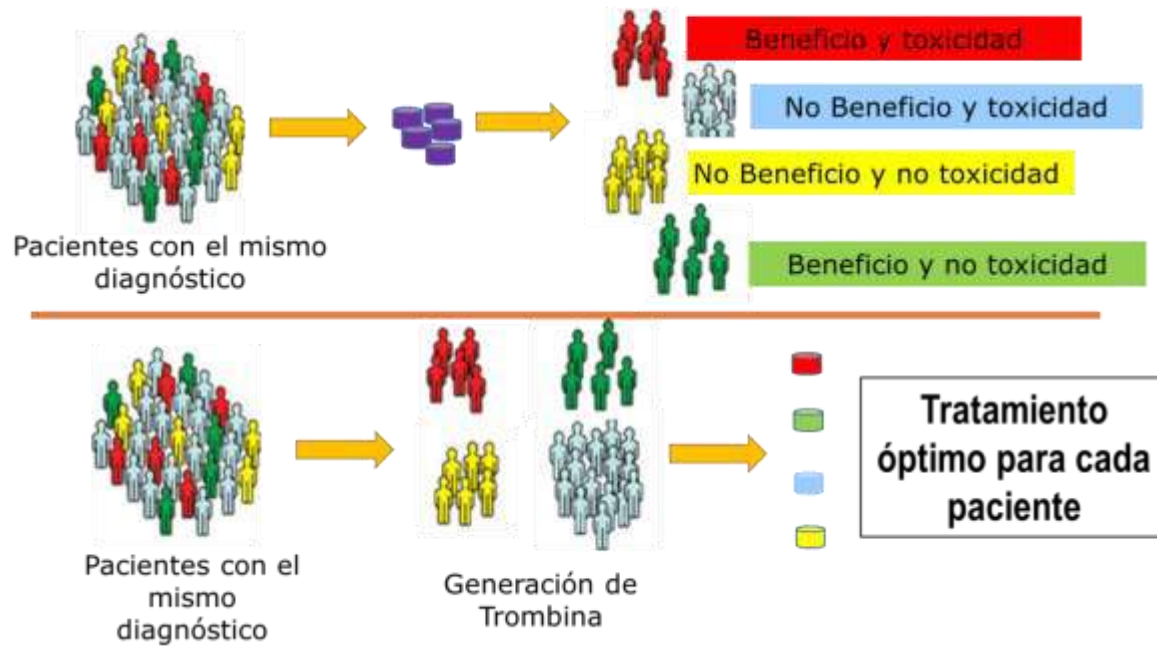


# TGT utilidades clínicas y experiencia con la técnica



**Dr. Ángel Bernardo Gutiérrez**  
**Coordinador Laboratorios Hematología**  
**AGC Laboratorio de Medicina**

## Medicina personalizada



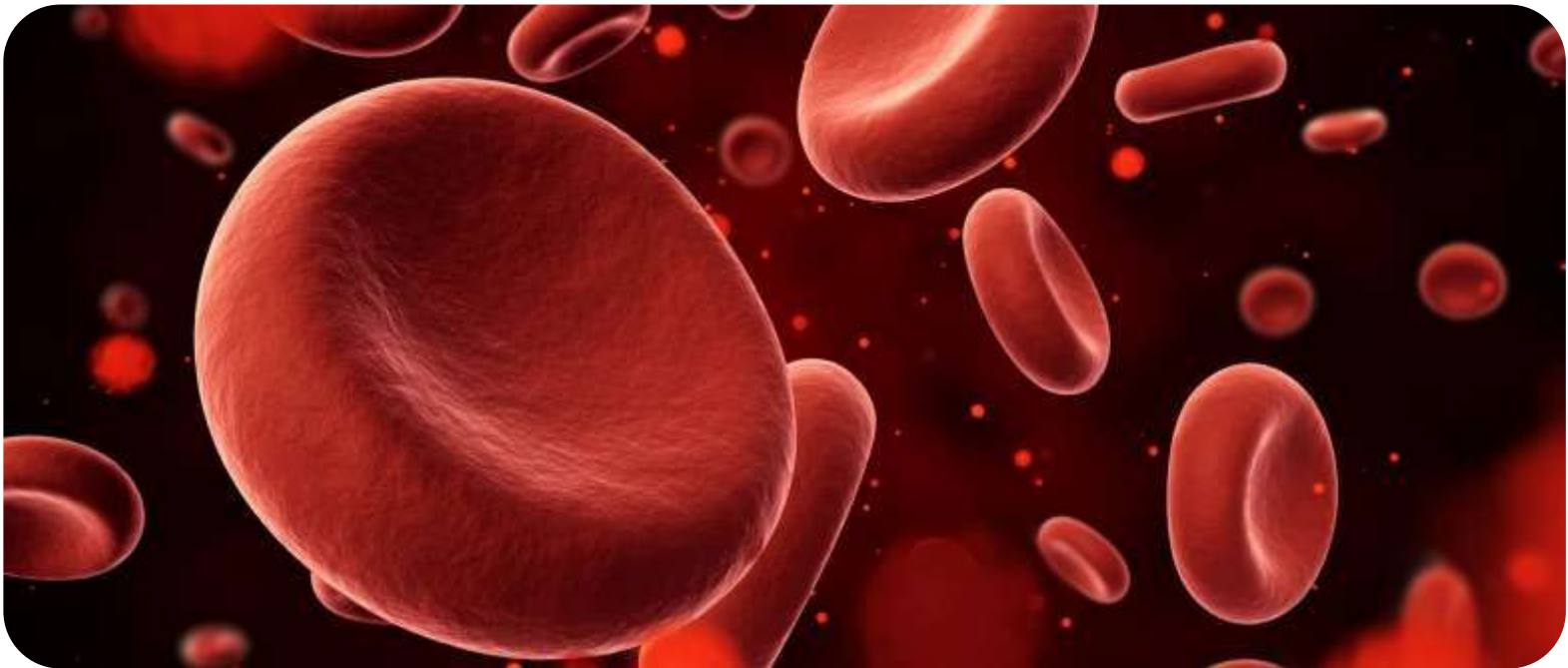
MacFarlane and Biggs 1953

# ¿Qué test usamos?



Cada vial dentro del kit  
dedicado, diferenciado por color

# Contexto Trombótico -TGT



# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto trombótico

### Paciente 1

34 años

No evento trombótico

1 episodio de preeclampsia

Proteína C Ag= 31.5%

Proteína C Coag= 42%

-Repetición normalización del la PC—normal

-Insuficiencia hepática transitoria

### Paciente 2

36 años

1 TEP

Resistencia PC +

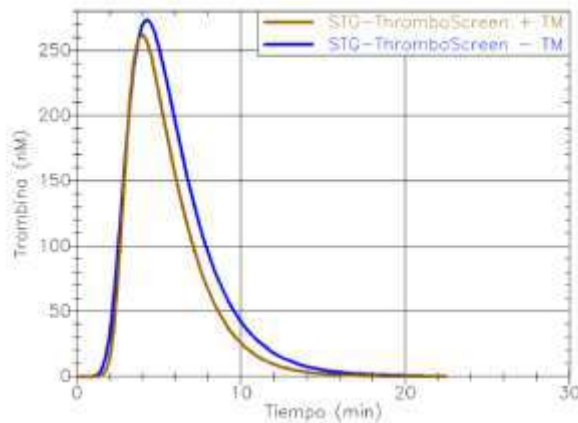
### Paciente 3

70 años

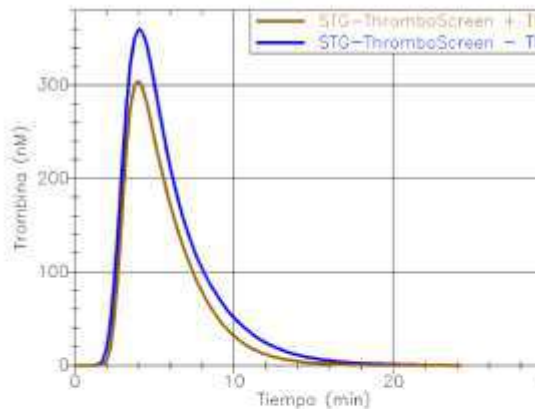
3 TVP

Mutación del FVLeiden +/-

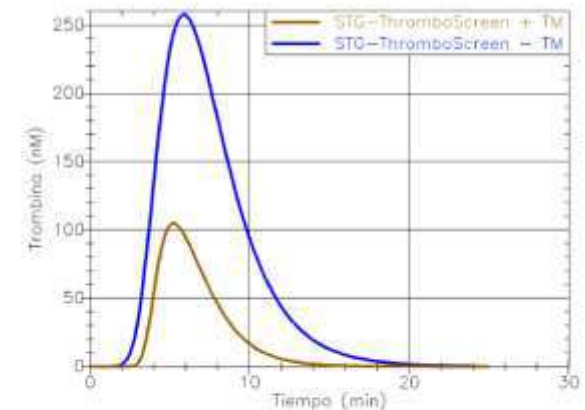
Se dio como positivo  
posteriormente se confirma  
que es negativo



Absoluto Resultados		
Lag Time (min)	2.30	[/-]
Peak Height (nM)	262.8	[/-]
Time to Peak (min)	4.02	[/-]
ETP (nM.min)	1096	[/-]
ETP Inh. (%)	18.45	[/-]
Vel. Index (nM/min)	203.1	[/-]
Start Tail (min)	13.63	[/-]
Comentarios	/	



Absoluto Resultados		
Lag Time (min)	2.47	[/-]
Peak Height (nM)	305.9	[/-]
Time to Peak (min)	4.00	[/-]
ETP (nM.min)	1224	[/-]
ETP Inh. (%)	23.35	[/-]
Vel. Index (nM/min)	263.9	[/-]
Start Tail (min)	13.64	[/-]



Absoluto Resultados		
Lag Time (min)	3.47	[/-]
Peak Height (nM)	105.2	[/-]
Time to Peak (min)	5.26	[/-]
ETP (nM.min)	435.9	[/-]
ETP Inh. (%)	70.77	[/-]
Vel. Index (nM/min)	79.04	[/-]
Start Tail (min)	14.23	[/-]
Comentarios	/	



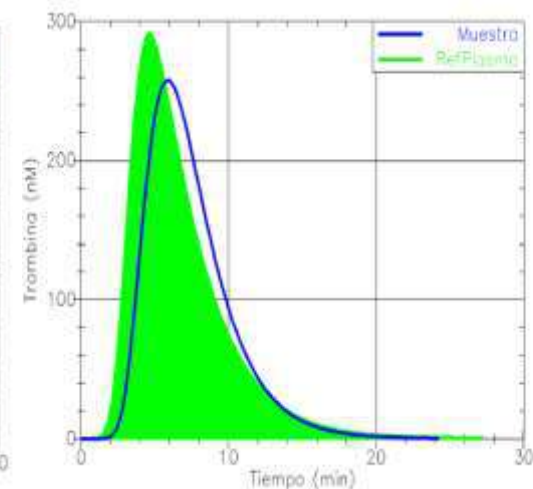
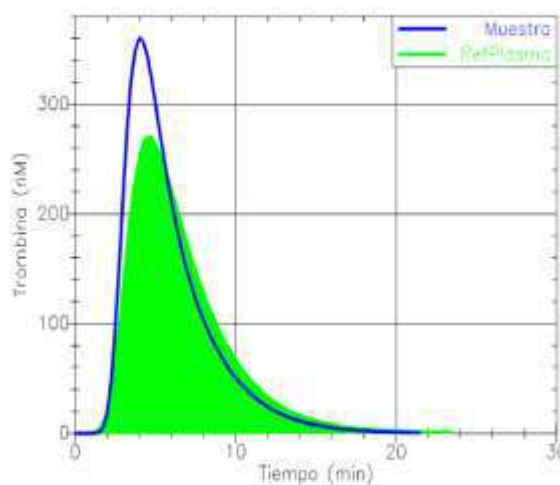
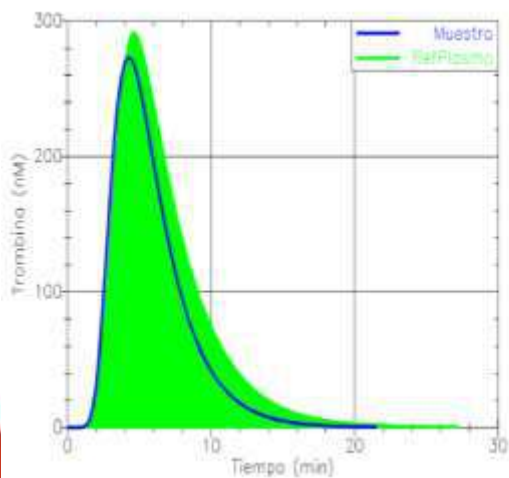
# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto trombótico

**Paciente 1**  
34 años  
Proteína C Ag= 31.5%  
Proteína C Coag= 42%  
No evento trombótico.  
1 episodio de preeclampsia.

**Paciente 2**  
36 años  
1 TEP  
Resistencia PC +

**Paciente 3**  
70 años  
Mutación del FVLeiden +/-  
3 TVP  
No se retiro anticoagulación



# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto trombótico

### Paciente 1

34 años

Proteína C Ag= 31.5%

Proteína C Coag= 42%

No evento trombótico.

1 episodio de preeclampsia.

### Paciente 2

36 años

1 TEPA idiopático 18 a

Resistencia PC +

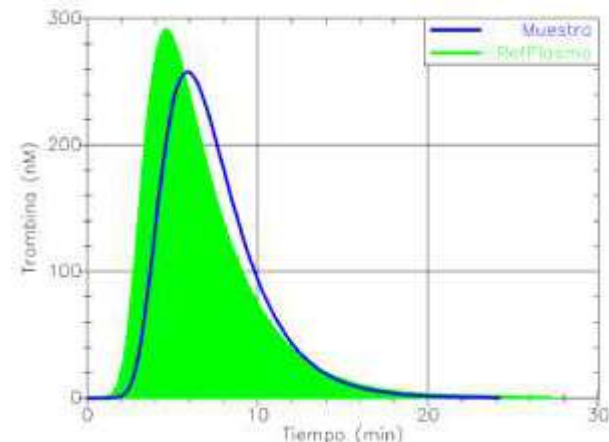
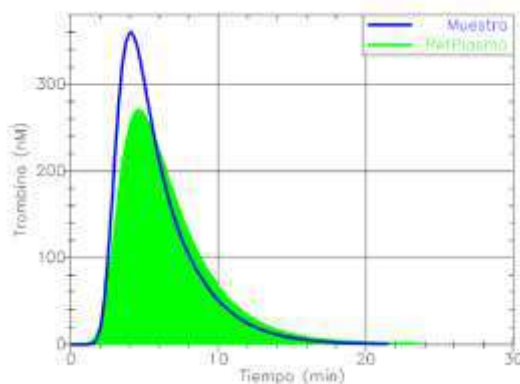
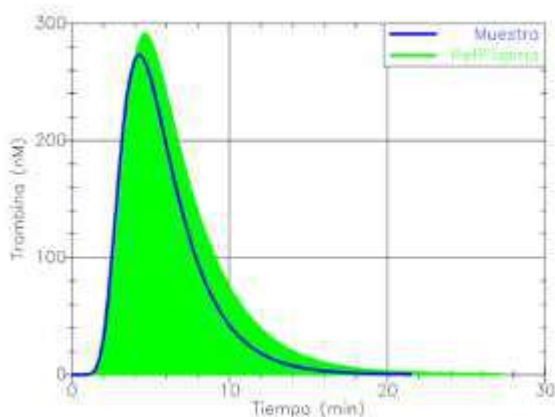
### Paciente 3

70 años

Mutación del FV Leiden -

Elevación del Factor VIII

3 TVP.



#### Normalizado Resultados

Lag Time (ratio)	1.01	[/-/]
Peak Height (%)	91.02	[/-/]
Time to Peak (ratio)	1.02	[/-/]
ETP (%)	82.14	[/-/]
Vel. Index (%)	92.48	[/-/]
Start Tail (ratio)	0.90	[/-/]

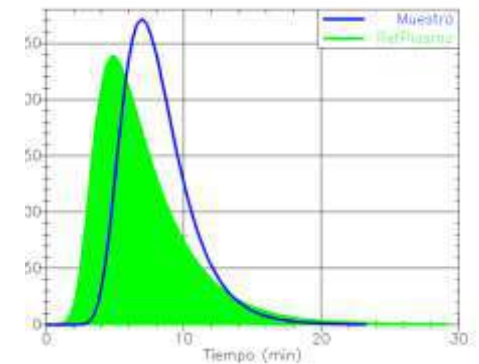
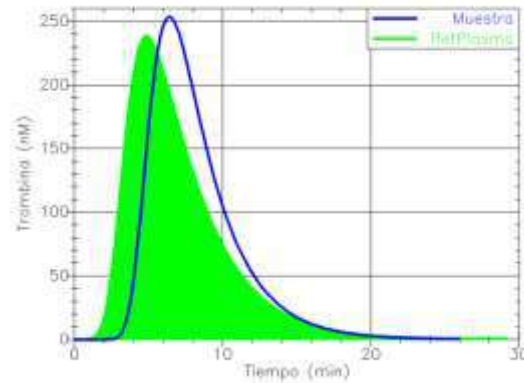
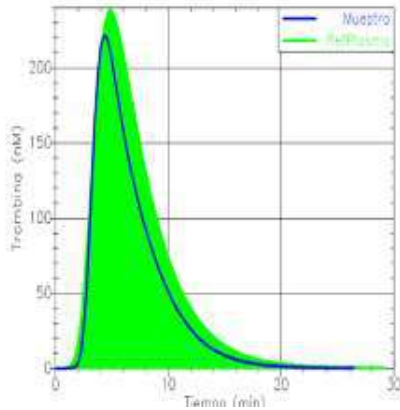
#### Normalizado Resultados

Lag Time (ratio)	1.13	[/-/]
Peak Height (%)	129.1	[/-/]
Time to Peak (ratio)	0.98	[/-/]
ETP (%)	106.0	[/-/]
Vel. Index (%)	158.8	[/-/]
Start Tail (ratio)	0.91	[/-/]

#### Normalizado Resultados

Lag Time (ratio)	1.49	[/-/]
Peak Height (%)	85.86	[/-/]
Time to Peak (ratio)	1.39	[/-/]
ETP (%)	91.10	[/-/]
Vel. Index (%)	66.95	[/-/]
Start Tail (ratio)	1.05	[/-/]

# AL y TGT

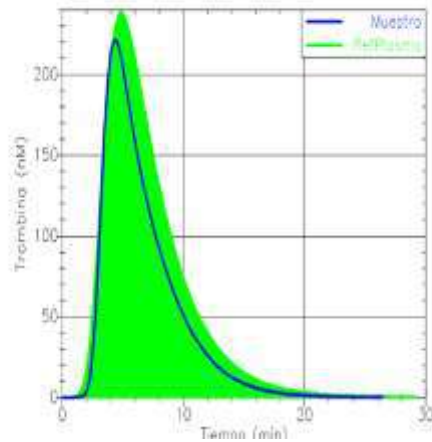


Paciente con AL positivo solo  
STC leve  
No evento trombótico.  
Relacionado con proceso  
infeccioso intercurrente

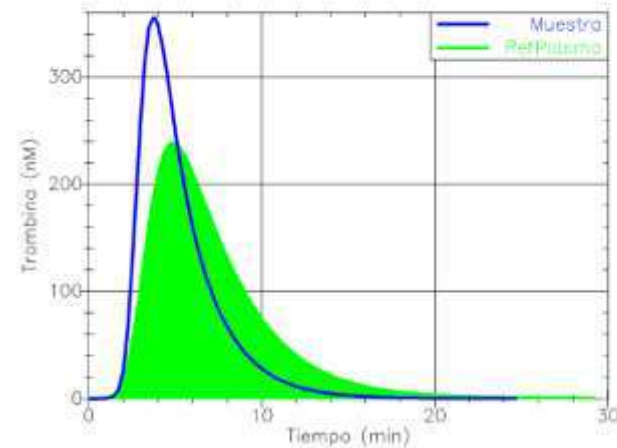
Pacientes con AL positivo DRVVT y  
STC  
1 evento trombótico



# AL y TGT



Paciente con AL positivo solo  
STC leve  
No evento trombótico.  
Relacionado con proceso  
infeccioso intercurrente



Paciente con AL positivo DRVVT  
y STC  
Mieloma a tratamiento con  
IMiDs y dexametasona.

# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto trombótico



Estudiar el efecto individual de alteraciones trombofílicas

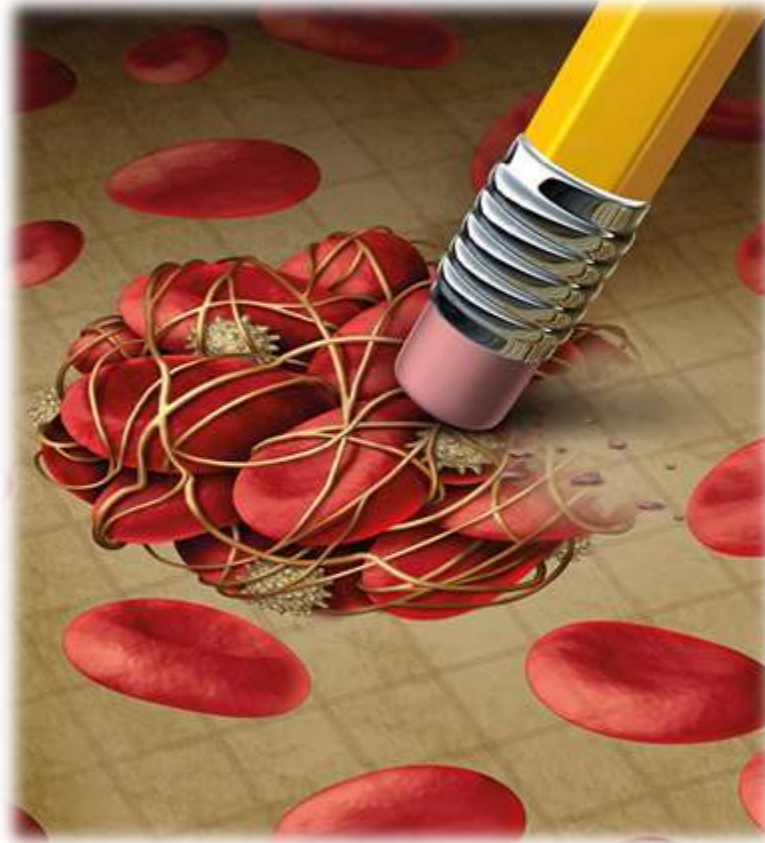
Conocer mejor el riesgo trombótico individual para cada alteración protrombótica

Apoyo sobre decisión duración de la terapia anticoagulante?  
Terapia extendida o a largo plazo

Apoyo sobre decisión de necesidad de profilaxis?

Individualización diagnóstica y pronóstica del riesgo trombótico

# Terapia Antitrombótica -TGT



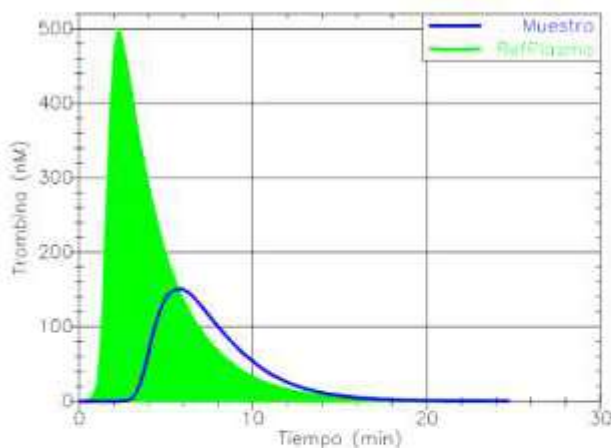
# Estudio de la capacidad de generar trombina Contexto terapia anticoagulante

## Paciente 4

Apixaban 5 mg/12 horas

[Apixaban] = 331.80 ng/dL

Hematoma subdural espontaneo a los 5 días de esta medición



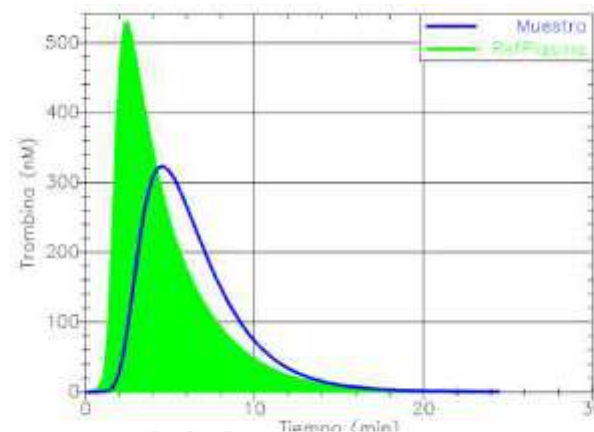
Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	2.93	V-/I
Peak Height (%)	31.02	V-/I
Time to Peak (ratio)	2.57	V-/I
ETP (%)	45.50	V-/I
Vel. Index (%)	13.68	V-/I
Start Tail (ratio)	1.34	V-/I

## Paciente 5

Apixaban 5 mg/12 horas

[Apixaban] = 148,35 ng/dL

Sin incidencias hemostáticas



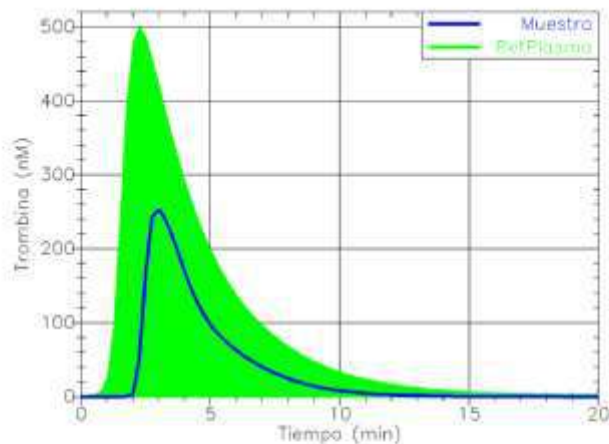
Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	1.77	V-/I
Peak Height (%)	62.24	V-/I
Time to Peak (ratio)	1.93	V-/I
ETP (%)	83.64	V-/I
Vel. Index (%)	24.59	V-/I
Start Tail (ratio)	1.16	V-/I

Variabilidad intraindividual

# Estudio de la capacidad de generar trombina Contexto terapia anticoagulante

## Paciente 6

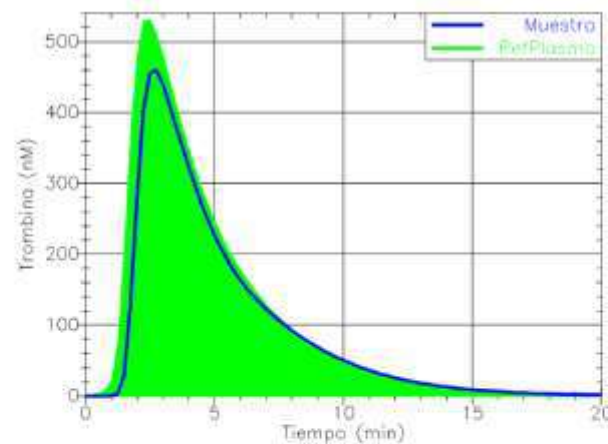
Dabigatran 110 mg/12 horas  
[Dabigatran] = 321.15 ng/dL  
Sin incidencias hemostáticas



Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	1.83	[-/]
Peak Height (%)	53.00	[-/]
Time to Peak (ratio)	1.37	[-/]
ETP (%)	38.49	[-/]
Vel. Index (%)	69.67	[-/]
Start Tail (ratio)	0.80	[-/]

## Paciente 7

Dabigatran 110 mg/12 horas  
[Dabigatran] valle = 42,61 ng/dL  
Sin incidencias hemostáticas



Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	1.29	[-/]
Peak Height (%)	88.82	[-/]
Time to Peak (ratio)	1.17	[-/]
ETP (%)	88.02	[-/]
Vel. Index (%)	83.86	[-/]
Start Tail (ratio)	1.00	[-/]

Diferente grado de anticoagulación en pico y en valle

# Experiencia en Manejo de ACOD con TGT

**PB-159 Utilidad de los test de generación de trombina en pacientes de difícil control a tratamiento con ACOD**

Ávila Idrovo L. F., Caro Gómez A., Solé Magdalena A., Soto Ortega I., Martínez Carballeira D., Corte Buelga J. R., Bernardo Gutiérrez A.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

*Bleeding*  
P105  
Board No: 65

**IMPORTANCE OF THROMBINE GENERATION TESTS IN PATIENTS IN TREATMENT WITH DOACs**

Laura Francisca Ávila Idrovo<sup>1</sup>, Alberto Caro Gómez<sup>1</sup>, Antonio Solé Magdalena<sup>1</sup>, Inmaculada Soto Ortega<sup>1</sup>, Daniel Martínez Carballeira<sup>1</sup>, Jose Ramon Corte Buelga<sup>1</sup>, Angel Bernardo Gutierrez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

Dabigatran afecta mas al lag time y también en cierta medida al ETP  
Los fármacos anti Xa afectan más al pico de generación de trombina.  
También alargan el tiempo de latencia y disminuyen el índice de velocidad.

Un 10% de pacientes con concentraciones esperables correctas de ACOD , no modificaron el TGT.

Estamos iniciando un estudio para detectar correlación entre el TGT y la clínica hemorrágica/trombótica en pacientes con ACOD.



# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto terapia anticoagulante



Estudiar el efecto individual de los tratamientos anticoagulantes

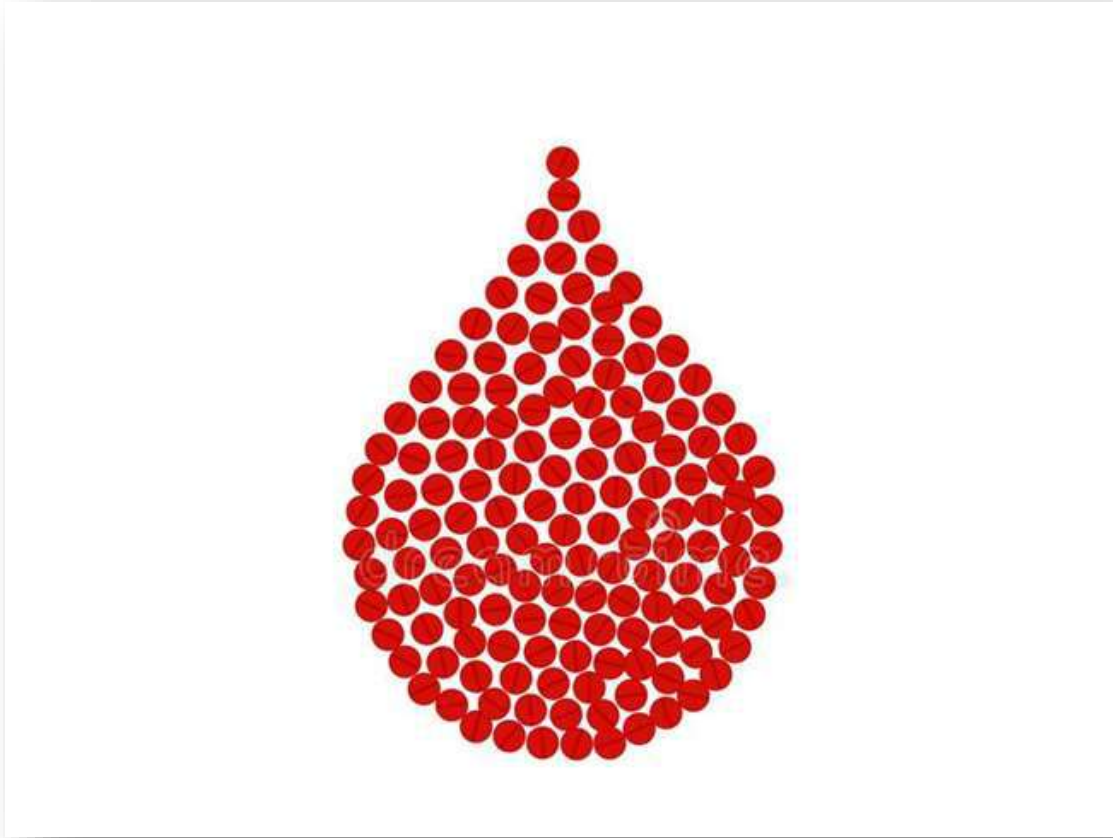
Evaluar la variabilidad intraindividual

Decisión sobre diferentes fármacos?

Decisión sobre la dosis?

Se pasa de un concepto de concentración , a medir funcionalmente la actividad anticoagulante de estos fármacos

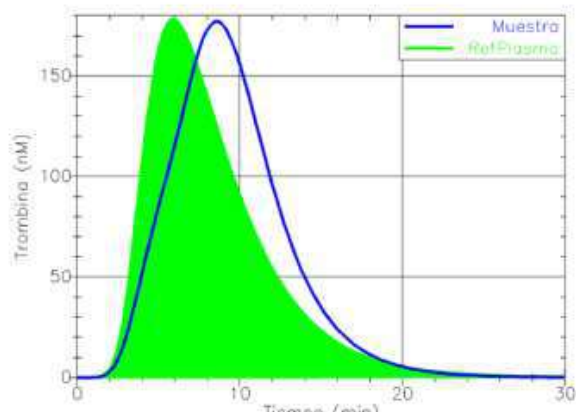
# Hemofilia y TGT



# Estudio de la capacidad de generar trombina

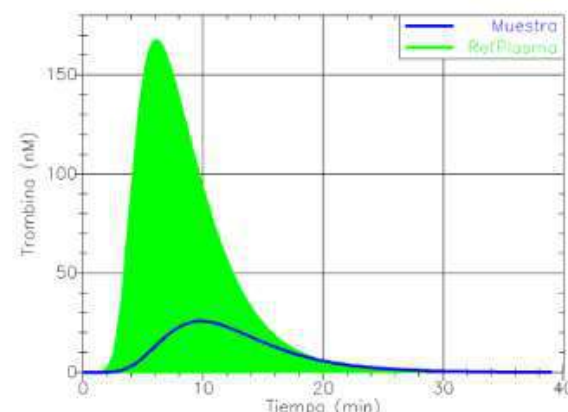
## Contexto hemofilia

**Paciente 8**  
**8 años**  
**Paciente hemofilia A grave**  
**Nuwiq/profilaxis**  
**FVIII= 14,7%**



Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	1.25	[-/]
Peak Height (%)	124.3	[-/]
Time to Peak (ratio)	1.47	[-/]
ETP (%)	127.4	[-/]
Vel. Index (%)	59.64	[-/]
Start Tail (ratio)	0.98	[-/]

**Paciente 9**  
**56 años**  
**Paciente hemofilia B leve**  
**Tratamiento a demanda**  
**FIX= 29,50%**  
**2017-2019 sin episodios de sangrado**



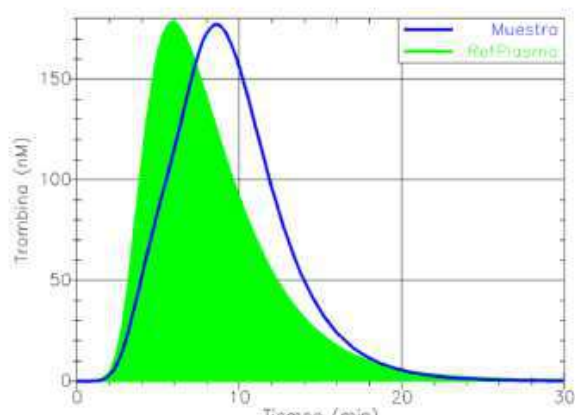
Normalizado Resultados		
Lag Time (ratio)	1.51	[-/]
Peak Height (%)	19.25	[-/]
Time to Peak (ratio)	1.63	[-/]
ETP (%)	27.51	[-/]
Vel. Index (%)	10.45	[-/]
Start Tail (ratio)	1.41	[-/]

Diferente balance coagulativo

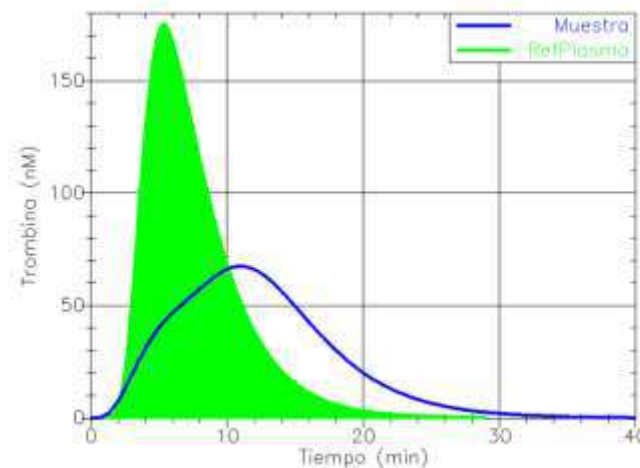
# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto hemofilia

**Paciente 8**  
**8 años**  
**Paciente hemofilia A grave**  
**Nuwiq/profilaxis**  
**ABR:1**  
**FVIII= 14,7%**



**Paciente 10**  
**9 años**  
**Paciente con hemofilia A grave**  
**Nuwiq/profilaxis**  
**FVIII coag= 14,6%**  
**ABR:6**



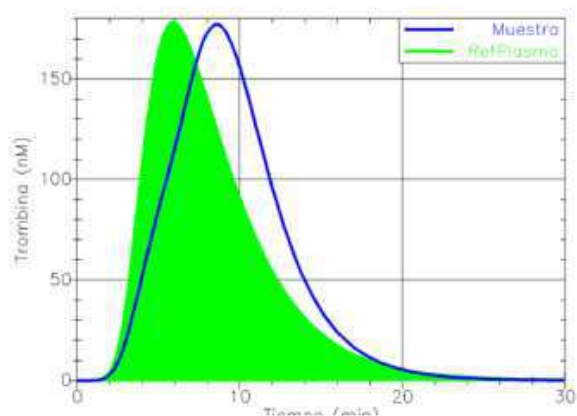
Paciente	Lag Time (ratio)	Peak Height (%)	Time to peak (ratio)	ETP (%)	Start Tail (ratio)
8	1,25	124,3	1,47	127,4	0,98
10	0,97	45,11	1,99	84,88	1,59

Diferente perfil coagulativo. Independiente de los niveles de FVIII

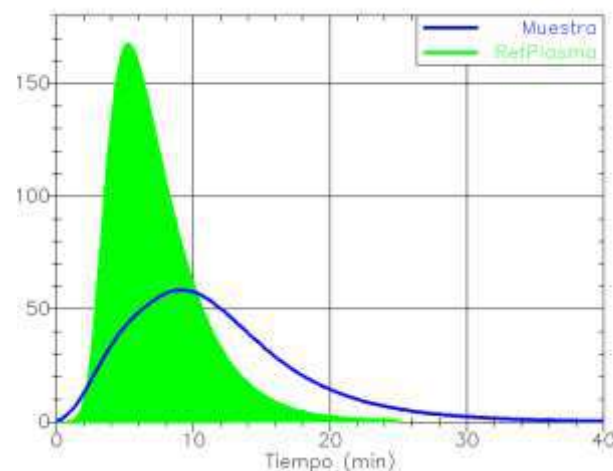
# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto hemofilia

Paciente 8  
8 años  
Paciente hemofilia A grave  
Nuwiq/profilaxis  
FVIII= 14,7%

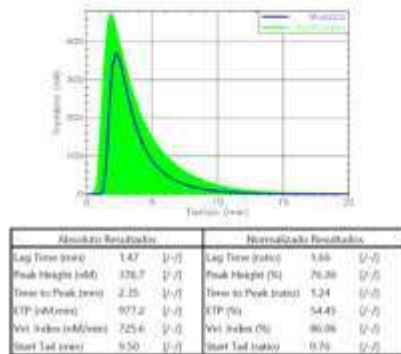


FVIII coag= 1,6%  
2018/2019: 1 hematoma muscular grave

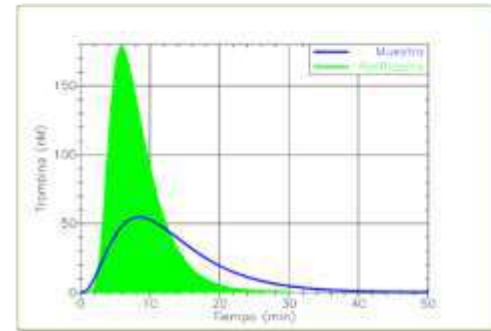


Diferente perfil coagulativo según la clínica. Variación intraindividual

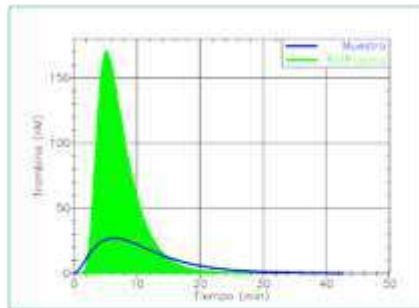
# Experiencia en Hemofilia



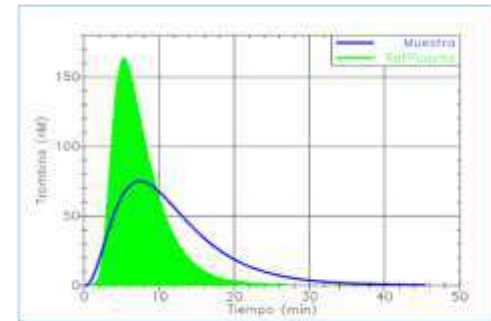
Sujeto normal



Hemofilia A grave



Hemofilia B con inhibidor



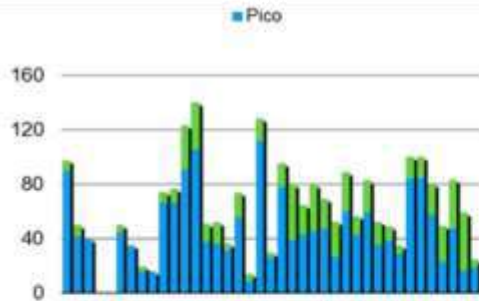
Hemofilia A con inhibidor con emicizumab

Correlación positiva entre la clínica hemorrágica y el pico máximo de trombina.  
No correlación con la cantidad de trombina global generada.

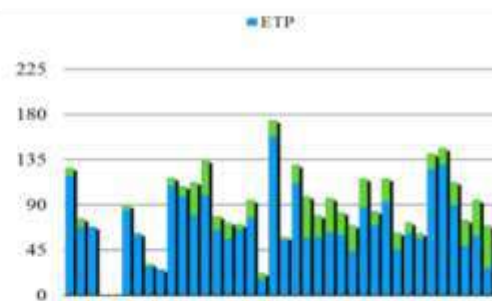


# Experiencia en Hemofilia

Factor IX/VIII vs pico de trombina



Factor IX/VIII vs factor endógeno de trombina



TGT en hemofílicos no graves

Hemofílicos no graves	Pico (nM)	ETP%
No discrepantes (n= 28)	44,33 (16,82-105,4)	64,24 (27,36-130,4)
Discrepantes (n= 5)	33,66	60,5

El pico de generación de trombina (Peak Height), y el ETP, fueron superiores en pacientes no discrepantes respecto a los discrepantes.

# Estudio de la capacidad de generar trombina

## Contexto hemofilia



Estudiar el efecto individual de los tratamientos

Evaluar la variabilidad  
intraindividual

Decisión sobre  
diferentes fármacos?

Decisión sobre la  
dosis?

Nos permitirá una mejor correlación entre el fenotipo hemorrágico y el diagnóstico de Laboratorio

## Aspectos a desarrollar



- ✓ Hace falta establecer los rangos de normalidad
  - Se ha constituido un grupo en la SETH a este respecto.
- ✓ Correlacionar parámetros con la clínica

# Correlación clínica con TGT

Schenk et al. *Thrombosis Journal* (2018) 16:1  
DOI 10.1186/s12959-017-0158-9

Thrombosis Journal

RESEARCH Open Access

Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial

Bettina Schenk<sup>1\*</sup>, Stephanie Goerke<sup>2,3</sup>, Ronny Beer<sup>4</sup>, Raimund Helbok<sup>4</sup>, Dietmar Fries<sup>1</sup> and Mirjam Bachler<sup>1,5</sup>



Pacientes con incremento TGT por encima de 150% complicaciones tromboticas fatales tipo CID.

RESEARCH ARTICLE

Low thrombin generation predicts poor prognosis in ischemic stroke patients after thrombolysis

Renáta Hudák<sup>1</sup>, Edina G. Székely<sup>2</sup>, Katalin R. Kovács<sup>3</sup>, Attila Nagy<sup>4</sup>, Gergely Hofgärt<sup>5</sup>, Ervin Berényi<sup>5</sup>, László Csiba<sup>5</sup>, János Kappelmayer<sup>1</sup>, Zsuzsa Bagoly<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>2</sup> Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Laboratory Sciences, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>3</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>4</sup> Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, University of Debrecen, Debrecen, Hungary, <sup>5</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

\* bagoly@med.u Debrecen.hu

Correcta generación de trombina a nivel de un sujeto normal tras reversión

Volume 55, Issue 8 < Previous Article Next Article >

Laboratory characterization of leukemic cell procoagulants

Renáta Hudák / Ildikó Bekes Debreceni / Ivett Deák / Gabriella Gál Szabó / Zsuzsanna Hevessy / Péter Antal-Szalmás / Eljame Osterud / János Kappelmayer

Published Online: 2017-05-05 | DOI: <https://doi.org/10.1515/ccdm-2017-0021>

Disminución de ETP(%) peor pxco , ictus mas extenso de corte cardioembólico y mas riesgo de sangrado tras fibrinilisis ev.

# Correlación clínica con TGT

Lee et al. *Cardiovascular Diabetology* (2018) 7:137  
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0774-0>

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Impaired glucose metabolism is associated with increased thrombin generation potential in patients undergoing angioplasty and stenting



Sylvia Lee<sup>1</sup>, Cihan Ay<sup>2</sup>, Christoph W. Kopp<sup>1</sup>, Simon Panzer<sup>1</sup> and Thomas Gremmel<sup>1\*</sup>

Fibrosis Hepática y TGT →  
Aumento de generación de trombina

Pacientes con diabetes y angioplastia →  
Aumento de generación de trombina

Received: 10 April 2018 | Accepted: 13 November 2018

DOI: 10.1002/rth2.12173

ORIGINAL ARTICLE

Liver stiffness and thrombin generation in compensated cirrhosis

Audrey Dillon MB<sup>1</sup> | Karl Egan PhD<sup>2,3</sup> | Barry Kevane MB, PhD<sup>2,3</sup> | Zita Galvin MB<sup>1</sup> | Patricia Maguire PhD<sup>3</sup> | Fionnuala Ní Áinle MB, PhD<sup>2,3,4</sup> | Stephen Stewart MB<sup>1</sup>

rpth  
Research in  
Thrombosis & Haemostasis

# Correlación clínica con TGT

 PLOS ONE

---

RESEARCH ARTICLE

## Prediction of bleeding risk in patients taking vitamin K antagonists using thrombin generation testing

Saartje Bloemen<sup>1,2\*</sup>, Suzanne Zwaveling<sup>1,2\*</sup>, Hugo ten Cate<sup>3</sup>, Arina ten Cate-Hoek<sup>3</sup>, Bas de Laat<sup>1,2</sup>

1 Synapse Research Institute, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands, 2 Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands, 3 Laboratory for Clinical Thrombosis and Hemostasis, Department of Internal Medicine, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

 Check for updates

\* These authors contributed equally to this work.  
\* s.bloemen@rxorbit.com

## Correlación entre AVK , ACOD y TGT

Received: 2 February 2017 | Accepted: 1 August 2017  
DOI: 10.1002/rth2.12044

ORIGINAL ARTICLE

WILEY  | 

## Assessment of the effect of direct oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in healthy male volunteers using a thrombin generation assay

Ramin Artang MD<sup>1,2</sup>  | Maren Anderson BA<sup>3</sup> | Paul Riley PhD<sup>4</sup> | Jorn D. Nielsen MD<sup>2</sup>



# ¿Qué nos ofrece el TGT?

## ➤ Evaluación del riesgo trombótico:

- Deficiencias en AT, Proteína C y Proteína S
- Resistencia a la PC debido a FV Leiden y Mutaciones protrombina 20210A que lleva a hiperprotrombinemia
- Recurrencia del VTE durante o posterior a la anticoagulación oral.

## ➤ Evaluación del riesgo de sangrado:

- En hemofilia y otras coagulopatías
- Pacientes con Hemorragia crítica
- Trombocitopenias

## ➤ Evaluación de fármacos anticoagulantes inhibidores directos Anti Xa y IIa, HBPM y HNF o VKA:

La generación de trombina correlación con el nivel de inhibición del sistema hemostático. Dependiendo del fármaco administrado, se ven influenciados todos o algunos de los parámetros del trombograma.

## ¿Qué nos ofrecerá el TGT en el diagnóstico?

- Valoración de estado real de la hemostasia en hepatopatías, diabetes , enfermedades autoinmunes y SMD/SMP.
- Valoración del tratamiento con Concentrados de Factor ,(Hemofilia A, B, agentes by-pass, niveles de factor 0-2%..)
- Pacientes con Tendencia al sangrado pero estudios hemostáticos normales o EvW leve.
- Mejor correlación del riesgo hemorrágico que las dosificaciones factoriales habituales
- Monitorización real del grado de anticoagulación con ACOD y heparinas.
- Predicción de recurrencia de ETEV tras suspender anticoagulación.

Review article

### Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations



Rita Carolina Figueiredo Duarte<sup>a</sup>, Cláudia Natália Ferreira<sup>a</sup>,  
Danyelle Romana Alves Rios<sup>b</sup>, Helton José dos Reis<sup>a</sup>, Maria das Graças Carvalho<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brazil

Papers in Press. Published March 8, 2018 as doi:10.1373/clinchem.2016.248826  
The latest version is at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29616248>

Clinical Chemistry 62:5  
000-000 (2016)

Reviews

### Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory

Armando Tripodi<sup>1,\*</sup>

# CONCLUSIONES

El test de generación de trombina nos permite estudiar el perfil coagulativo de los pacientes en cualquier contexto:

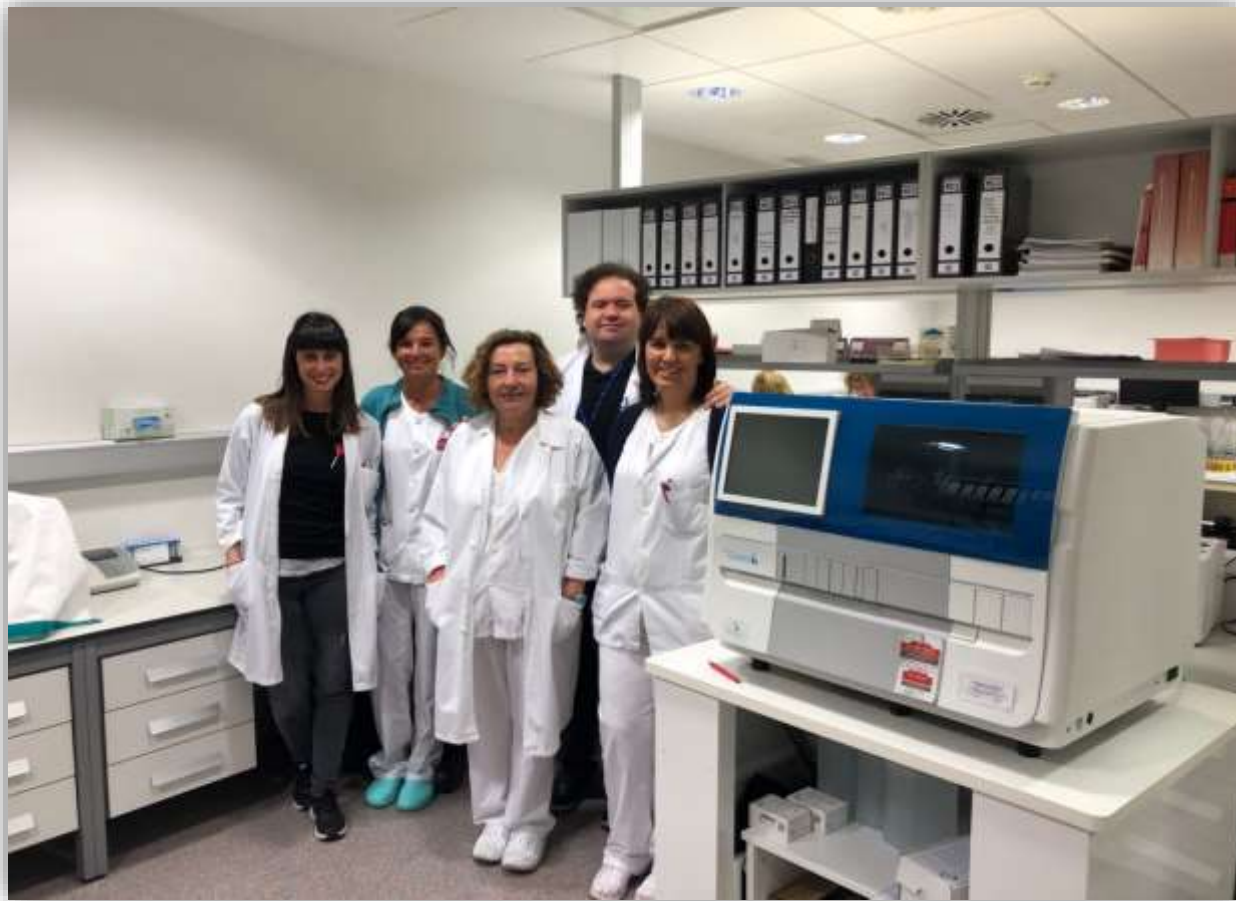
- ✓ Estudiar el efecto individual de la trombofilia
- ✓ Estudiar el efecto funcional de los anticoagulantes
- ✓ Estudiar el balance coagulativo individual de los pacientes hemofílicos



Medicina personalizada



Mejor control y  
tratamiento de los  
pacientes



**Muchas gracias a todos**

IV Foro de Usuarios Stago Academy

