

HEMATOLOGÍA

SANGRADO MASIVO: USO DE TROMBOELASTOMETRÍA Y TROMBOELASTOGRAFÍA ROTACIONAL

Daniela Mata Chacón*

SUMMARY

Massive blood loss is considered an important cause of preventable mortality worldwide. It is associated with secondary coagulopathy, a decrease in tissue perfusion, and consumption of coagulation factor and platelets. There are two elemental concepts that should be distinguished: control damage surgery and resuscitation in hemostatic control; one emphasizes on provisional but early hemostatic control, while the other one seeks prompt control of coagulopathy. As part of the therapeutic management of massive blood loss, the

resuscitation with hemostatic control requires an immediate and sustained plasmatic and platelet reconstitution, as well as red blood cells. The reconstitution of these three components resembles the physiologic composition of blood, impedes hypovolemia and coagulopathy. Viscoelastic coagulation tests (such as ROTEM or TEG) have emerged as practical, rapid and sensitive diagnostic modalities. Their role in therapeutic targeting has demonstrated multiple benefits. Blood component transfusion should be based on the analytic results of these tests.¹³

INTRODUCCIÓN

El sangrado masivo se considera una causa de muerte potencialmente prevenible al no reconocer oportunamente o tratar de forma inadecuada el sangrado. Se define como la pérdida del total de volumen sanguíneo circulante en 24 horas; pérdidas del 50% del volumen sanguíneo en 3 horas; sangrado de 150 ml por hora; pérdidas mayores a 1.5 ml/kg/min por más de 20 min; o la necesidad de reponer el 7% del peso ideal en volumen en adultos.^{2,18} La transfusión masiva se define la cantidad de productos sanguíneos necesarios para mantener la estabilidad hemodinámica; se

* Médico General.

define como la necesidad de transfundir 10 o más unidades de GRE en 24 horas, una transfusión mayor a 4 unidades de GRE en 1 hora o el remplazo del 50% de la volemia en 3 horas.² Para pacientes adultos politraumatizados, existen factores de predicción para transfusión masiva que cuentan con una especificidad entre el 80-90%.^{4,5} Se utilizan como herramientas la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, déficit de base, INR, cifras de hemoglobina, y el ultrasonido FAST. En el manejo de pacientes con sangrado masivo, se deben diferenciar los conceptos de la cirugía de control de daños y la resucitación con control hemostático. La cirugía de control de daños consiste en controlar temporalmente la fuente de sangrado para evitar el desarrollo de la triada de muerte. El control hemostático es una forma de reanimación donde se intenta tratar de forma más agresiva y temprana la coagulopatía y trastornos metabólicos asociados al sangrado masivo. Esto se logra mediante la administración temprana de hemocomponentes usados en una relación balanceada, en conjunto con hipotensión permisiva para evitar la disrupción del trombo, prevención de la hipotermia, y prevención de la acidosis y trastornos electrolíticos.^{13,19} De esta manera, se minimiza el uso de cristaloides en la reanimación y se evita la hemodilución. En estudios

clínicos se ha documentado que la reconstitución plasmática bajo un protocolo estandarizado de transfusión masiva, disminuye drásticamente la falla orgánica múltiple y las complicaciones infecciosas, mejora la sobrevida, y descenso de las muertes tempranas por hemorragias.

TRASTORNOS ASOCIADOS AL SANGRADO MASIVO

En el paciente con sangrado masivo, se induce una respuesta hemostática dada por una liberación de tromboplastina, quien se encarga de la activación inmediata de la cascada de coagulación. Ocurre una regulación positiva de la expresión del factor tisular (FT) y generación extensa de trombina. Con el fin de evitar el exceso de formación de fibrina y constitución de trombos intravasculares, este proceso es seguido por un aumento de la actividad fibrinolítica y activación del plasminógeno. Posteriormente, con el fin de evitar el re-sangrado producto de la fibrinólisis, incrementan los niveles del inhibidor de plasminógeno activado (PAI)-1 de forma progresiva.¹⁷ Ocasionalmente, este mecanismo fisiopatológico falla y progresa hacia una respuesta sistémica diseminada, resultando en un proceso patológico coagulofibrinolítico. El daño

tisular masivo, el extenso daño endotelial, la hemodilución por el uso excesivo de volumen intravenoso, hipoperfusión, hipotermia y acidosis metabólica son factores que promueven el incremento del sangrado y el consumo de factores de la coagulación y plaquetas.³ El fibrinógeno es el primer factor de la coagulación que disminuyen drásticamente; esto ocurre debido a un consumo excesivo, pérdida por sangrado, y dilución tras el manejo con volumen.¹⁶ La reanimación agresiva con volumen aumenta la presión sanguínea, revierte la vasoconstricción y desprende el coágulo formado; esto incrementa la pérdida sanguínea, provoca coagulopatía dilucional y acidosis metabólica.^{3,13} La triada de la muerte esta formada por la coagulopatía, hipotermia y acidosis; tiene un valor predictivo de mortalidad de aproximadamente un 50-60%.⁶

COAGULOPATÍA

Al momento de ingreso al centro hospitalario, alrededor de 25-35% de los pacientes con sangrado masivo se presentan coagulopáticos.^{7,8} El manejo temprano de la coagulopatía a través del uso de protocolos de transfusión en sangrado masivo, mejora el pronóstico en las víctimas de trauma. La coagulopatía aguda asociada a sangrado masivo es un proceso

hipocoagulable multifactorial. Dentro de los factores causales involucrados se encuentra el daño tisular y endotelial con su subsecuente liberación de factor tisular quien conduce a la generación de trombina; la activación de la proteína C y anticoagulación causadas por la hipoperfusión; la hiperfibrinólisis; el consumo de factores de la coagulación y plaquetas; y la hemodilución debido al uso excesivo de cristaloides y GRE sin la administración concomitante de plasma.^{7,8,9,12} Puede existir coagulopatía, aún cuando no hayan trastornos previos de la coagulación, en caso de sangrado superior a una volemia completa o reposición de masiva con sangre desplasmatizada, cristaloides y expansores de plasma. Esto ocurre debido a que coexiste una reducción plaquetaria, del fibrinógeno, y otros factores de coagulación por hemodilución ya que se repone solamente líquido; asociado a que en el paciente politraumatizado el daño tisular desencadena la cascada de coagulación y el consumo de factores y plaquetas es mayor. Otros factores que exacerban la coagulopatía son la anemia y la hipocalcemia. Al reponer grandes volúmenes con sangre de banco sin plaquetas, el citrato actúa como quelante de calcio; los defectos en la coagulación puede ser atribuible a la hipocalcemia si su nivel es

<0.6-0.7 mmol/l. Por otro lado, en un escenario normal los glóbulos rojos contribuyen a la marginación de las plaquetas y su adhesión al endotelio; se ha demostrado que en pacientes con hematocrito <30% existe un agravamiento de la diátesis hemorrágica.^{7,15} En el escenario del trauma con hemorragia, la liberación endógena de catecolaminas estimula la salida de plaquetas a la circulación sanguínea desde el bazo y pulmones. En el contexto de trauma quirúrgico controlado, la coagulopatía está relacionada principalmente a la disminución de fibrinógeno. Por lo tanto, la reconstitución plasmática es necesaria previo al uso de plaquetas debido a la necesidad primordial de reposición de fibrinógeno y factores de coagulación. Los factores de riesgo para desarrollar coagulopatía están enunciados en la tabla.

Factores de riesgo para desarrollar coagulopatía

- Acidosis (pH <7.1)
- Hipotensión arterial (PAS <70 mmHg)
- Hipotermia (Temperatura <35°C)
- Hematocrito disminuido (Hto <30%)
- Calcio ionizado bajo
- Deficiencia de factores de coagulación y fibrinógeno
- Traumatismo extenso del tejido, hipoxia tisular

Si todos los factores de riesgo están presentes, la incidencia de coagulopatía es >98%.⁷

La presencia de coagulopatía al ingreso del paciente al servicio de emergencias indica factor de mal pronóstico. Con el tiempo, la coagulopatía aguda del shock puede progresar en una CID (Coagulación Intravascular Diseminada), especialmente cuando se asocia a sepsis. Discernir entre estas dos entidades es complejo dado que ambos presentan sangrado activo y las pruebas de coagulación estándar (TP, TTP, Fibrinógeno y Plaquetas) no son concluyentes en la diferenciación; el método que distingue más claramente estos dos procesos son las pruebas viscoelásticas (TEG o ROTEM).⁸

HIPOTERMIA

La hipotermia se clasifica como leve (34-36 °C), moderada (32-34 °C) y severa (<32 °C). Usualmente ocurre posterior al trauma debido a las condiciones del medio ambiente prehospitalario, pérdidas por evaporación en sala de operaciones y/o sala de shock, o causas iatrogénicas. La hipotermia induce cambios en la morfología de las plaquetas, promueve la disfunción plaquetaria al afectar su adhesión y agregación, interfiere en la producción de trombina, y en casos severos retarda la formación plaquetaria y estimula la fibrinólisis. Los cambios mencionados traducen una prolongación del tiempo

de sangrado. Por cada 1°C que disminuye la temperatura corporal, se ha evidenciado una disminución del 10% de la actividad de los factores de coagulación.^{3,6} El TP y el TTPa están significativamente prolongados en temperaturas menores; el Factor Tisular (FT) y el factor VIIa disminuyen con el descenso de la temperatura.⁶

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica es causada por estados de bajo flujo sanguíneo o uso excesivo de cloruro durante la reanimación con cristaloides.^{3,6,13} La acidemia influye cambios en la estructura y forma de las plaquetas, incrementa la degradación del fibrinógeno, dificulta la función de las proteasas plasmáticas, y reduce la actividad de los factores de coagulación; esto último se evidencia en una reducción de la actividad del Factor VIIa en un 90%, el complejo Factor VIIa/Factor Tisular en un 55%, y el complejo de factores Xa/Va en un 70%.^{3,6} En un pH sanguíneo disminuido, se inhibe la fase de propagación de la generación de trombina en un 50%, implicando una progresiva afectación de la formación del coágulo y el tiempo de polimerización. La acidosis contribuye en el desarrollo de la coagulopatía al interferir en la polimerización de la fibrina y debilitar la resistencia del coágulo.⁷

REANIMACIÓN CON CONTROL HEMOSTÁTICO

La transfusión de productos sanguíneos puede ser guiada por criterio clínico, pruebas de laboratorio estándar, ensayos viscoelásticos hemostáticos, o una combinación de estos en un algoritmo de transfusión dinámico y variable. La transfusión masiva consiste en administrar de forma temprana cristaloides y coloides en conjunto con hemoderivados como Glóbulos Rojos Empacados (GRE), Plasma Fresco Congelado (PFC) y Concentrados de Plaquetas. Los GRE deben ser los primeros componentes sanguíneos transfundidos en pacientes con sangrado masivo; mientras que el PFC y las plaquetas se reponen cuando es necesario restituir el volumen sanguíneo en sangrados importantes y se realiza acorde a los análisis de coagulación.²¹ La administración de GRE, PFC y Plaquetas varía según el protocolo utilizado. Algunas guías indican que se debe administrar una relación de 1:1:1 unidades de GRE:PFC:Plaquetas. Otros autores se inclinan a utilizar otros ratios de GRE:PFC, como por ejemplo 1:1, 2:1 o 3:1;²⁰ sin embargo, se ha demostrado que los resultados a corto plazo son similares.^{8,10} En un estudio se evidenció una disminución en la tasa de mortalidad de

pacientes con hemorragia al usar una proporción de 1:1.4 de PFC:GRE.²⁰ La relación 1:1:1 (GRE:PFC:Plaquetas) se aproxima o compara a la sangre total. Se han evidenciado beneficios en la sobrevida y disminución en la mortalidad de los pacientes que han recibido PFC y Plaquetas como parte de la reanimación.¹⁴ Al transfundir glóbulos rojos, se intenta mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos y optimizar el funcionamiento de las plaquetas; existe evidencia que no se debe de usar GRE como expansor de volumen.¹⁸ Se requiere el uso de GRE cuando el sangrado ha excedido 30-40% de la volemia; y en caso que el paciente presente factores de riesgo que traduzcan inadecuada oxigenación tales como alteración en la frecuencia cardíaca, reserva cardiorrespiratoria, consumo de oxígeno y enfermedad aterosclerótica de base.²² Los niveles de hemoglobina no son indicadores fidedignos en caso de sangrado agudo, por lo que está indicado reanimar con GRE cuando los valores de hemoglobina sean inferiores a 7 g/dl;¹⁸ a pesar de esto, el objetivo es mantener la hemoglobina de estos pacientes entre 7 y 9 g/dl.²¹ En pacientes con sangrado masivo, el conteo plaquetario no debe ser inferior a 50 x 10⁹ ya que a este punto se presenta sangrado microvascular.²⁰ El tratamiento

empírico con plaquetas se recomienda cuando hay evidencia de disfunción plaquetaria o en pacientes con insuficiencia renal.^{18,20} La administración del PFC está indicada cuando los pacientes hayan requerido >10 U de GRE y aun continúan requiriendo reanimación con control hemostático. La relación 1:1 de GRE:PFC está asociado con un aumento en la sobrevida y una disminución de muertes tempranas por sangrado.⁶ El uso de crioprecipitados está recomendado para pacientes con disminución del fibrinógeno por debajo de 100 mg/dl. Cada unidad de PFC contiene 0.5 g de fibrinógeno además de otras proteínas de la coagulación.¹⁸

ANÁLISIS DEL ESTADO DE COAGULACIÓN

PRUEBAS DE COAGULACIÓN ESTÁNDARES

En general, las pruebas de coagulación estándares incluyen el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el tiempo de protrombina (TP), la razón internacional normalizada (INR), el recuento plaquetario, y el fibrinógeno en plasma. Estas describen únicamente los primeros 20-60 segundos de la formación del trombo, proceso que probablemente no se ha completado hasta pasados los 15-30 minutos; por lo tanto presentan

una falta de monitorización en tiempo real.¹² Los exámenes de laboratorio habituales no cumple la función de predecir la hemorragia, valorar la interacción entre los factores de la coagulación y las plaquetas, determinar la presencia de coagulopatía por hipotermia (ocasionando una falta en la medición de las consecuencias de la hipotermia sobre la hemostasia). Tampoco discriminan entre el mecanismo fisiopatológico del sangrado; por ejemplo, se puede dar una prolongación del TPTa por deficiencia de los factores intrínsecos de la coagulación, déficit de fibrinógeno, hipotermia, heparinización o aumento de la fibrinólisis. Cada uno de estos trastornos requiere un manejo diferente.^{7,11} Estos exámenes evalúan únicamente aspectos parciales de la cascada de coagulación, disfunción plaquetaria o fibrinólisis. Son de uso limitado en cuanto al diagnóstico y la evaluación de los riesgos en pacientes quirúrgicos o en estado crítico.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LAS PRUEBAS VISCOELÁSTICAS

Los ensayos viscoelásticos hemostáticos fueron descritos por primera vez en 1948 por Hartert, durante la Segunda Guerra Mundial. Su uso desapareció durante tres décadas, para reaparecer como TEG

(Tromboelastometría) y luego en 1995-1997 se desarrolló el ROTEM (Tromboelastometría Rotacional).¹ Estas pruebas analizan el proceso de formación del coágulo o trombo, imitando el flujo venoso lento. Ambos proporcionan, mediante una representación gráfica y numérica, una evaluación de la cinética de la iniciación, formación, estabilidad, solidez, y lisis subsecuente de los coágulos en sangre completa o plasma. Las pruebas viscoelásticas (TEG y ROTEM) son estudios dinámicos, valorables en tiempo real; mediante una evaluación completa del sistema de coagulación estudian la influencia que ejerce el plasma, las células circulantes, la función plaquetaria y la interacción de los factores de coagulación.¹² El proceso consiste en la utilización de una muestra de sangre de 0,36 ml con citrato como anticoagulante. Esa muestra es incubada a una temperatura entre 22-42°C en un recipiente. En el TEG convencional, el recipiente se hace rotar suavemente, para luego introducir un cable conectado a un sistema detector; mientras que en el ROTEM, es el eje del sensor el que gira en lugar del recipiente. En el momento que empieza la rotación, se forma un coágulo entre el recipiente y el sensor. Un sistema informático ilustra en forma de gráfica, la velocidad, los cambios en la solidez, y la elasticidad del coágulo.² La

duración completa del estudio es aproximadamente una hora, donde se grafica la curva de evolución del estado hemostático que permite la toma de decisiones en tiempo real apegados a la evidencia que se le presenta. Los métodos viscoelásticos cuentan con varias ventajas. Son fáciles de usar por el personal que no pertenece al laboratorio; facilitan resultados del estado hemostático a corto plazo; son capaces de detectar efectos anticoagulantes proporcionado por acidosis o alteraciones de la temperatura; detectan y cuantifican la coagulopatía; proporciona información sobre la administración de fármacos útiles como antifibrinolíticos o el factor de sustitución; facilitan la distinción entre una causa quirúrgica de hemorragia y una hemorragia causada por una coagulopatía, facilitando el manejo del sangrado masivo según la causa. Al permitir una reposición de productos sanguíneos más selectiva y dirigida, disminuye la tasa de complicaciones asociadas a transfusiones masivas como lo son las infecciones, lesión pulmonar aguda, y sobrecarga circulatoria. Ambos estudios son considerados "gold standard" para la identificación de estados de hipercoagulabilidad (permitiendo identificar los pacientes con riesgo de eventos trombóticos) e hiperfibrinólisis. Tienen tanto valor diagnóstico como

pronóstico al ser los únicos métodos que cuantifican la fibrinólisis y permiten determinar qué pacientes se beneficiarían de un antifibrinolítico. El TEG y el ROTEM son capaces de guiar el uso de rFVIIa y proporcionar mediciones más precisas de la eficacia del rFVIIa que el TP.8

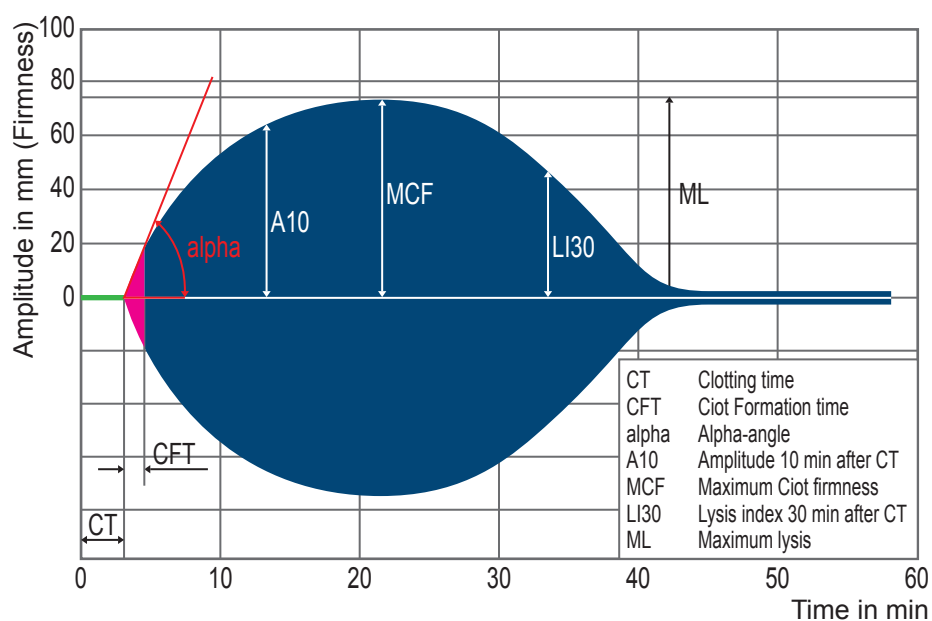
Este estudio se representa en una gráfica que a continuación se presenta. Las variables que se definen son: CT (Tiempo de inicio de coágulo), CFT (Tiempo de formación del coágulo), Angulo Alfa (Plaquetas), A10 (amplitud máxima luego de 10 minutos), MCF (Firmeza máxima el coágulo), LI30 (Índice de lisis del coágulo a los 30 minutos), ML (Lisis máxima).

CONCLUSIÓN

En el manejo de pacientes con sangrado masivo o con potencial

de sangrado importante, es fundamental tomar en cuenta la coagulopatía como parte de la fisiopatología de estos pacientes; ésta condición deletérea asociada a hipotermia y acidosis metabólica, forman parte de los determinantes en sobrevida de estos pacientes.

La tromboelastometría toma una posición fundamental en el caso de pacientes con hemorragias, que presentan pruebas de coagulación normales o valores levemente alterados, donde no se dispone de información suficiente sobre la interacción de los diferentes elementos celulares y humorales que intervienen en la formación del coágulo. Estos estudios evitan que se de una terapia a ciegas y no necesariamente adecuada. Estos métodos permiten seleccionar la mejor terapia de reanimación, individualizando los requerimientos de cada paciente tomando en cuenta su condición.



El uso de TEG o ROTEM es una herramienta para los médicos para realizar un diagnóstico certero, evaluar la causa de la hemorragia, y posteriormente optimizar el uso de productos sanguíneos.

RESUMEN

El sangrado masivo sigue siendo una importante causa de mortalidad prevenible. Está asociado a coagulopatía secundaria, hipoperfusión y consumo de los factores de la coagulación y plaquetas. Existen dos conceptos elementales a distinguir: la cirugía de control de daños y la resucitación en control hemostático; la primera prioriza el control no definitivo pero temprano de la causa de sangrado, mientras que la segunda busca el control precoz de la coagulopatía. Como parte del manejo de transfusión sanguínea por hemorragia masiva, la resucitación con control hemostático ofrece reconstitución de plasma y plaquetas, además de glóbulos rojos empacados de manera inmediata y sostenida. La transfusión de estos tres componentes en una proporción que semeja la composición fisiológica de la sangre, impide la hipovolemia y la coagulopatía. Los ensayos viscoelásticos, tales como la Tromboelastografía (TEG®) y la Tromboelastometría rotacional (ROTEM®), demostraron múltiples ventajas en

comparación con los laboratorios de coagulación convencionales. La transfusión de componentes sanguíneos se debe realizar en base a los resultados del análisis de TEG / ROTEM, ya que consiguen dirigir la terapia hacia un estado hemostático fisiológico.¹³

BIBLIOGRAFÍA

1. Afshari A, Wikkels A, Brok J, Miller A, Wetterslev J. Tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría (ROTEM) para monitorizar la hemoterapia versus la atención habitual en pacientes con una transfusión masiva (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; Issue 3. Art. No.: CD007871.
2. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *Journal of Trauma*. 2008 May; 64(5):1211-7.
3. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *Journal of Trauma*. 2009; 66:1616-1624. [PubMed: 19509623].
4. Dutton RP. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiology Clin*. 2007; 25:23-34.
5. Egorina E, Sovershaeva M, Hansena JB. The role of tissue factor in systemic inflammatory response syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22:451-456.
6. Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012; 25:229-234.
7. Godiera A, Samama CM, Susenb S. Plasma/platelets/red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient: does it matter? *Curr Opin Anesthesiol*. 2012; 25:242-247.
8. Ickxa B, Faraonib D. Management of the clotting system: a European perspective. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012; 25:80-85.
9. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: An update. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54: 1039-1049.
10. Johansson P, Stissing T, Bochen L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scandinavian Journal of Trauma*. 2009; 17:45.
11. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Annals of Intensive Care*. 2011; 1:43.
12. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption). *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009; 66:346-52. [PubMed: 19204506]
13. Raffán F, Gempeler F, Mejía JH. Control Avanzado del Sangrado en Trauma y Cirugía Mayor: Parte I. Edición 2da. Colombia, 2009.
14. Raymer J, Flynn L, Martin R. Massive Transfusion of Blood in the Surgical Patient. *Surg Clin N Am*. 2012; 92:221-234.
15. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev*. 2009; 23:231-240. [PubMed: 19695750]
16. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D. Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology*. 2006; 135:634-641.
17. Van der Linden P, De Hertb S. Red blood cell transfusion in the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012; 25:226-228.
18. Weiss G et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011; 22:727-734.
19. Young P, Cotton B, Goodnough L. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. *Transfus Med Rev*. 2011; 25(4):293-303.
20. Zunini G, Rando K, Martínez F, Castillo A. Transfusión masiva y manejo del paciente traumatizado: enfoque fisiopatológico del tratamiento. *Cirugía y Cirujanos*. 2011; 79:473-480.