

Tromboelastografía y tromboelastometría para el monitoreo del tratamiento en pacientes con sangrado en distintos escenarios clínicos

Thromboelastography and thromboelastometry for monitoring treatment in patients with bleeding in different clinical scenarios

López MS

Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires.

lopezmarinasol@gmail.com



IV CURSO EDUCACIONAL
DE LA ISTH - BLOQUE 4
TEMAS DE INTERÉS
EN EL LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 278-291
Septiembre 2018

Palabras claves: tromboelastometría, tromboelastografía, sangrado.

Keywords: thromboelastometry, thromboelastography, bleeding.

Objetivos

- Desarrollar la información que proveen las técnicas de tromboelastometría y tromboelastografía frente a las distintas alteraciones de la coagulación.
- Describir su utilidad en distintos escenarios tanto clínicos como quirúrgicos en los que existe riesgo incrementado de sangrado, tanto para su detección como para el monitoreo de la terapia transfusional, en base a lo que estipula la bibliografía.

Introducción

La tromboelastometría (TEM) y tromboelastografía (TEG) son técnicas que describen la interacción

entre distintos componentes del sistema hemostático, como son factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico, ya que se trabaja con sangre entera y se evalúan en tiempo real las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo. La TEG ha sido descripta hace varias décadas pero, con el advenimiento de nuevos equipos (tromboelastógrafos y tromboelastómetros rotacionales) que utilizan activadores para activar el sistema de coagulación (reduciendo de esta manera los tiempos de reacción), y mediante el análisis de los parámetros a través de programas computarizados, estas metodologías se han transformado en herramientas útiles en el manejo del sangrado.

En los últimos años se ha incrementado la bibliografía sobre el uso de estas pruebas para el manejo transfusional en situaciones como trauma, cirugías

complejas y hemorragias post parto⁽¹⁾. Los parámetros que se miden en los trazados de TEG o TEM son los siguientes (**Figura 1**)^(1,2):

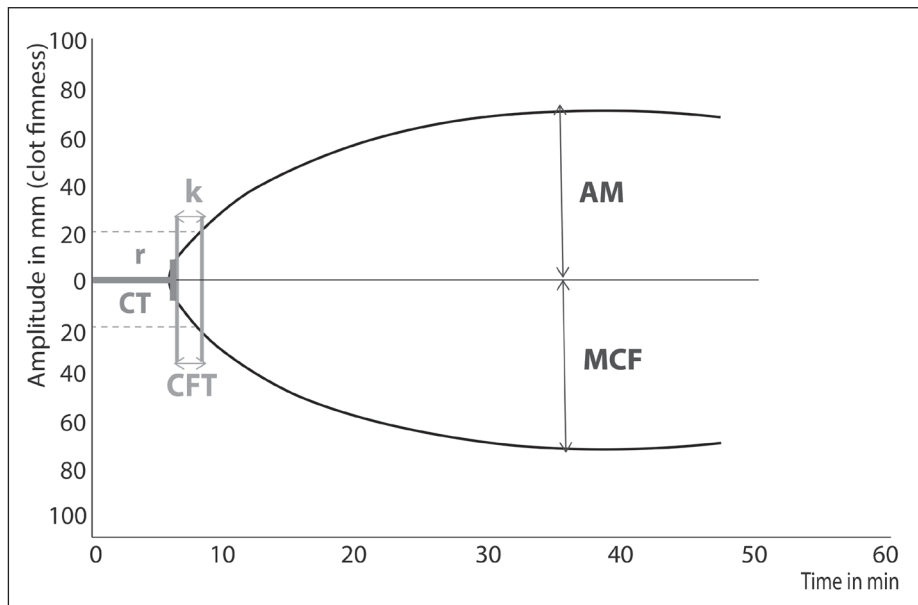


Figura 1. Trazado de TEG y TEM. Parámetros medibles. Adaptación de (2)

Tiempo de coagulación, clotting time, CT (TEM) o tiempo de reacción, R (TEG) [s]. Es el tiempo transcurrido desde el comienzo del test en el que se agrega el activador de la coagulación hasta el momento en que se alcanza una amplitud de 2 mm. Describe la rapidez de inicio de la formación de fibrina que es una medida de la velocidad de generación de trombina. Depende de los factores de coagulación y de la presencia de anticoagulantes.

Tiempo de formación del coágulo, clot formation time, CFT (TEM) o tiempo de apertura, K (TEG) [s]. Es el tiempo transcurrido entre 2 mm y 20 mm de amplitud de la señal de coagulación. Describe la cinética de la formación de un coágulo estable por la acción de la trombina generada, las plaquetas activadas por la misma, y la fibrina. Los factores influyentes principales son la cantidad de trombina generada, la cantidad de plaquetas y su contribución a la firmeza del coágulo, el nivel de fibrinógeno y su capacidad de polimerizar.

Ángulo alfa (α) [°]. Se define como el ángulo entre el eje medio y la tangente de la curva de coagulación que atraviesa el punto de amplitud de 2 mm. Describe la cinética de la coagulación. Es un parámetro relacionado al K o al CFT.

Firmeza máxima del coágulo, maximum clot firmness, MCF (TEM) o amplitud máxima, AM (TEG) [mm]. Es la medida de la firmeza del coágulo y, por lo tanto, de la calidad del mismo. Los factores que influyen sobre este parámetro son cantidad de plaquetas, fibrinógeno (concentración y capacidad de polimerizar), FXIII y presencia de fibrinolisis.

Valores A(x) [mm]. Los valores A(x) representan la firmeza del coágulo a un cierto tiempo x después del CT (por ejemplo, A10 después de 10 min). Los factores influyentes son los mismos que para la MCF y han demostrado ser buenos predictores de la misma, permitiendo tomar decisiones terapéuticas precozmente.

Parámetros de lisis

Índice de lisis a los 30 min (LI30) [%]. Representa la fibrinolisis 30 min después del CT. Es la relación entre la amplitud a ese tiempo y la firmeza máxima del coágulo (% de firmeza del coágulo remanente).

Lisis máxima (ML) [%]. Describe el grado de fibrinolisis en relación con la MCF lograda durante la medición (% de firmeza del coágulo perdida). Dado que la lisis máxima no se calcula a un punto de tiempo fijo, sino que se define como % de lisis al final de la medición, siempre se considera el tiempo com-

pleto de corrida y el tiempo después de la formación máxima del coágulo.

La utilización de distintas pruebas que utilizan diferentes activadores para evaluar las vías de activación de coagulación “in vitro” (factor tisular, ácido elálgico, caolín en presencia de calcio), así como diversos inhibidores de algún componente fundamental en el proceso de formación del coágulo, o

para erradicar la presencia de anticoagulantes (citocalasina D, ácido tranéxico, heparinasa I, entre otros) permite, mediante la correcta interpretación de la información aportada, llegar a visualizar las alteraciones hemostáticas específicas del sangrado, lo que llevará a una respuesta terapéutica también específica en el paciente a tratar (**Figuras 2 y 3**).

TEST	DESCRIPCIÓN	TRAZADO
EXTEM	<ul style="list-style-type: none"> - Evalúa vía extrínseca - Reactivo: FT + FL y recalcificador - Sensible a: deficiencia de factores de vía extrínseca Contribución de plaquetas y fibrinógeno Hiperfibrinólisis Deficiencia de FXIII NO es sensible a deficiencias leves de factores NO detecta alteraciones en hemostasia primaria Presenta inhibidor de heparina hasta 5 UI/mL 	
INTEM	<ul style="list-style-type: none"> - Evalúa vía intrínseca - Reactivo: ácido elálgico + FL y recalcificador - Sensible a: deficiencia de factores de vía intrínseca Heparina e inhibidores directos de trombina Contribución de plaquetas y fibrinógeno Hiperfibrinólisis Deficiencia de FXIII NO es sensible a deficiencias leves de factores NO detecta alteraciones en hemostasia primaria 	
FIBTEM	<p>EXTEM + citocalasina D</p> <ul style="list-style-type: none"> - Representa sólo el componente de fibrinógeno - Evaluación indirecta del componente plaquetario 	
HEPTEM	<p>INTEM + heparinasa I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sensible a inhibidores de trombina (¡NO HEPARINA!) • Razón CT HEPTEM/CT INTEM: <ul style="list-style-type: none"> - >0,8 = ausencia de HNF - <0,8 = presencia de HNF 	
APTEM	<p>EXTEM + ácido tranexámico</p> <p>Debe ser comparado siempre con el EXTEM</p>	

Figura 2. Adaptación de información extraída de ROTEM® delta Manual 2.2.0.01.ES 2013 ©Tem Innovations GmbH. Test de tromboelastometría ROTEM® delta. Factor tisular (FT), fosfolípidos (FL), factor XIII (FXIII), heparina no fraccionada (HNF).

Kaolin TEG	Activación de vía intrínseca. El trazado generado por trombina identifica características hemostáticas subyacentes y riesgo de sangrado o trombosis.
Kaolin TEG con Heparinasa	Elimina el efecto de heparina presente en la muestra. Usado en conjunto con el test Kaolin TEG estándar evalúa la presencia o no de dicho anticoagulante u otros heparinoides
RapidTEG®	Activación combinada de vía extrínseca y extrínseca al utilizar caolín y factor tisular juntos.
TEG Functional Fibrinogen	Activación de vía extrínseca utilizando un potente inhibidor de GPIIb/IIIa plaquetaria (abciximab) para bloquear el aporte plaquetario y formar un gráfico sólo de aporte de fibrinógeno. Usado en conjunto con el test Kaolin TEG evalúa en forma indirecta la contribución plaquetaria en la firmeza del coágulo formado.
TEG PlateletMapping®	Evaluación de función plaquetaria. Incluye un trazado generado por trombina y trazados específicos de receptores plaquetarios (ADP/AA). Identifica el nivel de inhibición y agregación plaquetaria utilizando Kaolin TEG como control.

Figura 3. Test y reactivos de TEG 5000® (Haemonetics).

La importante ventaja de estas pruebas viscoelásticas (PV) es poder visualizar y cuantificar las etapas de la coagulación sanguínea incluidas las fases de propagación, estabilización y disolución del coágulo formado bajo condiciones de *low shear stress*. El análisis de estos resultados provee datos detallados de la cinética de generación de fibrina, firmeza del coágulo y fibrinólisis, permitiendo evaluar la funcionalidad global del coágulo y el monitoreo del tratamiento hemostático en diversos escenarios clínicos, como son los desórdenes hemorrágicos genéticos, como hemofilia, o los adquiridos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, trasplante hepático o injuria sufrida por trauma^(2,3).

Más aún, las PV fueron evaluadas en otras situaciones como sepsis, hemorragia obstétrica, evaluación perioperatoria de riesgo tromboembólico, manejo de la anticoagulación en pacientes con sistemas mecánicos de soporte respiratorio/circulatorio o anticoagulantes directos orales (DOACs)⁽⁴⁾.

La hemorragia es el mayor contribuyente de morbilidad y mortalidad durante el período perioperatorio^(4,5), por lo que es de suma importancia detectarla y tratarla a tiempo. Las pruebas clásicas (PC) para el diagnóstico de coagulopatías en situaciones de emergencia presentan limitaciones, incluyendo mayores tiempos de análisis y de devolución de resultados, falta de información sobre algunas alteraciones específicas de la coagulación (por ejemplo lisis del coágulo), falta de aplicabilidad *in vivo*, y débil habilidad para guiar transfusiones de productos sanguíneos ya que no fueron diseñadas para ello^(4,5).

Las PV ofrecen una alternativa para muchos de estos problemas ya que, al ser utilizadas como instru-

mentos *point of care* (POC), la obtención de resultados es mucho más rápida mediante la formación de trazados, visualizados en tiempo real y conformados por una serie de parámetros numéricos de medición, cada uno con su rango de referencia, los cuales pueden llevar a un diagnóstico de coagulopatía o de defectos específicos en la coagulación, como ser hipofibrinogenemia, hiperfibrinólisis, deficiencias de factores y efecto de heparina⁽⁴⁾, que pueden desencadenar sangrado pre, intra o postoperatorio.

Revisiones de la literatura sugieren que las transfusiones de glóbulos rojos, plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas disminuyeron en pacientes cuya terapia transfusional fue guiada mediante PV en comparación con aquellas guiadas a través de criterio clínico y/o pruebas de laboratorio convencionales. En algunos estudios también se observó un descenso en la mortalidad, sin encontrarse diferencia en las tasas de reintervención quirúrgica y de transfusión masiva. Adicionalmente, otras publicaciones detallan la superioridad en la relación costo-beneficio en el uso de algoritmos transfusionales basados en PV⁽⁴⁾.

Las PC de laboratorio como tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), tiempo de protrombina (TP), razón internacional normatizada (RIN), recuento plaquetario y fibrinógeno plasmático, no son muy buenas herramientas para predecir sangrado o para el monitoreo del manejo de la coagulación durante un proceso quirúrgico⁽⁴⁻⁷⁾. Al ser utilizadas con ese fin, los puntos de corte establecidos en los algoritmos para el manejo transfusional en pacientes quirúrgicos o en aquéllos con sangrado crítico son generalmente muy bajos (razones paciente/normal

1.5), llevando a transfusiones excesivas de hemoderivados. Otras limitaciones de las PC son la falta de monitoreo en tiempo real^(4,5) y la incapacidad de evaluar fibrinólisis, disfunción plaquetaria o respuesta hemostática a la injuria quirúrgica. Adicionalmente, estas pruebas se realizan sin la presencia de plaquetas o de otras células sanguíneas, por lo que no son capaces de evaluar el papel de los componentes celulares en el proceso hemostático global⁽⁸⁾.

Las transfusiones desbalanceadas o masivas, junto a la hemorragia en curso, aumentan el riesgo de sufrir una coagulopatía severa o una coagulación intravascular diseminada (CID), debido a tiempos prolongados de generación de coágulo, alteración en la firmeza del mismo, disminución en su estabilidad o aumento de la fibrinólisis, ya sea por deficiencia de factores procoagulantes, defectos de fibrinógeno y plaquetas, deficiencia de FXIII o hiperfibrinólisis, respectivamente, situaciones observables en los trazados de TEG/TEM⁽⁸⁾.

Es recomendable que los requerimientos transfusionales de productos sanguíneos, hemoderivados y hemocomponentes sean guiados mediante criterio clínico, PC, PV, o una combinación de éstas, en un algoritmo transfusional elaborado en cada institución de manera consensuada por los distintos servicios involucrados en el manejo de sangrado. Existe una fuerte evidencia sobre la importancia de evitar la exposición a transfusiones sanguíneas alogénicas, ya que se ha demostrado que está asociada a eventos adversos severos como injuria pulmonar aguda, infecciones nosocomiales, sepsis y disfunción orgánica. Sin embargo, todos los esfuerzos para desarrollar un tratamiento con una sola sustancia para detener el sangrado han fracasado debido a la heterogeneidad de los trastornos hemostáticos y la necesidad de mantener cantidades mínimas de proteínas procoagulantes importantes, como el fibrinógeno y la trombina⁽⁶⁾. A pesar de la utilidad ya relatada, las PV presentan algunas limitaciones. Aunque se utilice sangre entera como muestra, no dejan de ser sistemas artificiales que ignoran la dinámica del flujo⁽⁷⁾. Esto significa que no presentan la capacidad de detectar las alteraciones de hemostasia primaria, como la enfermedad de von Willebrand o las trombocitopatías. El efecto de la aspirina o de antagonistas del receptor secundario de ADP como el clopidogrel, tampoco pueden ser detectados, ya que la trombina generada en el ensayo sobrepasa la acción de estos inhibi-

dores de la agregación plaquetaria. Sin embargo, la alteración de la GP IIb/IIIa, como sucede de forma hereditaria en la trombostenia de Glanzmann, o de forma adquirida, ante el tratamiento con bloqueantes de dicho receptor (abciximab), puede ser captada mediante el uso de TEG o ROTEM, evidenciándose una disminución en las amplitudes de los trazados⁽⁷⁾. La guía de la Sociedad Europea de Anestesiología sobre el manejo del sangrado perioperatorio detalla, en sus recomendaciones y sugerencias ante situaciones de probable sangrado severo, diversos factores a tener en cuenta, como la evaluación previa del estatus de la coagulación, de la funcionalidad plaquetaria, la corrección pre y post operatoria de la anemia, monitoreo de la perfusión sanguínea, entre otras. En la mayoría de los casos en los que se recomienda el uso de PV para el monitoreo hemostático en situaciones de sangrado mediante algoritmos predefinidos (como cirugía cardíaca, obstetricia, entre otros), posiciona dicha recomendación en los grados 1B o 1C, siendo ambos de alta recomendación. Aclara que si no hay disponibilidad de realizar PV, se deberían utilizar algoritmos predefinidos con PC, en un grado de recomendación 1C⁽⁹⁾.

Escenarios clínicos

1. Cirugía cardiovascular (CCV)

El uso de *bypass* cardiopulmonar (BCP) durante una CCV puede provocar serias complicaciones hemorrágicas, ya que puede provocar hemodilución, activación plaquetaria y de la coagulación debido al contacto de la sangre con los tubos del circuito y al flujo a través de la bomba de circulación extracorpórea, así como el uso de altas dosis de heparina^(2,3). El sangrado en pacientes sometidos a CCV puede ser debido a cuatro factores distintos: preoperatorios, durante BCP, post BCP y sangrado quirúrgico. Los factores preoperatorios incluyen medicación antiplaquetaria, como aspirina/clopidogrel, anticoagulación y anormalidades plaquetarias o de coagulación preexistentes. Los intraoperatorios pueden ser disminución del recuento plaquetario o efecto de heparina, mientras que en los postoperatorios están incluidos la inadecuada reversión de la anticoagulación, plaquetas no funcionales o fibrinólisis. Las PV ayudan a detectar el problema de forma específica y predecir cómo el tratamiento podría funcionar, lo que lleva a una reducción del requerimiento transfusional en este escenario quirúrgico⁽¹⁰⁾.

Es muy infrecuente la detección de hiperfibrinólisis en pacientes sometidos a CCV, dado que en este tipo de cirugía se realiza de forma rutinaria la administración de ácido tranexámico (ATX), ya que se ha demostrado que el uso de ATX reduce la pérdida de sangre y el riesgo que lleva exponer al paciente a transfusiones de productos alogénicos, y no hay evidencia de que su uso incremente el riesgo de mortalidad postoperatoria o de complicaciones tromboticas⁽¹¹⁾. En nuestra experiencia se observó que en más de 300 muestras, correspondientes a las distintas etapas de CCV, remitidas para realizar el análisis por tromboelastometría ROTEM® *delta*, menos del 5% presentaron una ML > 15%, debido a que en nuestra institución se administra de forma rutinaria ATX en estos pacientes.

En la cirugía cardiovascular compleja, la guía de la Sociedad Europea de Anestesiología recomienda la infusión de concentrado de fibrinógeno, guiando dicha terapia con PV, para reducir la pérdida de sangre perioperatoria. Recomiendan, además, el uso de algoritmos estandarizados basados en PV con desencadenantes de intervención predefinidos, como también el uso de ATX de forma profiláctica antes de BCP en cirugías de revascularización coronaria⁽⁹⁾.

Debido a que aproximadamente el 20% de todos los productos sanguíneos son transfundidos en este tipo de procedimiento quirúrgico^(6,12), reducir las transfusiones es un objetivo importante en esos pacientes. Para poder alcanzar o aproximarse a ese objetivo existe el concepto de “manejo sanguíneo del paciente”, el cual incluye optimización preoperatoria de los niveles de hemoglobina, preservación de la sangre propia del paciente, asesoramiento de la tolerancia a la anemia, uso de protocolos transfusionales restrictivos, y el uso de POC como guía para el diagnóstico y terapia de sangrado perioperatorio⁽⁶⁾.

En su estudio sobre costos transfusionales en cirugía cardíaca monitoreadas con PV, Spalding y col. observaron que el análisis “*bedside*” no sólo redujo la cantidad de transfusiones sino también el cambio en las modalidades de tratamiento, realizando una terapia individualizada de acuerdo a las demandas de cada paciente, resultando en una compensación de productos caros como concentrados de plaquetas y concentrados de factores combinados, por aquéllos menos costosos como concentrado de fibrinógeno y desmopresina. Por lo tanto, concluyen que la combinación de ahorro en el uso de sangre, productos sanguíneos y

de drogas administradas, los costos en su institución se redujeron en aproximadamente un 40%⁽¹²⁾.

Se ha demostrado que el uso de concentrado de fibrinógeno en el manejo del sangrado en cirugía compleja como la cardiovascular reduce los requerimientos transfusionales posteriores. En un trabajo realizado en CCV se dividió a la población estudiada en dos grupos, uno al que se le administraría concentrado de fibrinógeno intraoperatorio y otro grupo placebo, y se comprobó que sólo el 45% de los pacientes en el primer grupo requirieron de transfusiones de productos alogénicos luego de la administración de concentrado de fibrinógeno, mientras que el 100% de los pacientes en el grupo placebo fueron transfundidos. No obstante, se postula que es necesario un estudio multicéntrico más amplio para confirmar el rol del concentrado de fibrinógeno en el manejo de sangrado perioperatorio en pacientes con coagulopatía severa⁽¹³⁾.

También existen estudios en los que se demostró que los requerimientos transfusionales disminuyeron en grupos de pacientes cuyo tratamiento fue basado en resultados de PV, en comparación con los que se siguieron con PC, llegando a la conclusión de que la transfusión guiada con TEM está asociada a una disminución del uso de unidades sanguíneas alogénicas y una disminución en la incidencia de transfusiones masivas en cirugía aórtica con paro circulatorio⁽¹⁴⁾.

En un análisis retrospectivo de más de 3000 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se observó que la implementación de algoritmos que combinan la terapia con concentrados de factores y el análisis con POC estuvo asociada a una disminución significativa de la incidencia de requerimientos transfusionales de productos alogénicos y de eventos tromboticos y tromboembólicos adversos⁽¹⁵⁾.

Comparando la terapia transfusional monitoreada con PV vs PC se observa que, si bien la pérdida de sangre tanto intra como postoperatoria fue mayor en el grupo guiado por PC, no hubo diferencias entre ambos grupos en la concentración de hemoglobina, ya que dicha pérdida de sangre fue compensada por una mayor tasa transfusional de paquetes globulares. Por el contrario, en el grupo POC, la disminución en la pérdida sanguínea como en la tasa transfusional de glóbulos rojos, PFC y concentrados de plaquetas se debió posiblemente a una mayor eficiencia en el manejo de la terapia hemostática. Además, se alcanzaron mayores índices postoperatorios de PaO²/

FiO₂, tiempos de ventilación postoperatorios y estadías de internación más cortos, menor incidencia de eventos adversos, menor mortalidad durante un seguimiento de 6 meses y una disminución de los costos⁽¹⁶⁾.

El uso de PV en CCV puede llevar a la reducción transfusional de productos mencionados anteriormente, ya que se ha demostrado que el uso de paquetes de glóbulos rojos, PFC y plaquetas está asociado a un incremento de la mortalidad y la morbilidad en cirugía cardíaca y la sobrecarga de volumen está asociada con una disminución de la supervivencia a largo plazo. Más aún, el manejo de la coagulación guiada con TEG/TEM disminuye la incidencia de injuria renal aguda en pacientes post CCV⁽¹⁷⁾.

Las PC (TP, APTT y fibrinógeno por el método de Clauss) no pueden ser usadas durante el BCP (etapa intrabomba) debido a que los resultados obtenidos están significativamente alterados y los fibrinógenos medidos son menores a los esperados por la presencia de altas concentraciones de heparina utilizadas en ese momento. Los parámetros A5, A10 y MCF del test EXTEM del ROTEM®, que presentan buena correlación con el recuento plaquetario, comparados con los del FIBTEM que sólo evalúa el aporte de fibrinógeno y su polimerización a fibrina, pueden ser útiles en casos de trombocitopenia donde la fuerza contráctil de las plaquetas se ve afectada y pudiendo incrementar el riesgo de sangrado⁽¹⁸⁾.

En nuestra experiencia institucional, hemos verificado la falta de confiabilidad de las PC en la etapa intrabomba y que el uso combinado de EXTEM y FIBTEM durante la misma otorga información sobre la contribución de factores mediante la evaluación del CT del EXTEM y la contribución de fibrinógeno y plaquetas al analizar la amplitud del FIBTEM directamente y comparándola con la del EXTEM, respectivamente.

Una etapa final post protamina es de utilidad para poder determinar si, una vez que se da por finalizada la circulación extracorpórea y neutralizada la heparina con sulfato de protamina, todavía se evidencia efecto de heparina o hay presencia de un exceso de protamina. Esto se lleva a cabo mediante la relación entre el CT HEPTTEM/CT INTEM. Si esa relación es > 0,8 se descarta la presencia de heparina no fraccionada, mientras que si es < 0,8 se confirma su presencia. Relaciones superiores a 1 podrían indicar exceso de protamina.

A diferencia de todo lo que se detalló anteriormente, ciertos autores llegan a conclusiones diferentes con respecto a la utilidad de las PV en situaciones de sangrado durante CCV. En uno de los estudios de revisión de la literatura se mostró que TEM era un pobre predictor de sangrado postoperatorio luego de CCV con BCP en pacientes adultos, aunque presentaba un alto valor predictivo negativo. Más aún, la adición del test HEPTTEM para la evaluación no mejoraba el valor predictivo de la metodología. Pero dichos autores detallan ciertas limitaciones de la revisión realizada, como por ejemplo: no indicaron si el equipo tratante estaba cegado con respecto a los resultados de TEM; el momento en el que se realizaba el análisis con PV era muy heterogéneo, siendo en algunos casos durante el BCP y en otros hasta una hora después del mismo; como también la utilización de un número limitado de estudios y la falta de grandes ensayos; la exclusión de una causa quirúrgica de sangrado, siendo ésta una de las utilidades de TEM; la no investigación del origen de la hemorragia; y la utilización de diferentes métodos estadísticos para investigar el valor predictivo de la TEM⁽¹⁹⁾.

Tanto los estudios de revisión que sustentan su uso como los que lo cuestionan no son de calidad óptima y con riesgo de sesgo intermedio debido al bajo número de estudios randomizados.⁽³⁶⁾

2. Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para pacientes con cirrosis, enfermedad hepática descompensada, insuficiencia hepática aguda y crónica⁽²⁰⁾, y cáncer hepatocelular.

Las anomalías en la coagulación, así como la presencia o no de hiperfibrinólisis, dependen del tipo de enfermedad hepática. Dichas alteraciones pueden ser deficiencia de factores procoagulantes (principalmente factores vitamina K dependientes y factor V), de anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina) y de componentes del sistema fibrinolítico, como también la disminución del recuento plaquetario^(20,21).

Por el contrario, a menudo los niveles de factor tisular expresado por los componentes celulares, así como el factor de von Willebrand y el factor VIII se encuentran muy aumentados debido a un fuerte estado inflamatorio involucrado. Estas disminuciones y aumentos en componentes de la coagulación llevan generalmente a un rebalance hemostático, pero

los bajos niveles de pro y anticoagulantes pueden hacer que ese nuevo balance sea fácilmente afectado, conduciendo a dos posibles situaciones, sangrado o trombosis⁽²¹⁾.

Históricamente el TH ha sido asociado a grandes pérdidas de sangre perioperatorias⁽²¹⁾, siendo una de las causas principales de sangrado no quirúrgico la hiperfibrinólisis⁽²²⁾, alteración que se produce, según la bibliografía, debido a que en pacientes con enfermedad hepática existe una reducción en los niveles de plasminógeno, alfa 2 antiplasmina y factor XIII, entre otros, a pesar de un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)⁽²³⁾. Estas alteraciones son contrabalanceadas por el incremento en la liberación y reducción en la depuración hepática del activador tisular del plasminógeno (tPA). Durante el TH, la hiperfibrinólisis puede ocurrir en un 60% de los casos, siendo autolimitada en un tercio de los mismos sin necesidad de tratamiento antifibrinolítico⁽²⁰⁾.

Desafortunadamente no hay disponible dentro de las PC de laboratorio una que permita una detección rápida y confiable de hiperfibrinólisis⁽²²⁾.

En cuanto al TP/RIN o APTT, éstos no predicen complicaciones de sangrado en este tipo de pacientes⁽²⁰⁾, y además ignoran la contribución celular como se detalló anteriormente. Por otro lado, las PC sólo reflejan una fracción (< 5%) del total de la trombina generada durante el proceso de coagulación, por lo que su información sobre el estado global de la hemostasia es limitada. Por el contrario, pruebas globales como el test de generación de trombina o las PV como TEG/TEM proveen un análisis que refleja la función de los componentes plasmáticos y celulares, siendo herramientas más apropiadas para investigar coagulopatías en pacientes con enfermedad hepática crónica⁽²³⁾.

En nuestra experiencia se observaron correlaciones pobres entre las PC y las PV, obteniendo valores alterados de PC y valores normales de PV en muchos pacientes sometidos a TH, por lo que monitorear la coagulación utilizando PV en lugar de PC podría evitar transfusiones innecesarias. Esta observación coincide con lo encontrado en la literatura de que más del 60% de los trazados con PV están dentro de rangos normales a pesar de que las PC arrojen resultados compatibles con un estado de hipocoagulabilidad, lo que es concordante con el concepto de hemostasia reequilibrada y el hecho de que un mayor

número de pacientes con hepatopatías se encuentran en condiciones de soportar cirugías mayores sin la necesidad transfusional de productos sanguíneos⁽²⁴⁾. Más aún, las PV pueden también ser utilizadas como una detección confiable y temprana de hipofibrinogenemia e hiperfibrinólisis⁽²⁰⁾.

En el ROTEM, el uso combinado de EXTEM y APTEM permite confirmar o descartar hiperfibrinólisis, como así también la utilización en conjunto con el test FIBTEM. En un estudio se comparó la TEG (kaolin-TEG) vs TEM (EXTEM y FIBTEM) en la detección de hiperfibrinólisis, mostrando excelente especificidad para ambas técnicas, mientras que el FIBTEM tuvo una mayor sensibilidad seguido del EXTEM y por último el kaolin-TEG⁽²²⁾.

Por otro lado, un aumento del MCF o AM refleja hipercoagulabilidad y es predictivo para eventos tromboembólicos postoperatorios⁽²⁰⁾.

Existen varios algoritmos para el manejo transfusional basados en PV para pacientes sometidos a TH que permiten abordar las alteraciones hemostáticas más comunes detalladas anteriormente, y muchos trabajos científicos discuten sobre la utilidad de hemoderivados y hemocomponentes que pueden ser transfundidos para batallar dichas complicaciones.

El uso de glóbulos rojos, PFC y plaquetas, al igual que se detalló en CCV, también está asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad en cirugías mayores de hígado y TH⁽²¹⁾.

El uso profiláctico de factor VII activado recombinante (rFVIIa) ha sido recomendado, pero su administración no ha logrado reducir los requerimientos transfusionales en TH en ciertos estudios multicéntricos, mientras que sí se observó una mayor incidencia de eventos tromboembólicos^(20,21).

La terapia con concentrados de fibrinógeno y concentrados protrombóticos (PCC) guiada por TEM en TH demostró una reducción significativa de requerimientos transfusionales de glóbulos rojos, PFC y plaquetas⁽²¹⁾.

El PFC presenta niveles bajos de factores vitamina K dependientes, factor V, factor XIII, pero niveles altos de factor de von Willebrand (FvW) y factor VIII (FVIII), por lo que se deberían dar cantidades muy elevadas de PFC para aumentar los niveles de fibrinógeno y demás pro y anticoagulantes, corriendo el riesgo de aumentar aún más los niveles de FvW y FVIII, lo que podría incrementar la aparición de eventos trombóticos. En adición, su administra-

ción está asociada a un aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales. Por todo esto se ha sugerido el uso de concentrado de factores en lugar de PFC para manejo de la coagulación, siempre que se monitoree su administración mediante POC como TEG y TEM para evitar complicaciones durante el procedimiento⁽²⁰⁾.

El aumento de la actividad fibrinolítica puede ocurrir en cualquier momento del TH, pero particularmente durante la fase anhepática, debido a la falta de depuración de tPA, seguido inmediatamente luego de la reperfusión por un aumento marcado de tPA proveniente del órgano donado, llevando a algunos pacientes a desarrollar un sangrado agudo difícil de controlar. Se ha reportado que, si el injerto presenta una buena funcionalidad, la hiperfibrinólisis luego de la reperfusión es generalmente autolimitada y no requiere tratamiento, pero en presencia de una pobre función del órgano la hiperfibrinólisis puede persistir, por lo que se requiere tratamiento antifibrinolítico como ATX⁽²⁴⁾.

El uso de drogas antifibrinolíticas ha probado reducir la pérdida de sangre en aproximadamente un 30% en pacientes sometidos a TH. A pesar de demostrar los beneficios de estos agentes, se ha cuestionado su seguridad, principalmente por el riesgo de eventos trombóticos o isquémicos⁽²⁰⁾, lo que limita su uso rutinario en este tipo de procedimientos.

Las PV, al ser utilizadas como POC en el diagnóstico de hiperfibrinólisis, han reemplazado métodos de laboratorios como dímero D, complejos trombina/antitrombina, tPA y PDF, ya que éstos presentan mayores tiempos de análisis imposibilitando la toma de decisiones rápidas necesarias en TH. Sin embargo, se debe estar al tanto de que los valores de referencia provistos por el fabricante para la detección de hiperfibrinólisis mediante el uso de PV (ML > 15% en ROTEM⁽⁶⁾ o lisis30 > 8% en TEG) fueron calculados a partir de muestras de voluntarios sanos, por lo que estos datos no necesariamente pueden tener el mismo impacto clínico en un TH⁽²²⁾.

La guía de la Sociedad Europea de Anestesiología recomienda el uso de ATX para el tratamiento de fibrinólisis (evidente a partir de la exudación microvascular o la medición de la lisis del coágulo por PV) pero no como profilaxis de rutina⁽⁹⁾.

Otras de las alteraciones hemostáticas que se producen durante el TH es la hipofibrinogenemia. Los niveles de fibrinógeno en pacientes cirróticos están

reducidos debido tanto a la disminución en su síntesis como al aumento en su pérdida, y sus niveles no aumentan en etapas postoperatorias, siendo su disminución en esos momentos un predictor de complicaciones y de aumento de la mortalidad⁽²⁰⁾.

El tratamiento en una deficiencia de fibrinógeno es el reemplazo con crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno, considerándose a éste último más seguro. La dosis a administrar puede ser calculada en base al aumento en plasma de fibrinógeno o de la firmeza del coágulo en el FIBTEM o TEG Funcional Fibrinogen y es importante mantener los niveles de fibrinógeno en un rango normal en presencia de trombocitopenia para evitar el sangrado, ya que en ausencia de sangrado clínico relevante debido a un bajo recuento plaquetario o disfunción plaquetaria, la transfusión de plaquetas debe ser evitada debido a los eventos adversos que provoca y que fueron detallados anteriormente⁽²⁰⁾.

Una alternativa al uso de concentrado de fibrinógeno es utilizar PFC y crioprecipitados⁽²¹⁾. Sin embargo, y como ya se explicó, la transfusión de PFC está asociada con varios efectos adversos, por lo que su uso ha sido reemplazado por otros más seguros.

En el caso de realizar el seguimiento de los niveles de fibrinógeno con PV, no se debería evaluar sólo los resultados del EXTEM, ya que esto puede llevar a una excesiva administración de fibrinógeno. Una evaluación adecuada del FIBTEM en simultáneo con el EXTEM permitiría manejar las transfusiones de acuerdo con los resultados obtenidos en ambos ensayos⁽²⁵⁾.

El monitoreo de la coagulación con PV básicas (EXTEM en TEM o kaolín TEG en TEG), sin la evaluación de fibrinógeno (FIBTEM en TEM o TEG Funcional Fibrinogen en TEG) puede llevar a un aumento en las transfusiones de plaquetas para aumentar la MCF/AM de la PV básica respectivamente, pudiendo ser más apropiada la sustitución de fibrinógeno⁽²⁴⁾.

3. Trauma

El grado de injuria y de hipoperfusión son los gatillantes de la coagulopatía en el trauma/shock. Este escenario clínico ocurre en aproximadamente un 25% de todos los casos severos de injuria, presentando defectos de la coagulación complejos, grandes requerimientos transfusionales, disfunción orgánica, largas estadías hospitalarias y pobres evoluciones con altos riesgos de mortalidad⁽²⁶⁾.

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar la coagulopatía inducida por trauma (CIT), caracterizada por una reducción en la firmeza del coágulo debido a hipo/disfibrinogenemia, disfunción plaquetaria, hiperfibrinólisis, disfunción endotelial y que, además, está compuesta por acidosis, hipotermia, hemodilución, consumo de factores, lo que puede llevar a hemorragia severa y un gran volumen de fluidos de resucitación^(2,3,27).

La presencia de hipoperfusión e hipoxia aumenta la expresión de trombomodulina (TM), la cual se une a la trombina (también generada en respuesta a trauma tisular) y el complejo resultante activa la proteína C. La proteína C activada (PCa) inactiva a los factores V y VIII activados produciendo un estado hipocoagulable, y al PAI-1 causando aumento de la fibrinólisis, la cual es intensificada mediante la liberación de tPA⁽²⁷⁾.

Los estándares actuales para el manejo de trauma están basados en las PC. Muchos centros de trauma usan, por ejemplo, un RIN > 1.5 y recuento plaquetario < $100 \times 10^9/L$ para establecer la presencia de coagulopatía. Estos valores son ampliamente utilizados e incorporados en guías existentes, a pesar de la falta de evidencia robusta que avale su utilización⁽²⁶⁾, siendo además pobres predictores de sangrado, y por presentar tiempos de obtención de resultados largos, limitando su valor en el manejo de la coagulación en pacientes con sangrado severo, como ya se ha relatado^(27,28).

Las PV han sido recientemente aplicadas a este tipo de escenario, como por ejemplo el uso de TEM como POC para optimizar resucitación en pacientes en trauma⁽²⁸⁾. Su uso puede reducir la hemorragia, como ha sido reportado en la bibliografía en estudios realizados en pacientes que requirieron transfusión masiva y servir para el manejo transfusional llevando a la reducción de una exposición innecesaria de productos alogénicos⁽²⁶⁾. Esto es relevante, ya que algunos de los pacientes con injuria severa pueden estar en un estado de hipercoagulabilidad en lugar de hipocoagulabilidad y pueden no requerir terapia transfusional⁽²⁷⁾.

Trabajos publicados sobre el manejo de la coagulación en casos de trauma estipulan distintos valores de corte para los parámetros de TEM como CT, A5, A10, ML entre otros, con el fin de abordar alteraciones hemostáticas como la hipofibrinogenemia e hiperfibrinólisis, entre otras. Algunos centros utili-

zan una diferencia entre parámetros tempranos de ROTEM en el EXTEM (CT, A5, A10 y A15) y el APTEM para una detección temprana de la fibrinólisis⁽²⁷⁾.

Existen protocolos de transfusión masiva utilizados en centros de trauma, en donde un rango predefinido de sangre o de productos sanguíneos (PFC y plaquetas) es administrado para prevenir y “tratar” CIT, pero proporciones altas de volúmenes transfusionales pueden resultar en eventos adversos ya descriptos⁽²⁷⁾.

La falta de significancia estadística entre los protocolos de transfusión masiva y la prevención de la mortalidad ha cambiado la atención de los expertos hacia terapias dirigidas a las necesidades individuales del paciente a tratar⁽²⁸⁾.

La aparición de hiperfibrinólisis luego de trauma severo es poco frecuente, pero está asociada a una mala evolución, aumento de sangrado, requerimientos transfusionales y alta mortalidad⁽²⁷⁾. Existen algunas controversias en el uso rutinario de ATX en trauma severo porque puede estar asociado a un incremento en la mortalidad, por lo que se recomienda el monitoreo de este tipo de terapia en base a lo observado en el escenario clínico y no sólo por los resultados de las PV. Se recomienda que si los parámetros tempranos de ROTEM sugieren alto riesgo de hiperfibrinólisis (FIBTEM CT > 600 seg y EXTEM A5 < 35 mm) se debería verificar que se haya administrado ATX y, si se detecta fibrinólisis en análisis subsecuentes (ML > 5% dentro de los 60 minutos), entonces se debería continuar con su administración⁽²⁷⁾.

El fibrinógeno es el primer factor en caer por debajo del rango de referencia durante un sangrado y alcanza valores críticamente bajos en trauma, aumentando el riesgo de transfusión masiva y mortalidad. Por lo tanto, un reemplazo temprano de fibrinógeno en CIT puede ser eficaz en la corrección de la coagulopatía, en el control de la hemorragia y en la disminución de los requerimientos transfusionales, y que su adición es requerida para mantener los niveles de fibrinógeno, ya que los protocolos transfusionales estándar (glóbulos rojos, PFC y plaquetas) no eran de utilidad para alcanzar ese propósito. Debido a que se requieren grandes volúmenes de PFC para el reemplazo de fibrinógeno, los nuevos algoritmos se focalizan en el uso temprano de crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno en la corrección de la CIT⁽²⁷⁾.

La generación de trombina se encuentra afectada en etapas tempranas de trauma, encontrándose aumentada en la mayoría de estos pacientes. Por lo que realizar una terapia temprana con PFC o PCC puede ser desfavorable, y una prolongación del CT del EX-TEM puede ser corregido con un reemplazo de fibrinógeno en casos de hipofibrinogenemia⁽²⁷⁾, evitando de esa forma posibles eventos adversos.

4. Otros escenarios:

Obstetricia

Un embarazo normal es un estado de hipercoagulabilidad debido a niveles elevados de fibrinógeno y factor VIII, entre otros, dando trazados en TEG/TEM con R, CT y CFT acortados y, AM y MCF aumentadas en comparación con una mujer no embarazada⁽³⁾.

La hemorragia postparto (HPP) es la causa principal de mortalidad materna a nivel mundial, con la embolia de líquido amniótico (AFE) como causa menos frecuente⁽²⁹⁾. La HPP es definida comúnmente como la pérdida de sangre en un volumen ≥ 500 mL luego del nacimiento del bebé por parto natural, o de un volumen ≥ 1000 mL luego de una cesárea. Sin embargo estos valores no toman en cuenta el estado de salud preexistente, y la pérdida de sangre de volúmenes tan bajos como 200 mL podrían poner en peligro la vida de una mujer con una anemia severa o enfermedad cardíaca⁽³⁰⁾.

La literatura evalúa las complicaciones hemorrágicas en pacientes obstétricas sugiriendo que las PV pueden generar una terapia transfusional muchas más individualizada, revirtiendo la coagulopatía y evitando el uso de grandes volúmenes de, por ejemplo, PFC, plaquetas, crioprecipitados⁽²⁹⁾, ya que aproximadamente el 1% de las mujeres que realizan parto natural requieren transfusiones, pero ese porcentaje aumenta a 5% ó 6% en aquéllas a las que se les realiza cesárea⁽³⁰⁾.

Al tener tiempos de análisis menores que las PC, su utilización como POC se ha incrementado en la población obstétrica⁽²⁹⁾.

La administración de complejos protrombóticos, rF-VIIa y ATX puede simultáneamente limitar la administración de hemocomponentes y revertir la coagulopatía en pacientes obstétricas en shock, y el uso de PV como guía del manejo de estos productos puede evitar complicaciones trombóticas post-resucitación debido al uso de los mismos⁽²⁹⁾.

Charbit B y col. detallan en su trabajo que las mujeres estudiadas con HPP severa presentaban, entre varias alteraciones hemostáticas, un fibrinógeno significativamente bajo y este parámetro era el único marcador asociado con el grado de severidad de la HPP. El valor predictivo negativo para el desarrollo de HPP severa a una concentración de fibrinógeno > 4 g/L fue de 79%, mientras que el valor predictivo positivo a una concentración ≤ 2 g/L fue del 100%. Estos hallazgos indican que la medición de fibrinógeno anticipa el riesgo de sangrado severo en HPP⁽³¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su actualización del año 2017 para el tratamiento de la HPP, recomienda lo siguiente⁽³²⁾:

- La administración temprana de ATX por vía intravenosa (IV) en el transcurso de las 3 horas posteriores al parto, además de la atención estándar, para las mujeres con diagnóstico clínico de hemorragia posparto (HPP) después de parto vaginal o cesárea.
- La administración de ATX debe considerarse parte del paquete de tratamiento estándar de la HPP y debe comenzar lo antes posible después del inicio del sangrado, antes de que transcurran 3 horas del parto. El ATX para el tratamiento de la HPP no debe comenzar con una demora de más de 3 horas después del parto.
- El ATX debe utilizarse en todos los casos de HPP, independientemente de si el sangrado se debe a un traumatismo del aparato genital o a otras causas.
- El ATX debe administrarse a una dosis fija de 1 g en 10 mL (100 mg/mL) por vía IV, a razón de 1 mL por minuto (es decir, durante 10 minutos), con una segunda dosis de 1 g por vía IV si el sangrado continúa después de 30 minutos.
- Para el tratamiento de la HPP, el ATX debe administrarse solamente por vía IV. Es prioritario investigar otras vías de administración del ATX.

Esta actualización se llevó a cabo gracias a un estudio en el que se concluye que la administración de ácido tranexámico a mujeres con hemorragia posparto reduce las muertes por hemorragia y laparotomía para controlar el sangrado sin evidencia de efectos adversos o complicaciones, y si se administra poco después del parto, el ácido tranexámico reduce la muerte por sangrado en casi un tercio⁽³³⁾. Las guías de manejo de HPP del SCC de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)

reconocen y recomiendan⁽³⁴⁾:

- El uso de las pruebas viscoelásticas como la tromboelastometría reduce la cantidad de sangrado y transfusiones en distintos ámbitos incluido el sangrado obstétrico, teniendo como ventaja la rapidez de devolución de resultado en esta situación crítica.
- Medir TP, APTT y fibrinógeno por Clauss o POC TEM/TEG durante la HPP y que en caso de utilizar recomendaciones de terapia de reemplazo basadas en PV deben ser a través de algoritmos locales en acuerdo con los hematólogos.
- Monitorear en el laboratorio los recuentos de plaquetas y que las mediciones de fibrinógeno derivadas del TP no deben usarse.
- Si las pruebas clásicas de laboratorio o las viscoelásticas son normales no se debe aportar PFC.
- No utilizar fibrinógeno de manera preventiva o en ausencia de monitoreo de fibrinógeno sea por PC o PV.
- Las decisiones transfusionales guiadas a través de algoritmos utilizando PV son al menos tan eficaces como las basadas en test clásicos de laboratorio.

Hemofilia

Hemofilia A y hemofilia B son los desórdenes hemorrágicos congénitos más comunes producidos por una deficiencia o defecto de factores coagulantes VIII y IX, respectivamente⁽²⁾.

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes que presentan la clase severa de hemofilia en base al porcentaje de factor coagulante que presentan en plasma, no presentan un patrón hemorrágico esperable en correlación con dicha actividad. Por el contrario, síntomas hemorrágicos inesperados en pacientes con la clase moderada de la enfermedad pueden ser evidentes. La razón de esta discrepancia entre la severidad clínica y el fenotipo observado en pruebas de laboratorio todavía no ha sido dilucidada, probablemente debido a que la heterogeneidad del fenotipo clínico es multifactorial. Además, el APTT es una prueba que presenta una limitación, reactivo y equipo dependiente, para detectar niveles bajos de factores de coagulación⁽²⁾.

La combinación de PC con PV puede llevar a un mejor entendimiento de la hemostasia en pacientes hemofílicos de forma individual, lo cual puede ser útil para la predicción de fenotipos hemorrágicos y

para el diseño de terapias hemostáticas a largo tiempo más adecuadas. Las PV son especialmente útiles para la evaluación del tratamiento con agentes *bypa-seantes* en aquellos pacientes hemofílicos que han desarrollado un inhibidor, para poder determinar la dosis adecuada a administrar y para monitorear la respuesta terapéutica. En el uso profiláctico de concentrados de FVIII se observó que la medición de FVIII coagulante en plasma no es un buen predictor de riesgo de sangrado en pacientes con hemofilia A, mientras que el uso de PV para dicho tratamiento está siendo evaluado en algunos estudios⁽²⁾.

Sepsis

La sepsis está asociada con anormalidades hemostáticas que llevan a una marcada generación de trombina y formación de fibrina produciendo una activación de la coagulación aumentada (hipercoagulabilidad), pudiendo estar asociada a un estado hiperfibrinolítico. A medida que la infección empeora, los mecanismos protectores locales pueden diseminarse, resultando en una CID⁽³⁵⁾. Se ha demostrado que pacientes sépticos con CID presentan un perfil de hipocoagulabilidad, mientras que pacientes sépticos sin CID tienen un perfil de hipercoagulabilidad⁽⁴⁾. PAI-1 y TAFI son marcadores que pueden ser utilizados para cuantificar fibrinólisis, se encuentran elevados en sepsis y están relacionados con falla multiorgánica y mortalidad. Sin embargo, no es posible obtener información en tiempo real con estos ensayos, requiriendo un laboratorio especializado y mayores tiempos de análisis. Las PV podrían ser útiles para caracterizar la coagulopatía séptica⁽³⁵⁾, como también ser utilizados como una prueba de diagnóstico temprano en la identificación de pacientes sépticos con alto riesgo de desarrollar CID⁽⁴⁾.

Sistemas mecánicos de soporte circulatorio

El ECMO (siglas en inglés para referirse a membrana de oxigenación extracorpórea) es un método de reemplazo para el intercambio gaseoso pulmonar y/o para el soporte de la función cardíaca en pacientes con falla pulmonar o cardíaca. Pacientes con ECMO requieren anticoagulación sistémica y persistente para evitar formación de coágulos que pudieran provocar el fallo del dispositivo, siendo la heparina el anticoagulante más utilizado. Si bien la terapia anticoagulante se debe controlar con ACT o preferentemente con medición de la actividad anti

factor X activado (Xa), se ha investigado la utilidad de las PV en el monitoreo de la anticoagulación en este tipo de pacientes, o para la evaluación del riesgo hemorrágico y trombótico que puedan presentar⁽⁴⁾. Pacientes con dispositivos de asistencia ventricular en etapas finales de falla cardíaca y en espera de trasplante, también requieren anticoagulación sistémica. El uso de PV en estos pacientes puede también ser de utilidad, ya que el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas existe aún con un RIN en un rango óptimo de anticoagulación⁽⁴⁾.

Declaración de conflictos de interés

La autora declara que ha recibido el pago de pasaje aéreo e inscripción por parte de Siemens Healthcare S.A. y de hospedaje por parte de FELSAN S.R.L. para el 14º CONGRESO NACIONAL BIOQUÍMICO, CUBRA XIV, 2017 en San Carlos de Bariloche, Argentina.

Bibliografía

- López MS, Martinuzzo ME, Agustina Fares Taie A y col. Thromboelastography and Thromboelastometry. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016; 50 (2): 319-28.
- Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol*. 2016; 174: 503-514.
- Hans GA, Besser MW. The place of viscoelastic testing in clinical practice. *Br J Haematol* 2016; 173: 37-48.
- Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (Suppl 4): S299-S308.
- Lier H, Vorweg M, Hanke A y col. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hämostaseologie*. 1 2013: 51-61.
- Haas T, Görlinger K, Grassetto A y col. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anestesiologica*. 2014; 80: 1320-1335.
- Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography. *Hämostaseologie*. 2006: S21-S29.
- Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding (Review). *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group*. 2017; Issue 1: 1-107.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A y col. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34: 332-395.
- Thakur M, Ahmed AB. A Review of Thromboelastography. *International Journal of Perioperative Ultrasound and Applied Technologies*. 2012; 1 (1): 25-29.
- Dai Z, Chu H, Wang S, Liang Y. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2018; 44: 23-31.
- Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke KG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31: 1052-1057.
- Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A y col. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*. 2013; 118: 40-50.
- Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T y col. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140(5): 1117-1124.
- Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA y col. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point of care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2011; 115: 1179-1191.
- Weber CF, Gorlinger K, Meininger D y col. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012; 117: 531-47.
- Deppe AC, Weber C, Zimmermann J y col. Point-of-care thromboelastography/ thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016; 203: 424-433.
- Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K y col. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus*. 2017: 1-9.
- Meesters MI, Burtman D, van de Ven PM, Boer C. Prediction of Postoperative Blood Loss Using Thromboelastometry in Adult Cardiac Surgery: Cohort Study and Systematic Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32: 141-150.
- Saner FH, Gieseler RK, Akız H, Canbay A, Görlinger K. Delicate Balance of Bleeding and Thrombosis in End-Stage Liver Disease and Liver Transplantation. *Digestion*. 2013; 88: 135-144.
- Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW y col. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion*. 2014; 54: 2760-2768.
- Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, Planinsic R, Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2016; 116 (4): 507-12.
- Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int*. 2013; 33: 961-974.
- Mallett SV. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41: 527-537.

25. Rouillet S, Freyburger G, Cruc M y col. Management of Bleeding and Transfusion During Liver Transplantation Before and After the Introduction of a Rotational Thromboelastometry-Based Algorithm. *Liver Transpl.* 2015; 21:169-179.
26. Veigas PV, Callum J, Rizoli S y col. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 24; 114: 2-14.
27. Winearls J, Reade M, Miles H y col. Targeted Coagulation Management in Severe Trauma: The Controversies and the Evidence. *Anesth Analg.* 2016; 123: 910-24.
28. Salinas D. Viscoelastic Studies: Effective Tools for Trauma and Surgical Resuscitation Efforts. *AORN J.* 2017; 105: 370-383.
29. Hurwich M, Zimmer D, Guerra E y col. A Case of Successful Thromboelastographic Guided Resuscitation after Postpartum Hemorrhage and Cardiac Arrest. *J Extra Corpor Technol.* 2016; 48: 194-197.
30. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M y col. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 2010; 11: 40.
31. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E y col. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 266-73.
32. Recomendación de la OMS sobre el ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia puerperal. OMS: actualización 2017. <https://extranet.who.int/rhl/es/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/postpartum-care/who-recommendation-tranexamic-acid-treatment-postpartum-haemorrhage>.
33. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R y col. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 2105-16.
34. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J, for the Subcommittees on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 205-10.
35. Panigada M, Zacchetti L, L'Acqua C y col. Assessment of Fibrinolysis in Sepsis Patients with Urokinase Modified Thromboelastography. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e0136463. doi: 10.1371/journal.pone.0136463. eCollection 2015.
36. Serraino CF, Murphy CJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesthesiol* 2017; 118 (6): 823-33