

Tests de Coagulación Point-of-Care: Ensayos Hemostáticos Viscoelásticos

Dr Nicholas Weston Smith^{1†}, Dr Christopher Pritchett²

- 1 Fellow en Anestesia y Simulación Clínica, Hospital Royal Cornwall NHS Trust, UK
- 2 Specialist Trainee in Anaesthesia, University Hospitals Plymouth NHS Trust, UK

Editado por: Dr Lara Herbert, Consultant Anaesthetist, Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, UK

Traducido al Español por: Dra. Sandra Flores de Izquierdo, Anestesióloga, Directora de Maestría en la Especialidad en Anestesiología y Directora del Centro de Simulación, Universidad Rafael Landívar, Guatemala

† E-mail del autor: nwestonsmith@nhs.net

Publicado el 30 de noviembre de 2021



PUNTOS CLAVE

Los tests de coagulación Point-of-care se basan en la propiedad de la viscoelasticidad. Cuando la sangre se coagula se torna gradualmente elástica. Los 2 ensayos de hemostasis viscoelástica son la tromboelastografía (TEG por sus siglas en inglés) y la tromboelastografía rotacional (ROTEM por sus siglas en inglés). Ambos cuentan con su propia terminología.

TEG y ROTEM proveen a los especialistas clínicos con una visión holística del proceso de coagulación, desde la iniciación y formación hasta las medidas de estabilidad y de fibrinólisis.

Los tests de coagulación convencional toman más tiempo para realizarse y no proporcionan una medida de la función plaquetaria o de fibrinólisis. Los ensayos viscoelásticos pueden ser utilizados para guiar en la resucitación en caso de una hemorragia severa y en casos en los cuales la coagulopatía es común.

El uso de ensayos viscoelásticos puede reducir la transfusión de sangre e incrementar la mejora del paciente; sin embargo, aún no existe evidencia prospectiva de calidad.

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de coagulación Point-of-care (POCCT por sus siglas en inglés) proveen a los especialistas la habilidad para evaluar el estado de coagulación del paciente de una manera rápida en tiempo real. El POCCT ofrece distintas ventajas sobre ensayos tradicionales de coagulación. Como resultado, existe un aumento del interés en el uso de los POCCT en una variedad de ambientes clínicos, incluyendo trauma, cirugía cardíaca, obstetricia, enfermedades hepáticas y quemaduras.¹

Los POCCT actuales, utilizan los principios de hemostasis viscoelástica, una tecnología descrita por el Dr. Helmut Hartert en 1948.² Los 2 ensayos más utilizados de hemostasis viscoelástica (VHAs por sus siglas en inglés) son la tromboelastografía (TEG por sus siglas en inglés, Haemonetics Corporation) y la tromboelastografía rotativa (ROTEM por sus siglas en inglés, Werfen). Este tutorial introducirá el concepto de hemostasis viscoelástica y cómo se utiliza para generar medidas de coagulación relevantes. Discutiremos las ventajas que ofrece la VHA sobre los ensayos de coagulación tradicionales y la evidencia que soporta su uso para guiar procesos de resucitación y productos de transfusiones de sangre.

ENSAYOS DE HEMOSTÁSIS VISCOELÁSTICA

La viscoelasticidad se refiere a la tendencia de un material para comportarse de una manera viscosa y a la vez elástica.² Antes de coagularse, la sangre responderá al esfuerzo constante que le provocará una deformación permanente. La sangre no retornará a su consistencia original y puede considerarse viscosa. Una vez inicia la coagulación, la sangre se torna gradualmente elástica que resiste el esfuerzo constante para retornar a su consistencia original después de la deformación. El grado en el que el material resiste el esfuerzo se conoce como el módulo de elasticidad de corte.³ Los VHAs se relacionan con la observación de la transición desde el estado viscoso sin coágulo, hasta el estado elástico coagulado, mediante la medición del módulo de elasticidad de corte.

Los VHA originales del Dr. Hartert's original consistían en un contenedor que almacenaba una muestra de sangre activa. Un pin era suspendido en un cordón dentro de la muestra (Figura 1). La prueba consistía en rotar la copa hasta la posición 38, pausarlo y posteriormente rotarlo de vuelta a su posición original superior a 9.

Una prueba se encuentra disponible en internet para una educación médica continua autodirigida (CME por sus siglas en inglés). Se estima que toma aproximadamente 1 hora para completar. Por favor grabe el tiempo que le toma y repórtelo a las autoridades pertinentes a efecto de acreditar sus puntos CME. Una vez supere la prueba se le extenderá un certificado. Por favor refiérase a la política de acreditación de puntos [aquí](#).

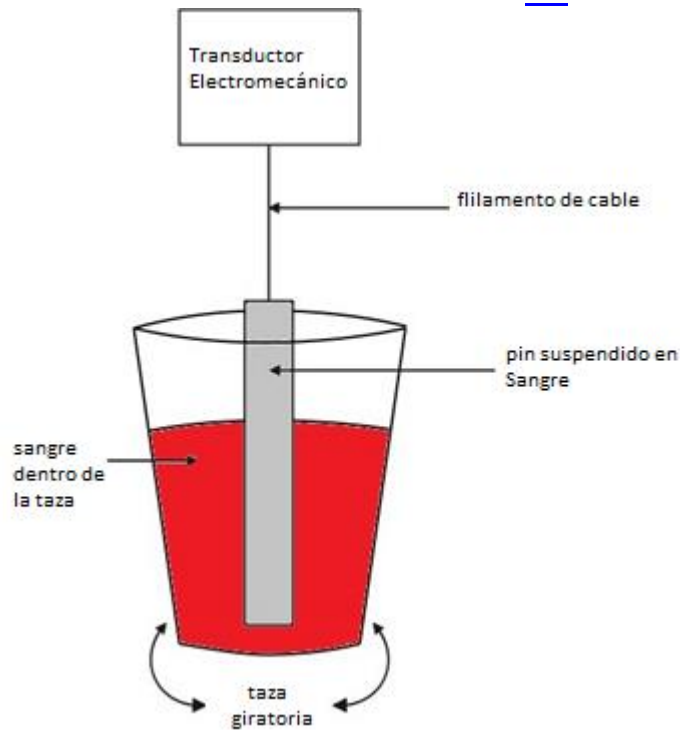


Figura 1. Una representación del ensayo hemostasis viscoelástico original. El pin se suspende de un cordón y se conecta a un transductor electromecánico. El pin se suspende con un contenedor de sangre rotativo.

El esfuerzo constante se genera al momento que la sangre rota alrededor del pin. Previo a coagularse, la sangre responde al esfuerzo constante deformándose de manera permanente sin causar fuerza alguna sobre el pin. Cuando se inicia la formación del coágulo y se torna gradualmente elástica, la sangre intenta retornar a su consistencia original posterior al esfuerzo. Es en este momento, que se ejerce fuerza sobre el pin, lo que provoca la rotación. A medida que el coágulo se fortalece y se incrementa la elasticidad, lo hace también la rotación del pin. Esto proporciona a los especialistas clínicos con una representación visual de la formación de coágulos y lisis bajo esfuerzo constante (Figure 2).

El TEG evolucionó de su técnica original y emplea el método de pin y contenedor. En TEG el contenedor rota alrededor del pin en un arco de 4.758 cada 5 segundos. Mientras incrementa la elasticidad, un transductor convierte el grado de rotación del pin a la representación gráfica del coágulo con el tiempo. La última versión del TEG (TEG 6s) somete la sangre a vibraciones en un rango de frecuencias distintas. A medida que las propiedades de la viscoelasticidad de la sangre cambian, lo hace también su frecuencia natural y es esta propiedad la que se utiliza para observar la formación de coágulos en el tiempo.²

ROTEM es la adaptación de la técnica original. Nuevamente, la sangre activa se coloca en un contenedor con un pin; sin embargo, el pin se rota dentro del contenedor. Previo a la formación del coágulo el pin rota libremente dentro del contenedor.² A medida que incrementa la elasticidad, lo hace también la resistencia a la rotación del pin. Consecuentemente, el arco de rotación del pin disminuye. Un diodo que emite luz alumbrando un espejo que forma parte del pin, esto permite la representación visual del desarrollo del coágulo en el tiempo.

Las últimas versiones del TEG (TEG 6s) y ROTEM (ROTEM Sigma) utilizan un Sistema basado en cartuchos que permite a ambos instrumentos realizar 4 ensayos de manera simultánea.² Cada ensayo se enfoca en un aspecto distinto en el proceso de coagulación. TEG 6 requiere la carga de sangre citratada en el cartucho, en cambio ROTEM Sigma opera un contenedor al vacío de sangre citratada.

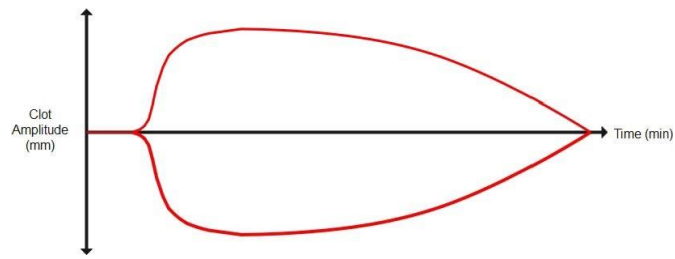


Figura 2. Las características de los trazos de ensayos de hemostasis viscoelástica demuestran cómo la amplitud del coágulo (mm) cambia con el tiempo (minutos).

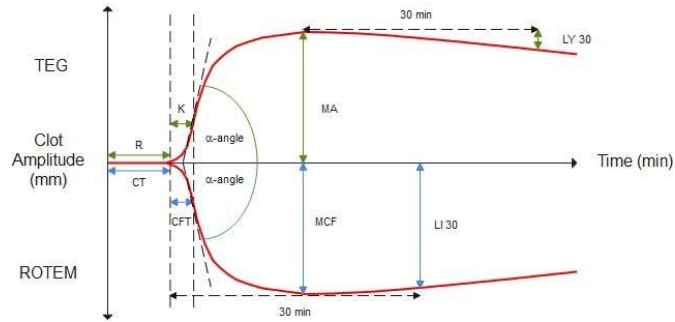


Figura 3. Una representación de las variables obtenidas de una tromboelastografía (TEG; sobre el eje x) y el trazo de la tromboelastografía rotativa (ROTEM; debajo del eje x). These variables are described in Table 1.

INTERPRETACIÓN

A pesar de la diferencia en los métodos utilizados, tanto el TEG como ROTEM generan información similar relacionado con la formación de coágulos y su degradación. La Figura 3 demuestra las variables que se obtienen de los trazos de un TEG o un ROTEM.

Como puede observarse en el diagrama presentado tanto TEG como ROTEM emplean distintos términos para definir las mismas características de coagulación. Esto se resume en la Tabla 1. Los parámetros pueden ser interpretados como las 4 etapas de coagulación: iniciación, formación, estabilidad y degeneración del coagulo.

La iniciación del coágulo ocurre en respuesta al esfuerzo constante. El tiempo que toma para iniciar un coágulo (tiempo de reacción o tiempo de coagulación) dependen principalmente de los factores de coagulación.^{3,4}

- La iniciación de coagulación prolongada sugiere deficiencias en los factores de coagulación en la presencia de inhibidores tales como la heparina.
- La iniciación de coagulación rápida sugiere una coagulación intravascular diseminada (DIC por sus siglas en inglés).

La formación de coagulación (Tiempo K, tiempo de formación del coágulo, ángulo A) es dependiente principalmente en la polimerización fibrinógena y, hasta cierto punto, a la agregación plaquetaria.^{3,4}

- La formación de coagulación prolongada sugiere hipofibrinogenemia o trombocitopenia.
- La formación de coagulación rápida puede indicar hiperfibrinogenemia o DIC temprana.

Estabilidad coagular (amplitud máxima, firmeza máxima del coágulo) es producto del número de plaquetas y sus funciones, y en un menor plano, la fuerza fibrina.^{3,4}

- La estabilidad reducida sugiere una función plaquetaria dañada, trombocitopenia o hipofibrinogenemia.
- Por otro lado, la estabilidad excesiva sugiere trombocitosis o hiperfibrinogenemia.

Degeneración coagular (lisis 30 minutos después de la amplitud máxima) es una indicación de fibrinólisis.³

- La degeneración puede verse acelerada en estados de hiperfibrinólisis, tales como la liberación del activador del plasminógeno tisular.

Los VHAs generan una visión holística de la formación coagular y el desglose in vitro. Las anomalías específicas en el trazo de VHA proveen al especialista clínico con información racional y una guía para el manejo del estado de coagulación del paciente.

Estado	TEG	ROTEM	Definición
Iniciación de coagulación	R	CT	Tiempo que toma desde que se inicia el test a la primera polimerización de la primera fibrina (amplitud 2-mm)
Formación de coagulación	Tiempo K	CFT	Tiempo desde R a CT a amplitud de coágulo de 20mm
	Angulo -a	Angulo-a	El ángulo entre la horizontal y la tangente al trazo a una amplitud de 20-mm
Estabilidad de coagulación	MA	MCF	La amplitud más grande alcanzada por el trazo
Degeneración coagular	LY 30	LI 30	LY 30: lisis 30 minutos después MA en % de MA LI 30: amplitud de 30 minutos después de CT como % de MCF

Tabla 1. Resumen de los parámetros obtenidos de la tromboelastografía (TEG) y tromboelastografía rotativa (ROTEM), el proceso coagular al cual se relacionan y su definición. R indica tiempo de reacción; CT el tiempo de coagulación; CFT, tiempo de formación coagular; MA amplitud máxima; MCF firmeza coagular máxima; LY 30, lisis 30; LI 30, índice de lisis 30

	Ensayos de hemostasis viscoelástica	Tests de coagulación convencionales
Logística	Tiempo de traslado mínimo	Debe ser trasladado a un laboratorio centralizado Posibilidad de perder muestras en el traslado
	Resultados disponibles en 10 minutos	Resultados no son disponibles por 30-60 minutos
Recursos	Requiere atención de un especialista clínico que puede posiblemente encontrarse ocupado	Lo realiza personal no relacionado con el caso
	Requiere capacitación, garantía de calidad, y mantenimiento	No requiere capacitación adicional
	Es costo-efectivo comparado con tests de coagulación convencionales	Menos costo efectivo que los ensayos de hemostasis viscoelástica
Utilidad	Evaluación global de coagulación	No provee evaluación global
	Evalúa la contribución de plaquetas en relación a la fuerza del coágulo	No mide función plaquetaria
	Puede identificar hiperfibrinólisis	No da medición simple o fibrinólisis
	Interpretado por especialista clínico con conocimiento contextual del caso	Interpretado por personal con conocimiento contextual del caso limitado

Tabla 2. Resumen de las fortalezas y debilidades de los Ensayos de hemostasis viscoelástica cuando se les compara con Test de coagulación convencional, en relación con logística, recursos y utilidad

FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Al discutir las fortalezas y debilidades de los VHAs, es útil compararlos con las "pruebas de coagulación convencionales" (CCTs por sus siglas en inglés) basadas en laboratorio. Los CCTs incluyen el tiempo de protrombina, una medida de la vía de coagulación extrínseca; tiempo de tromboplastina parcial activada, una medida de la vía intrínseca; Clauss fibrinógeno; una medida de la concentración y función del fibrinógeno; y recuento de plaquetas.⁵

Los VHA ofrecen ventajas desde el punto de vista logístico. Se pueden llevar a cabo en el punto de atención, por lo que no se requiere de transporte a un laboratorio centralizado. Esto reduce el tiempo necesario para obtener un resultado con datos significativos a menos de 10 minutos de comenzar la prueba.⁶ Además del tiempo necesario para llegar al laboratorio, los CCT también tardan más en completarse. En el contexto de la hemorragia en curso, el tiempo es claramente un factor importante. Cabe señalar que el tiempo de protrombina en el punto de atención está disponible, pero no existe una prueba actual en el punto de atención para el tiempo de tromboplastina parcial activada, el fibrinógeno o el recuento de plaquetas.⁷

Al comparar los recursos requeridos, se deben realizar varias consideraciones. Si los VHAs se van a utilizar en el punto de atención, entonces se requiere la capacitación de los médicos y profesionales de la salud aliados en su uso. Ejecutar e interpretar los VHAs durante hemorragias importantes, que generalmente son situaciones estresantes, agrega una demanda adicional en el personal clínico. Los dispositivos VHA son caros por lo que representan una inversión significativa. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el costo del material por prueba ROTEM es equivalente al de un conjunto estándar de CCT (£ 26 en 2013). De hecho, un informe sobre la rentabilidad realizado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido concluyó que las VHAs ahorran costos en comparación con las CCTs.⁸

Con respecto al ensayo en sí, una crítica de los CCTs es que no representan con precisión el proceso de coagulación in vivo. Los CCTs prueban elementos individuales de la vía de coagulación, pero no proporcionan una evaluación global de la función.⁷ Además, no existe un único CCT para medir la estabilidad del coágulo o la fibrinólisis, los cuales representan elementos críticos del estado de coagulación de un paciente. El recuento de plaquetas se puede determinar rápidamente, pero no proporciona información sobre la función plaquetaria o la contribución a la firmeza del coágulo. Por el contrario, los VHAs proporcionan una visión holística en tiempo real del proceso de coagulación.⁶ Se puede determinar la resistencia total y la durabilidad del coágulo y hay una medida de fibrinólisis. Los ensayos específicos tanto en TEG como en ROTEM pueden aislar la contribución de las plaquetas y el fibrinógeno a la firmeza del coágulo, guiando a los médicos en el uso de productos sanguíneos.⁶ Estas comparaciones se resumen en la Tabla 2

Una última debilidad de los VHAs es la limitada cantidad de evidencia que respalda su uso. La capacidad de los VHAs para detectar rápidamente anomalías de la coagulación ha llevado a su uso en escenarios de hemorragia importantes y situaciones en las que se prevé coagulopatía. Como tal, la Sociedad Británica de Hematología ha recomendado su uso en cirugía cardíaca, obstetricia, traumatismo mayor, enfermedad hepática y cirugía de trasplante.¹ En contraste, en 2014 el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención declaró que no hay evidencia suficiente para apoyar actualmente su uso en el manejo de hemorragias de emergencia en traumatismos mayores y obstetricia.⁹ La siguiente sección abordará parte de la evidencia existente que aborda el uso de VHAs en estos dos entornos.

APLICACIONES

Los VHAs juegan un rol importante en el cuidado clínico. Su habilidad de detectar anomalías de coagulación de una manera inmediata ha dado importancia a su uso en escenarios de hemorragia masiva y situaciones en las que se espera una coagulopatía. Como tal, se han vuelto trascendentales en cirugías cardíacas, cirugías de enfermedad hepática y trasplantes, así como en el monitoreo de los efectos de medicamento anticoagulante.¹ Ahora veremos de cerca la evidencia para su uso en casos de resucitación de trauma masivo y la práctica obstétrica.

Trauma Masivo

La hemorragia es responsable de 40% de los casos de mortalidad en trauma masivo.¹⁰ La coagulopatía inducida por trauma en conjunto con la resucitación cristaloides y exposición ambiental pueden contribuir a la pérdida de sangre y a la inestabilidad hemodinámica. La prevención de coagulopatía inducida por trauma se ha transformado en un foco importante para el manejo de resucitación en estos casos. Evidencia en pro del uso de VHA en caso de resucitación por trauma masivo es principalmente observacional. Estudios han demostrado una reducción en la mortalidad y el uso de glóbulos rojos alogénicos cuando los VHAs son utilizados para guiar la resucitación. Existe evidencia que sugiere un aumento en la transfusión plaquetaria y reemplazo de fibrinógeno con el uso de VHA, lo cual infiere que la resucitación no basada en VHA puede subestimar la necesidad de estos productos.¹

La evidencia de ensayos clínicos aleatorios es aún más conflictiva. En 2016 un grupo de ensayos clínicos aleatorios realizados en un solo centro encontró una mejora en la supervivencia con transfusiones reducidas de plasma y de plaquetas, con resucitación guiada por VHA.¹¹ La publicación de los ensayos clínicos aleatorios en 2020 por el multicentro ITACTIC, ha sembrado duda en la utilidad de la resucitación guiada por VHAs. ITACTIC utilizó una base de pacientes con trauma masivo aleatorio (en cuyo caso las terapias de transfusión empíricas y balanceadas han dado inicio), en protocolos asistidos por VHA y protocolos asistidos por CCT. Los investigadores no demostraron el beneficio en el corto o largo plazo para la supervivencia, o la diferencia entre los requerimientos entre grupos de transfusiones masivas. Sin embargo, los investigadores si reconocieron la reducción en la tasa de coagulopatías en la población de estudio; es posible que el estudio se haya visto impactado por haber dado inicio las terapias de transfusión empíricas. Existe una sugerencia que la resucitación guiada por VHA reduce la mortalidad en los pacientes con lesión cerebral debido a trauma.¹²

LA Sociedad Británica de Hematología ha concluido que los VHAs pueden reducir la mortalidad y exposición a transfusión y, de estar disponible, debiese de considerarse como guía para transfusiones en hemorragias debido a trauma.¹

Obstetricia

Al encontrarse a término el embarazo, la mujer se encuentra normalmente en un estado pro-coagulador con factores de coagulación elevados y concentraciones de fibrinógeno elevadas.^{1,13} Como tal, los valores derivados de VHAs para coagulación normal debiesen ser adaptados para pacientes obstétricos. Un trazo normal no grávido en pacientes parturientas debe sugerir la consideración para el desarrollo de una coagulopatía.¹

LA trombocitopenia complica hasta el 10% de los embarazos.¹³ Tradicionalmente, las decisiones respecto de si la anestesia regional o la analgesia son seguras para pacientes con trombocitopenia debe basarse en el conteo plaquetario. La VHA proporciona a los especialistas clínicos con más información relacionada con la función plaquetaria y estabilidad coaguladora que puede ayudar a los anesestesiólogos para tomar decisiones informadas, particularmente considerando las técnicas neuro axiales.

El manejo guiado por VHA en casos de hemorragia obstétrica ha demostrado que reduce los glóbulos rojos comprimidos, plasma fresco congelado y requerimientos plaquetarios mientras reduce el riesgo de una sobrecarga circulatoria.¹⁴ Los resultados han sido mejorados con los estudios observacionales reportando la reducción en la pérdida de sangre, las tasas de histerectomías y tasas de admisión para cuidados intensivos.¹⁵

Los ensayos de OBS-1 demostraron que las mujeres con hemorragia postparto y los trazos indicativos de VHA de hipofibrinogenemia eran más propensas a mejorar que en casos donde la hemorragia postparto severa requiriera transfusión de productos hemáticos. En el ensayo OBS-2 se identificaron valores ROTEM bajos en fibrinógeno en casos en los que debía considerarse el reemplazo de este factor y casos en donde el fibrinógeno es alto por lo que no es necesario transfundir este factor de la coagulación.¹⁶

Estos resultados se reflejan en las guías de la Sociedad Británica de Hematología que sugieren que los VHAs pueden ser utilizados para el manejo hemorrágico postparto como parte de un protocolo de hemorragia obstétrica masiva en las instituciones, particularmente con respecto del reemplazo de fibrinógeno.¹

RESUMEN

Con los años los ensayos viscoelásticos han sido refinados en el sentido de proveer instrumentos más amigables que permiten a los especialistas clínicos con una visión holística inmediata de la función coagular del paciente. Existe una variedad de instrumentos con terminología potencialmente confusa. Los VHAs han encontrado ser útiles en una gran variedad de ambientes, pero particularmente en aquellos casos en que se encuentra el mayor número de coagulopatías y hemorragias masivas. La evidencia observacional respalda su utilidad en estas situaciones, pero falta realizar más pruebas prospectivas.

REFERENCIAS

1. Curry NS, Davenport R, Pavord S, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding. *Br J Haematol.* 2018;182(6):789-806.
2. Hartmann J, Murphy M, Dias J. Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care—a review of established and emerging technologies. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(2):118.
3. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion: an ACLPS critical review. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(4):407-422.
4. Carll T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion.* 2020;60(S6):S1-S9.
5. Stang LJ, Mitchell LG. Fibrinogen. In: Monagle P, ed. *Haemostasis: Methods and Protocols.* Totowa, NJ: Humana Press; 2013:181-192.
6. Srivastava A, Kelleher A. Point-of-care coagulation testing. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2013;13(1):12-16.
7. Cohen T, Haas T, Cushing MM. The strengths and weaknesses of viscoelastic testing compared to traditional coagulation testing. *Transfusion.* 2020;60(S6):S21-S8.
8. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(58):1228, v-vi.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). Accessed 21st January 2021. URL <https://www.nice.org.uk/guidance/dg13>
10. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S3-11.

11. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg.* 2016;263(6):1051-1059.
12. Baksas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):49-59.
13. Waters JH. The role of viscoelastic testing in the management of the parturient. *Transfusion.* 2020;60(S6):S70-S74.
14. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM(t) -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2019;74(8):984-991.
15. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth.* 2018;44:50-56.
16. Collins PW, Bell SF, de Lloyd L, Collis RE. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019;37:106-117.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

WFSA Disclaimer

El material y contenido proporcionado ha sido realizado de Buena fe, para propósitos educativos y no está destinado como sustituto para el involucramiento activo y juicio apropiado del profesional médico y personal técnico. Asimismo, los autores ni terceras personas involucradas en la producción del presente garantizan la exactitud de la información proporcionada con respecto de su aplicabilidad o complemento, ni se hace responsable por efectos adversos que puedan darse como resultado de la lectura del presente o del material proporcionado. Cualquier responsabilidad que surja de manera directa o indirecta del uso del presente material y su contenido es ajena a los autores y terceras partes sin reserva o responsabilidad de su parte.