



Artículo de revisión

Tromboelastografía y sus aplicaciones clínicas

Thromboelastography and its clinical applications

*Franceschi José Luis.

*Servicio de Hematología del Instituto Oncológico Nacional.

Palabras claves:

tromboelastografía coágulo sanguíneo, coagulopatías, pérdidas sanguíneas

Keywords:

thromboelastography, blood clot, coagulopathy, blood loss.

Correspondencia a:

Dr. José Franceschi

Correo electrónico:

jfranceschi@cwpanama.net

Resumen

La tromboelastografía (TEG), es la representación gráfica de la formación y destrucción del coágulo sanguíneo, así como de sus características de viscosidad y elasticidad. En la actualidad la tromboelastografía es una herramienta de uso rutinario no solo en trasplante hepático, sino también en cirugía cardíaca y vascular, obstetricia y neonatología, donde ha demostrado ser de gran utilidad tanto para ayudar a esclarecer los diferentes tipos de coagulopatías como sirviendo de guía para la utilización de productos sanguíneos y farmacológicos con el fin de disminuir en forma importante los costos y las complicaciones relacionados con la transfusión. La aplicación de la tromboelastografía a un subgrupo específico de pacientes, neonatos e infantes, continúa en desarrollo, puede ser útil para predecir pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Abstract

Thromboelastography (TEG) is a graphical representation of the formation and destruction of the blood clot and its viscosity characteristics and elasticity. Today thromboelastography is a tool for routine use not only in liver transplantation, but also in cardiac and vascular surgery, obstetrics and neonatology, which has proved very useful both to help clarify the different types of coagulopathy as serving as a guide for the use of blood and drug products in order to significantly decrease the costs and complications associated with transfusion. The application of the thromboelastography to a specific subset of patients, neonates and infants, continues in development, it can be useful in predicting blood loss in patients undergoing cardiac surgery.

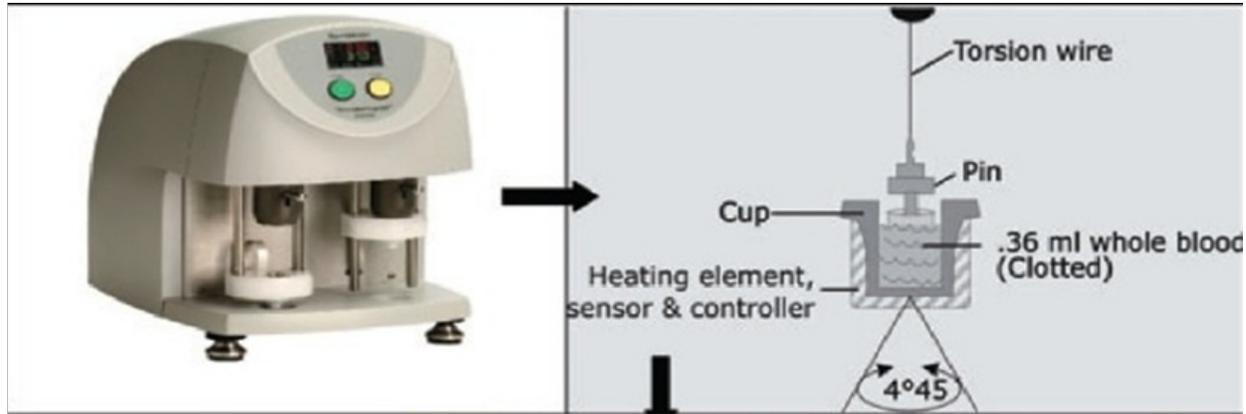
INTRODUCCIÓN

La tromboelastografía (TEG), fue descrita hace más de 60 años por Hartner, en Alemania, es la representación gráfica de la formación y destrucción del coágulo sanguíneo, así como de sus características de viscosidad y elasticidad. Hace 30 años su popularidad era reducida en la práctica clínica; especialmente, por su baja reproducibilidad y la demora en los resultados. Pero con los avances tecnológicos y la sistematización de los resultados ha disminuido el tiempo de ejecución y se ha logrado una fácil interpretación de la misma, mejorando su reproducibilidad lo que generó durante los años ochenta, el inicio de su uso en la práctica clínica [1]. Inicialmente sus utili-

dades estaban enfocadas únicamente en la evaluación global de la coagulación durante el transoperatorio de trasplante hepático, por ser una de las cirugías de mayor sangrado y cambios abruptos en el proceso de coagulación.

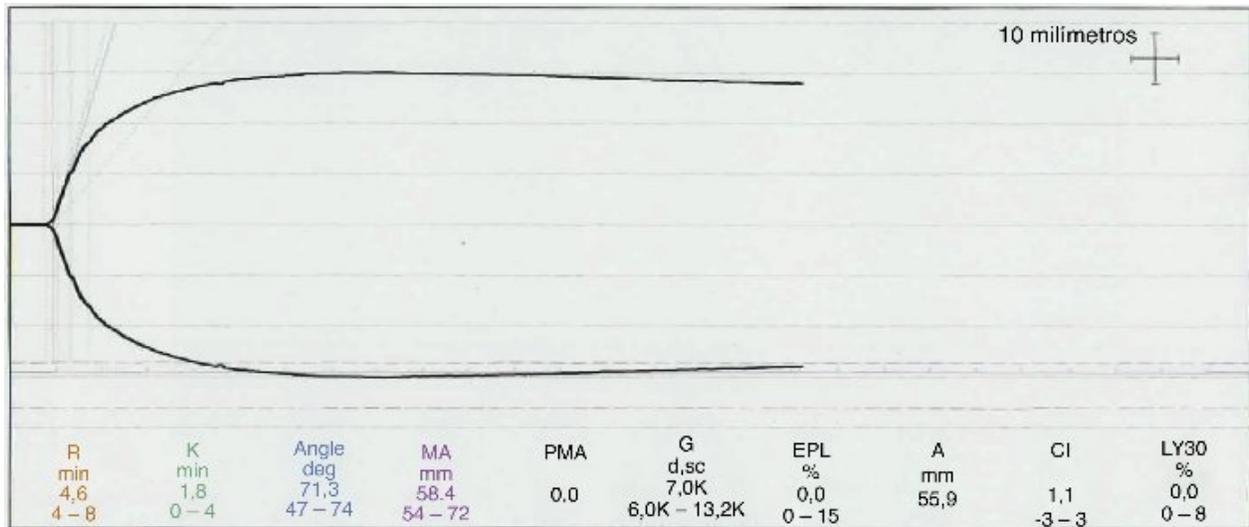
Actualmente la tromboelastografía es una herramienta de uso rutinario no solo en trasplante hepático, sino también en cirugía cardíaca y vascular, donde ha demostrado ser de gran utilidad tanto para ayudar a esclarecer los diferentes tipos de coagulopatías como sirviendo de guía para la utilización de productos sanguíneos y farmacológicos

Figura 1. Tromboelastografo



Izquierda: tromboelastografo. Derecha: funcionamiento del tromboelastografo

Figura 2. Tromboelastografía normal



con el fin de disminuir en forma imponente los costos y las complicaciones relacionados con la transfusión [2-4].

En 2006 la tromboelastografía fue incluida por la Sociedad Americana de Anestesiología como parte de los laboratorios para monitorizar la coagulación durante el transoperatorio [5]. A lo largo de los últimos años la utilización de la tromboelastografía se ha extendido a situaciones clínicas en las cuales la evaluación de la coagulación se ha convertido en otro pilar del cuidado del paciente, como en cirugías de alto sangrado, entre las cuales se encuentran los reemplazos articulares, la instrumentación de columna y los traumas, entre otras, así como la evaluación y el seguimiento de terapias anticoagulantes (warfarina, heparinas fraccionadas y no fraccionadas) antes de llevar a los pacientes a procedimientos; también, para evaluar la reversión de la heparina con protamina, así como para el manejo y el seguimiento de pacientes en unidades de urgencia especialmente, en trauma y en las unidades de cuidados intensivos [6].

La tromboelastografía se realiza colocando 0,36 ml de sangre total, previamente mezclada con caolín, en una cubeta, en la cual entra un pin conectado a una guía de torsión. La cubeta oscila 4° cada 10 segundos; con la formación del coágulo se produce una adhesión progresiva de la cubeta con el pin, lo cual genera el movimiento de éste; dicho movimiento es graficado en un computador, y produce los siguientes datos (Figura 1) [2,6]:

- R: Tiempo de Reacción: Periodo transcurrido entre la colocación de la sangre y el comienzo de la formación de fibrina. Refleja la acción de las proteínas (factores) de la coagulación. Se prolonga en: anticoagulación con heparina; warfarina; en déficit de los factores de coagulación, ya sea congénito ó adquirido; por hemorragia o hemodilución, u otra entidad clínica que haga disfuncionales las proteínas de la coagulación. Los valores normales son entre 4 y 8 minutos. (Figura 2)
- K: Tiempo de Coagulación: Tiempo desde el comienzo de la formación del coágulo hasta la máxima fuerza de

éste. Se acorta cuando hay aumento en la función plaquetaria ó aumento de fibrinógeno, y se prolonga al existir déficit de proteínas de coagulación, anticoagulantes ó antiagregantes plaquetarios. El valor normal es de 0-4 minutos.

- **Ángulo alfa:** Está formado por el brazo de R y la pendiente de K. Representa la velocidad de formación del coágulo. Aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria, ó en elevación del fibrinógeno; por el contrario, disminuye con bajas concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, anticoagulantes ó antiagregantes plaquetarios. El valor normal es de 47°-74°.

- **MA: Amplitud Máxima:** Evalúa la interacción entre la fibrina y las plaquetas; en especial la función plaquetaria. Disminuye en presencia de antiagregantes plaquetarios ó trombocitopenia marcada, y aumenta en hiperagregabilidad plaquetaria. El valor normal es de 55-73 mm.

- **LY30:** Refleja el porcentaje de la lisis del coágulo posterior a la MA, lo que expresa la estabilidad de este. Se incrementa en fibrinólisis. El valor normal es del 0 % al 8 %.

- **G:** Mide de forma global la firmeza del coágulo. El valor normal es de 6-13 dinas por cm².

- **IC: Índice de coagulación:** Mide de forma global el estado de la coagulación. El valor normal es de -3 a 3. Los valores inferiores a -3 son indicadores de hipocoagulabilidad, y los mayores a 3, indicadores de hipercoagulabilidad. Hoy en día, y cada vez más a menudo, la tromboelastografía se utiliza en múltiples situaciones clínicas; su uso se amplía cada día más. Dentro de las principales ventajas de la utilización de la tromboelastografía [2,6] se encuentran:

- Rapidez de los resultados (minutos).
- Facilidad para realizarla y para interpretarla.
- Requiere solamente 1 ml de sangre para su realización.
- Evalúa en forma global la coagulación desde la formación del coágulo hasta su destrucción (fibrinólisis).
- Ayuda en la diferenciación entre sangrado debido a alteración de la coagulación y hemostasia quirúrgica inadecuada.
- Detecta la hipercoagulabilidad, especialmente en trauma y en cirugía, y sirve como predictor de eventos trombóticos postoperatorios [7,8].
- Tiene en cuenta la temperatura real del paciente.
- Racionaliza la utilización de productos sanguíneos y agentes hemostáticos.

- Se pueden efectuar ensayos terapéuticos in vitro en el tromboelastógrafo antes de aplicarlos al paciente.

Originalmente la tromboelastografía fue diseñada para utilizarse al lado del paciente, en la sala de cirugía ó en las unidades de cuidados intensivos; hoy en día están empezando a aparecer publicaciones en las cuales reportan su utilización en laboratorios centrales, lo cual amplía su aplicación a diagnósticos más específicos, que requieren estandarizaciones especiales [9].

El mapeo plaquetario es una modificación de la tromboelastografía estandar que permite el examen de la función plaquetaria en la presencia y en la ausencia de trombina. Demuestra la máxima función plaquetaria proporcionando así relevancia al valor de inhibición de la función plaquetaria. Además demuestra la función plaquetaria inducida por agonistas lo cual proporciona información referente a la eficacia y el efecto de los agentes antiplaquetarios. Esta información permite a los clínicos identificar resistencia a drogas antiplaquetarias y a titular dosis para obtener el mejor efecto antiplaquetario

Aplicaciones clínicas

En la literatura médica hay aproximadamente unas 3800 publicaciones, más de 1000 en el último año y abarcan desde revisiones, ciencias básicas e investigación clínica. La mayoría de los estudios están enfocados en el área del trasplante de hígado donde inicialmente se desarrolló la metodología pero posteriormente se ha ampliado abarcando la cardiología, la cirugía cardíaca, trauma y cuidados intensivos, medicina transfusional entre otros.

Trasplante hepático

El hígado es el principal sitio de producción de factores de la coagulación y como tal, la insuficiencia hepática primaria y secundaria pueden contribuir a un estado hipocoagulable. Una trombocitopenia, debido a una coagulación intravascular diseminada o secundaria a hiperesplenismo pueden contribuir a este estado de deficiencia de factores de la coagulación. La azotemia que se deriva de un síndrome hepatorenal puede agravar aun más una ya existente deficiencia plaquetaria causando una deficiencia cualitativa de las mismas [10].

Así pues los pacientes de trasplante hepático representan una población única de pacientes quirúrgicos; debido al alcance sistémico de su enfermedad y a los retos que ellos enfrentan intraoperatoriamente y postoperatoriamente. Durante la fase anhepática del trasplante, los niveles de activador tisular del plasminógeno procedentes del hígado enfermo están todavía incrementados, contribuyendo adicionalmente al ya existente estado hipocoagulable. Resultados de tromboelastografías seriadas guían las decisiones transfusionales: la importancia de evitar el exceso de transfusiones no puede ser excesivamente valorado; ya que estos pacientes a menudo expe-

rimentan pérdidas de sangre masivas pero pueden llegar a hacerse hipertensos en la fase de reperfusión. Además en este período, la suplementación de factores de la coagulación es todavía crucial mientras que el nuevo hígado trasplantado recupera su capacidad de síntesis. Así que finalmente se entiende que el papel de la tromboelastografía en el trasplante de hígado es claro: se ha demostrado que reduce considerablemente los requerimientos transfusionales, incluso en esta población de pacientes en los cuales la transfusión es uno de los pilares de la terapia intraoperatoria, cuantificando las necesidades exactas de plaquetas y de factores de la coagulación [12].

Cirugía de derivación cardiopulmonar

La circulación extracorpórea causa disfunción plaquetaria, activación de factores de la coagulación y finalmente, depleción de factores de la coagulación debido al paso de sangre a través de superficies plásticas y de metal, permitiendo la adherencia entre el fibrinógeno y el factor Von Willebrand. Subsecuentemente las plaquetas pueden adherirse a estos complejos, activando la cascada de la coagulación causando la producción de trombos [11, 13,14].

Adicionalmente, el procedimiento quirúrgico en si puede producir un trastorno de la coagulación: la desorganización del endotelio vascular expone el factor tisular, y este activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, mientras que la cirugía en si induce inflamación, activando las plaquetas. [13]. Como resultado de esto, los pacientes de cirugía de derivación cardiopulmonar reciben dosis altas de heparina durante la misma para evitar la formación de trombos. Las dosis son tan grandes que estas exceden la capacidad del tiempo parcial de tromboplastina activada (aTPP) de monitorear la coagulación en estos pacientes: mientras muchos médicos monitorean los pacientes durante la derivación cardiopulmonar usando el tiempo de coagulación en sangre activado (ACT), este ensayo solo provee una información de un fragmento muy pequeño del proceso global de la coagulación [11,13] de por medio.

La tromboelastografía permite abordar la coagulación ambas en la presencia de heparina y en ausencia ó aislada de ella, finalmente mejorando la especificidad de los productos sanguíneos seleccionados en un momento dado, reduciendo la cantidad de sangre transfundida e incluso el número de pacientes que reciben transfusión [11,13,14]. Por otro lado, la tromboelastografía provee además información temperatura-especifica, crucial en el diseño de la cirugía de derivación cardiopulmonar, dado que la temperatura de los pacientes es sustancialmente mas fría que lo normal [14].

Obstetricia

Hasta 8% de las mujeres con embarazos normales presentan algún grado de trombocitopenia; dado el grado de tamizaje en esta población, no es sorprendente que aun un modesto, asintomático estado de trombocitopenia sea

detectado [15]. Aunque a menudo no es una causa de cambios marcados en la coagulación, la cuenta de plaquetas sigue siendo un factor mayor en las decisiones en la anestesia obstétrica.

La tromboelastografía esta siendo cada vez mas utilizada de rutina para predecir riesgo de morbilidad asociado a la anestesia epidural. Puede ser utilizada también para diferenciar el estado hipercoagulable fisiológico a menudo observado en el tamizaje de coagulación del embarazo de la pre eclampsia y síndrome de HELLP.

La Tromboelastografía puede jugar un papel importante en la hemorragia post parto ayudando a los médicos rápidamente a identificar y tratar la deficiencia en cuestión. Esto es muy importante no solo desde la perspectiva del cuidado del paciente, sino además como un medio de preservar recursos de productos sanguíneos valiosos [16].

Aplicaciones futuras

Cardiología

Las aplicaciones de la tromboelastografía están siempre expandiéndose. En el área de la cardiología, el uso de la tromboelastografía y una de sus variantes el mapeo plaquetario se han expandido hasta el monitoreo de la terapia antitrombótica, como los antagonistas de los receptores de glicoproteínas (GP) IIb/IIIa ó ácido acetil salicílico y los inhibidores de la vía de ADP [17].

Dada la inmensa variabilidad en la expresión de receptores de ADP a través de las especies, la tromboelastografía y en específico el mapeo plaquetario es particularmente útil en pacientes que parecen ser "no respondedores" a la terapia antitrombótica así como permitir la optimización del tratamiento [18]. El ensayo del mapeo plaquetario, que es una modificación de la tromboelastografía, puede resultar muy útil como predictor de pérdidas estimadas de sangre en los pacientes sometidos a cirugía de derivación cardiopulmonar [19].

Esto puede ayudar a los médicos a activar de manera temprana protocolos de transfusión masiva mientras que reduce el desperdicio de productos sanguíneos resultando en una medicina transfusional más costo beneficiosa y menos perjudicial a largo y corto plazo para el paciente.

Neonatología y pediatría

La aplicación de la tromboelastografía a un subgrupo específico de pacientes, neonatos e infantes, continúa en desarrollo, puede ser útil para predecir pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

Aun en ausencia de sospecha clínica de coagulopatía, la tromboelastografía puede ser utilizada en neonatos para detectar una sepsis temprana, Especificamente, la sepsis en esta población es conocido que produce prolongaciones del R y K, mientras que reduce el MA; así que una detección temprana de estas anomalías permite una intervención antes del punto de una coagulación intra-

vascular diseminada [20]. Sin embargo, los rangos de referencia necesitan ser firmemente establecidos para este grupo etario como lo están para la población adulta.

El trabajo de Oswald y colaboradores intentó comenzar a establecer un rango de referencia para valores de la tromboelastografía en la población pediátrica, incluyendo neonatos e infantes [21]. De particular interés es la discrepancia que este trabajo y el de otros han encontrado entre los resultados de paneles de estudios estándares de coagulación (TP y TPT) y la tromboelastografía: mientras que los estudios estándar sugieren que los neonatos e infantes tienen tiempos de coagulación prolongados, los resultados de la tromboelastografía sugieren que estos grupos etarios tienen una coagulación acelerada y mayor firmeza del coagulo [22].

Notablemente, los recién nacidos sanos no muestran aumento en la tendencia hemorrágica. Dadas estas discrepancias en los resultados, no es aconsejable o recomendable utilizar paneles estándares de coagulación y tromboelastografía intercambiables en neonatos [23].

La pobre correlación de resultados de TP y TPT establecidos con la severidad de los desordenes puede llevar a una sobre estimación de la necesidad de terapia coagulante [24]. Oswald y sus colaboradores encontraron también una diferencia significativa en los parámetros de la tromboelastografía entre el grupo de los 0-3 meses y el grupo de 4-24 meses, sugiriendo que la diferencia en los rangos de referencia debería ser utilizada en el abordaje de estos grupos etarios. Cuando son monitoreados con tromboelastografía durante la cirugía cardiaca, pocos neonatos requieren transfusiones sanguíneas intraoperatoriamente, un hallazgo significativo considerando el riesgo aumentado de injuria pulmonar aguda asociada con la transfusión de plasma tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Adicionalmente, la monitorización con tromboelastografía pareciera permitir la detección temprana de pacientes neonatos con riesgo de sangrado mediastinal, permitiendo así guiar la terapia hemostática en esta población que es particularmente sensible a sobrecarga de volumen.

Trauma

La tromboelastografía puede tener además un papel único en el abordaje del paciente con trauma. La coagulopatía aguda traumática es una consecuencia devastadora derivada del daño tisular y de la hipoperfusión sistémica. La resucitación temprana agresiva con plasma fresco congelado y otros hemoderivados es crucial para la supervivencia de estos pacientes.

Dada su particular capacidad para evaluar la sangre completa, la tromboelastografía es ideal para identificar rápidamente pacientes con coagulopatía aguda traumática y activar subsecuentemente protocolos de transfusión masiva, pudiendo proveer a estos enfermos con la oportunidad de una evolución mejor. La tromboelastografía

adicionalmente ha sido utilizada para identificar el mecanismo de disfunción plaquetaria en la injuria traumática cerebral que resulta de una inhibición de el receptor de ADP. Mientras la causa de esta inhibición aun es desconocida, la identificación temprana de este estado puede contribuir a un tratamiento exitoso de la coagulopatía asociada con la injuria aguda traumática cerebral.

CONCLUSIÓN

Aunque la tromboelastografía ha existido por más de 60 años, sus contribuciones potenciales a la medicina están justo recién siendo observadas. Ahora es considerada una prueba a la cabecera del paciente. Esta prueba de monitoreo de la coagulación en sangre total provee rápidamente información valiosa más allá de lo que hacen los ensayos tradicionales basado en muestras de plasma. Tan pronto como datos adicionales se hagan disponibles con respecto a valores de referencia y estandarización, el uso de la tromboelastografía definitivamente llegará a diseminarse más.

REFERENCIAS

- [1] Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L. Thromboelastography. Present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anestesiol*, 2003;69:501-9, 509-15
- [2] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thromboelastography. *Transfus Apher Sci*. 2009;40:119-23
- [3] Ak K, Isbir CS, Teik S, et al. Thromboelastography based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg*. 2009;24:404-10
- [4] Wasonic M, McCluskey SA, Wijesundera DN, et al. The incremental value of thromboelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg*. 2010;111:331-8
- [5] American Society of Anesthesiologists Task force on perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American society of Anesthesiologists Task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology*, 2006;105:198-208
- [6] Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Labb Haematol*. 2005;27:81-90
- [7] Dai Y, Lee A, Critchley LA, et al. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg*. 2009;108:734-42

- [8] Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*.2009;67:226,75;discussion 275-6
- [9] Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography:old technology,new applications.*Clin Lab Med*.2009;29:391-407
- [10] C G Krenn and A M De Wolf. "current approach to intraoperative monitoring in liver transplantation. "current opinion in organ transplantation. Vol 13.No3. 2008.pp 285-290
- [11] M Kroll. "thromboelastography.Theory and practice in measuring hemostasis. *Clinical laboratory news*. Vol 36.No 12, 2010.pp 8-10
- [12] R J Mc Carthy, K J Tuman, B Chen and D Ivankovich. "platelets integrin inhibition with c7E3 enhances the correlation between platelet aggregometry and thromboelastography MA values". *Anesthesia & Analgesia*. Vol 86.1998, pp s219
- [13] A R Hobson, R A Agarwal, R A Swallow, K D Dawkins and N P Curzen. "Thromboelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology" *Platelets*. Vol 17, No 8.2006. pp 509-518
- [14] A B Gelb, R I Roth, J Levin. M J London, RA Noall, W W Hauck, M Cloutier, E Verrier and D T Mangano. "Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass. Lack of correlation with clinical bleeding" *Journal of clinical pathology*. Vol 106. No 1. 1996. Pp 87-99
- [15] R A Kadir and McLintoock, "thromboelastography and disorders of platelet function in pregnancy", *seminars in thrombosis and hemostasia*,vol 37, No 6, 2011, pp 640-652
- [16] O. Onwuemene, D Green and L Keith, "Postpartum hemorrhage management in 2012: Predicting the future", *International journal of gynecology & obstetrics*, Vol 119, No 1, 2012, pp 3-5
- [17] J H Waters, D G Anthony, A Gottlieb and J Sprung, "Bleeding in a patient receiving platelet aggregation inhibitors ", *Anesthesia and Analgesia*, Vol 93, No 4, 2001, pp 878-882
- [18] L Bochsén, B Wiinberg, M Kjelgaard-Hansen, D A Steinbrüchel and P I Johansson, " Evaluation of the TEG platelet mapping assay in blood donors", *Thrombosis journal*, Vol 5, 2007, p 3
- [19] N S Weitzel, L B Weitzel, L E Epperson, A Karimpour-ford, Z V Tran and T Seres, "Platelet mapping as part of modified thromboelastography (TEG) in patients undergoing cardiac surgery and cardiopulmonary bypass", *Anesthesia and pain management*, Vol 67, No 10, 2012, pp 1158-1165
- [20] H W Grant and G P Hadley, "Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography", *Pediatric Surgery International*, Vol 12, No 4, 1997, pp 289-295
- [21] E Oswald, B Stalzer "Thromboelastography in children; age-related reference ranges and correlations with standard coagulation test", *British journal of Anesthesia*, Vol 105, No 6, 2010, pp 827-835
- [22] T Hass, N Spielmann, J Mauch, O Speer, "Comparison of thromboelastography with standard plasmatic coagulation testing in pediatric surgery", *British Journal of Anesthesia*, Vol 108, No 1, 2012, pp 36-41
- [23] M Radicioni, D Mezzeti, A Del Vecchio, "Thromboelastography ; might work in neonatology too", *Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine*, Vol 25, No S4, 2013, pp 10-13