral, de modo que el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas es mayor. El crioprecipitado es una buena alternativa, se consigue a partir de una unidad de plasma fresco mediante proceso de congelación y descongelación específico. Contiene una concentración de Fibrinógeno 150-250 mg. El crioprecipitado es una buena fuente de fibrinógeno, pero tiene como consideración desfavorable, que no está procesado

para inactivar virus transportados por la sangre (16,17,18).

En los pacientes con desordenes hemorrágicos es de vital importancia disminuir la necesidad de intervenciones quirúrgicas que puedan complicarse por los sangrados prolongados; en nuestro paciente es importante prepararlo adecuadamente para la siguiente cirugía de reconstrucción craneal o craneoplastia, que se programará oportunamente con apoyo de la especialidad de hematología; manteniendo como meta un nivel de fbg mayor a 100 mg/dl, la terapéutica ideal es con concentrado de fibrinógeno. El médico debe ser cauto e identificar los riesgos potenciales al cual va hacer sometido el paciente y planear el procedimiento adecuado para evadir alguna posible complicación; dependiendo el caso a tratarse en ocasiones se requiere la administración de hemoderivados

antes del procedimiento como es el caso de nuestro de paciente en el cual se administró plasma fresco congelado, crioprecipitados y fibrinolíticos, durante el pre – trans y postoperatorio, con lo que se obtuvo buenos resultados al mejorar los índices de coagulación y de ésta manera garantizar una recuperación exitosa.

Es importante destacar que los pacientes con alteraciones de la coagulación necesitan de la estrecha colaboración del médico especialista en hematología para llevar el tratamiento adecuado del paciente. El estudio de un caso con trastorno hemorrágico amerita de un estudio y control clínico y de laboratorio muy meticuloso. La historia clínica sigue siendo el pilar fundamental para el diagnóstico, ya que precisa información prioritaria que no debe ser omitida como los antecedentes familiares y personales, el uso de

drogas, carencias nutricionales, así como el comienzo de hemorragias, su naturaleza, localización y si es provocada o espontánea. Se requiere también contar con el expediente clínico completo del paciente, ya que es indispensable para la planeación del tratamiento que debe ser integral para resolver problemas de distinta índole como alteraciones cardiacas, discrasias sanguíneas, insuficiencia hepática y renal severa, y en nuestro caso el accidente cerebro vascular de causa hemorrágica. El manejo en nuestro caso fue satisfactorio, ya que se cumplió con el objetivo de disminuir los índices de coagulación con base en los protocolos sobre el manejo de paciente con trastornos hemorrágicos.

CONCLUSIONES

La hipofibrinogenemia generalmente es asintomática, pero puede ser diagnosticado por primera vez en el momento de un evento

hemorrágico espontáneo resultando sangramientos que pueden ir desde leves a severos, esta enfermedad puede confundirse con hemofilias leves por lo que se dosifica sus factores.

El diagnóstico se basa en una exhaustiva historia clínica, examen físico y complementarios de laboratorio tanto de tiempo de tromboplastina como protrombina, ya que el fibrinógeno es la vía común de las cascadas de la coagulación. Es muy importante diferenciar de otras causas de alteración de tiempos como defecto funcional hepático el cual ocasionaría deficiencia de vitamina k, de la coagulación intravascular diseminada y de las hemofilias ya que cada una de ellas llevan un tratamiento diferente.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Confidencialidad de los datos. Se siguió los protocolos en el centro donde fueron recaudados los datos del

paciente. Se contó con la autorización del departamento de Docencia e Investigación del Hospital Homero Castanier Crespo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Se solicitó el consentimiento informado del paciente por escrito para la publicación de éste artículo.

Consentimiento informado: anexo 1

Autorización por el Departamento de Docencia e Investigación: anexo 2

ABREVIATURAS

TP: tiempo de protrombina

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) TT: tiempo de trombina.

PFC: plasma fresco congelado

fbg: fibrinógeno

nm: nanómetros

PA: activador del plasminógeno de tipo tisular mg / dL: miligramos/decilitro.

mmhg: milímetros de mercurio lpm latidos por minuto



rpm: respiraciones or minuto T:

temperatura

Ul: unidades/ litro gr/dl:

gramos/decilitro fl: femtolitros

mm³: milímetros cúbicos

INR: International Normalized Ratio Na:

sodio

mEq/L: miliequivalentes/ litro K:

potasio

Cl: cloro

TGO: Transaminasa Glutámico

Oxalacética

TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica

mg: miligramos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casini A, Blondon M, Lebreton A, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood*. 2015;125:553–561. 2.
2. 2. Ciril Rozman Borstnar and Francesc Cardellach. "Farreras: Medicina Interna" XVIII Editorial Elsevier, Madrid, 2016. Pag. 1962
3. Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M, Nakatani K, Sugiyama T, Osato K, et al. Hypofibrinogenemia and the alpha-Fibrinogen Thr312Ala Polymorphism may be Risk Factors for Early Pregnancy Loss. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017; 23(1):52-7.
4. Luo M, Wei A, Xiang L, Yan J, Liao L, Deng X, et al. Abnormal fibrinogen with an Aalpha 16Arg --Cys substitution is associated with multiple cerebral infarctions. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2018; 46(3):409-19.
5. Palla R, Peyvandy F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125: 2052-61
6. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1687–1704.
7. Aoki M, Osaka Y, Ando K, Morita Y. Anesthesia Experience for Tonsillectomy in a Patient With Hypofibrinogenemia: A Case Report. *A&A*

practice. 2019; 12(8):259-60.

8. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:663–669
9. Bermejo F y col. Mas de cien escalas en neurología. Pag 84. Segunda edición, Ediciones Aula Medica. Madrid. España-
10. Martines Arturo, Pesantez Andres. Disfibrinogenemia, patologia poco común. [Internet]. 2012 Ene [citado 2019 Jul 13]; 19 (1): 98-118. Disponible en:<https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=947>
11. Eyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidencia de síntomas hemorrágicos en 100 acientes con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia hereditaria. *J ThrombHaemost*. 2006; 4 (7): 1634-1637.
12. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Hemorragia y trombosis en 55 pacientes con afibrinogenaemia hereditaria. *Br J Haematol*. 1999; 107 (1): 204- 206.
13. Dr. Ramiro Nuñez. Alteraciones de la hemostasia y opciones terapéuticas. [Internet]. 2015 Oct [citado 2019 Jul 13]; 19(1):98-118.Disponible en: https://www.sefh.es/sefhjornadas/24_DR_N_VAZQUEZ.
14. Koussi A, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Hemorragia intraabdominal por rotura de quiste del cuerpo lúteo en una niña con afibrinogenemia congénita. *Eur J Pediatr*. 2001; 160 (3): 196.
15. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73:151- 61.



16. HARRINGTON, W. J., LOCKARD CONLEY, C. y SHERRY, S.: "Trastornos Hemorrágicos". Tratado de Medicina Interna, Cecil-Loeb, Editorial ínter americana. México, Duodécima Edición. Págs. 1158-1177, 2017.

17. Nápoles Méndez Danilo, Nápoles García Dianela. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 Jul 13]; 16(3): 401-428. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300013&lng=es.

18. PEARSON, H. A.: "Enfermedades Hemorrágicas" Tratado de Pediatría de Nelson, Vaughan y McKay, Salvat Editores, España, sexta edición. Págs. 1109-1119, 2019.