

Utilidad del tromboelastograma en pediatría: correlación con pruebas habituales de la coagulación

Usefulness of the thromboelastogram in children: correlation with habitual coagulation tests

Pablo Sepúlveda M.^a, Andrea Salgado U.^a, José Barriga G.^a, Alberto Toso M.^b, Felipe Rojas B.^c, Noemí Aguirre R.^a, Pamela Zúñiga C.^a

^aDepartamento de Pediatría, División de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

^bDepartamento de Neonatología, División de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

^cLaboratorio de Urgencia. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido: 25 de octubre de 2018; Aceptado: 3 de junio de 2019

Resumen

Los exámenes habituales de coagulación evalúan distintos elementos de la hemostasia en forma parcial, y no traducen las interacciones celulares, lo que es especialmente sensible en pacientes críticos. Las técnicas viscoelásticas, como el tromboelastograma (TEG) muestran el proceso de coagulación completo, y están siendo evaluadas como exámenes de la coagulación global. **Objetivo:** determinar la correlación de los exámenes habituales de coagulación con los valores del TEG, en niños atendidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI). **Pacientes y Método:** Se revisaron 238 TEG de pacientes <18 años, con evidencia de alteración de coagulación clínica y/o de laboratorio, hospitalizados en UCI. Se correlacionaron los valores de los parámetros del TEG con cada uno de los valores de los exámenes habituales de coagulación. Los exámenes se obtuvieron según protocolo, utilizando una muestra de sangre de 4,5 ml para TEG con equipo TEG® 5000 Thrombelastograph Hemostasis System, mediante un transductor electromagnético que permite la medición de la resistencia durante la formación y lisis del coágulo. El recuento de plaquetas se obtuvo utilizando método automatizado o microscopía con contraste de fase; el fibrinógeno, tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial activada por métodos nefelométricos. **Resultados:** 201 TEGs correspondientes a 59 pacientes. Se evidenció una correlación moderada a baja en todos los parámetros medidos. No se encontró correlación entre porcentaje de lisis del coágulo, ni firmeza del coágulo. **Conclusiones:** Existe una baja correlación entre la información entregada por TEG y los exámenes de coagulación habituales, esto sugiere que el TEG aporta información diferente acerca del estado de coagulación de los pacientes críticos evaluados.

Palabras clave:

Tromboelastograma;
coagulopatías;
TEG;
niños

Correspondencia:
Pablo Sepúlveda M.
pzuniga@med.puc.cl

Abstract

Introduction: Usual coagulation tests partially evaluate different elements of hemostasis, and do not translate cell interactions, which is an especially sensitive issue in critically ill patients. Viscoelastic measurement techniques, such as thromboelastogram (TEG) show the complete coagulation process and are being evaluated as global coagulation tests. **Objective:** To determine the correlation of the usual coagulation tests with the TEG values, in children treated in an intensive care unit (ICU). **Patients and Method:** We reviewed 238 TEGs of patients under 18 years of age, with evidence of clinical and/or laboratory coagulation alterations, who were hospitalized in the ICU. The TEG parameter values were correlated with each of the usual coagulation test values. The tests were obtained according to the protocol, using a 4.5 ml blood sample for TEG with TEG® 5000 Thrombelastograph Hemostasis System, through an electromagnetic transducer that allows the measurement of resistance during the clot formation and lysis. Platelet count was obtained using an automated method or phase-contrast microscopy, and fibrinogen levels, prothrombin time, and partial thromboplastin time activated by nephelometric methods. **Results:** 201 TEGs corresponding to 59 patients were reviewed. A moderate to low correlation was observed in all the measured parameters. No correlation was found between the percentages of clot lysis or clot firmness. **Conclusions:** There is a low correlation between the information provided by TEG and the usual coagulation tests. This suggests that the TEG provides different information about the coagulation status of the evaluated critical patients.

Keywords:

Thromboelastography;
Coagulopathy;
TEG;
Children

Introducción

La teoría celular de la coagulación, descrita por Maureane Hoffman en el año 2003 ha determinado un cambio muy importante en la comprensión del fenómeno de la coagulación. Dentro de sus aportes, un punto relevante es la participación que le confiere a las células y sus membranas en la activación y modulación de la coagulación¹. Bajo esta nueva mirada, los exámenes de coagulación habituales (TP: Tiempo de protrombina; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; fibrinógeno y recuento de plaquetas) resultan ser sólo visiones parcializadas de un fenómeno global complejo y dinámico². Así, la tendencia actual es buscar “exámenes de coagulación globales”, que de alguna manera, logren mostrar el resultado final de las múltiples interacciones entre proteínas plasmáticas, membranas celulares y factores inflamatorios³.

Es este escenario es que reaparecen las técnicas viscoelásticas, descritas en el año 1948 en Alemania. Actualmente existen dos tipos ROTEM y TEG, ambas se efectúan en sangre total y miden la variación de las propiedades viscoelásticas de la sangre durante el proceso de coagulación, graficando desde el inicio de formación del coágulo, hasta la fibrinólisis⁴ (figura 1).

Las variables que se describen son las siguientes⁵:

- **Tiempo de reacción (R):** permite evaluar el tiempo transcurrido desde que empieza la formación de las primeras bandas de fibrina. Representa principalmente cantidad y función de factores de coagulación.
- **Tiempo de coagulación (K):** registra el tiempo que transcurre desde el comienzo de la formación de fibrina hasta que el coágulo alcanza cierta solidez,

es decir, evalúa el tiempo de formación del coágulo. Representa la acción de factores de coagulación, plaquetas y fibrinógeno.

- **Ángulo alfa (α):** Refleja la velocidad de formación del coágulo, disminuye, por ejemplo, en presencia de agentes antiagregantes plaquetarios.
- **Amplitud Máxima (AM):** evalúa el momento en que el coágulo alcanza su máxima fortaleza, dependiendo de la interacción entre la fibrina con el número y función de las plaquetas. Aumenta en estados de hipercoagulabilidad. Se encuentra disminuido en disfunción plaquetaria, trombocitopenia o hipofibrinogenemia.
- **Lisis del coágulo (LY30):** Es la medida en porcentaje de la lisis del coágulo en un tiempo determinado (30 min). Refleja la estabilidad del coágulo. Se aumenta en procesos en los cuales exista un aumento de la fibrinólisis (Hiperfibrinólisis).
- **Firmeza del coágulo (G):** mide la firmeza del coágulo en forma global, su valor se expresa en números absolutos y es muy sensible a cambios de máxima amplitud.
- **Índice de coagulación (IC):** mide en forma global el estado de coagulación de un paciente, es decir, hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad.

Hasta ahora el uso como point of care ha sido el más difundido y validado, especialmente como guía transfusional en cirugía cardíaca⁶, trasplante hepático⁷, hemorragia post-parto⁸ y trauma⁹.

Su utilidad en la evaluación de la coagulación en el paciente crítico, especialmente adulto, está siendo evaluada en distintos escenarios, principalmente por la capacidad de entregar una visión global de la coagu-

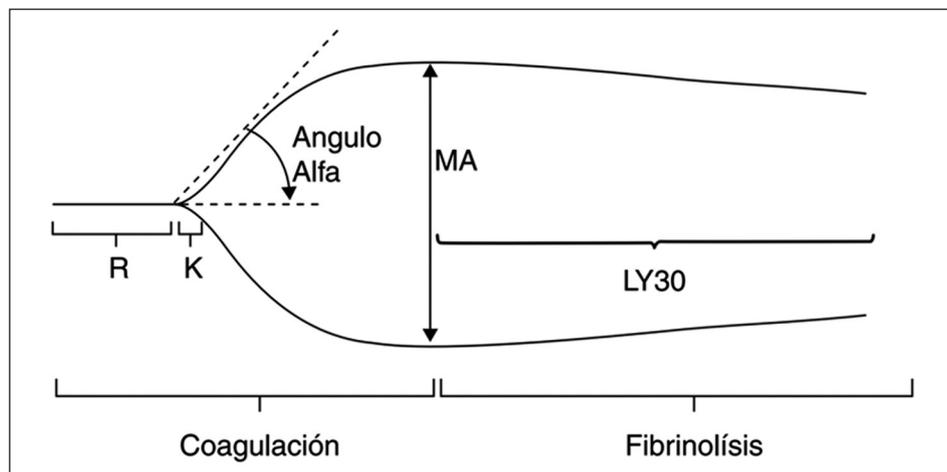


Figura 1. Representación esquemática de tromboelastograma normal. Tomado de Gempeler et al.⁵.

lación. Incluso, a diferencia de la mayoría de los exámenes disponibles, nos aportan la capacidad de evaluar a pacientes en tratamiento con heparina (fármaco ampliamente utilizado en cuidados críticos), esto por la posibilidad de bloquear el efecto de esta última, al agregar heparinasa en la muestra¹⁰.

El Hospital Clínico de la Red de Salud UC CHRISTUS comenzó a utilizar el TEG desde el año 2013. A diferencia de otros centros, que utilizan un equipo en cada unidad crítica, contamos con sólo dos equipos para todo el hospital (ubicados en laboratorio de urgencia), las muestras son tomadas y derivadas precozmente, transmitiendo su procesamiento directamente a través de terminales y monitores presentes en las distintas áreas críticas.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la correlación de las pruebas habituales de la coagulación con los valores de las distintas fases del Tromboelastograma, en la evaluación de coagulopatías en pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Clínico de la Red de Salud UC CHRISTUS.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, correlacional. Realizado con información recopilada a partir de la base de datos de tromboelastogramas de un período de 2 años y 6 meses (desde Junio de 2015 a Diciembre de 2017).

Se seleccionaron las muestras de los pacientes pediátricos con evidencia de alteración de coagulación clínica y/o de laboratorio, que se encontraban hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Se realizó un muestreo por conveniencia.

Se establecieron criterios estrictos de ingreso al estudio, seleccionando los TEGs que fueron solicitados concomitantemente con pruebas habituales de coagulación, obtenidos a partir de la misma extracción de sangre del paciente. Se excluyeron aquellos TEGs que tenían desfase en tiempo de toma de muestra con el resto de los exámenes o que no contaban con estudio habitual de coagulación completo.

Este estudio recibió la aprobación y dispensa de consentimiento informado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile el 02 de Enero de 2018.

Exámenes y procesos de selección a partir de base de datos

Se analizó la base de pacientes pediátricos evaluados con TEG, en donde se encontraba el registro de tromboelastogramas, patologías asociadas y pruebas convencionales de coagulación realizadas.

Se revisaron 238 tromboelastogramas, de los cuales se seleccionaron 201, que disponían de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), plaquetas y fibrinógeno realizados de forma simultánea. Se excluyeron 37 TEGs, por no contar con exámenes habituales realizados de forma concomitante y/o encontrarse estudio habitual incompleto.

Procedimientos y recolección de datos

Se obtuvieron resultados de exámenes mediante el registro de base de datos de tromboelastogramas realizado en el Hospital Clínico de la Red de Salud UC CHRISTUS.

Los exámenes se obtuvieron según protocolo institucional, utilizando una muestra de sangre de 4,5 ml para procesar el tromboelastograma con el equipo TEG® 5000 Thrombelastograph Hemostasis System,

mediante un transductor electromagnético que permite la medición de la resistencia durante la formación y lisis del coágulo.

Además el resultado de plaquetas se obtuvo utilizando método automatizado (contador hematológico) o microscopía con contraste de fase (recuento en cámara de Neubauer), el fibrinógeno con método Nefelométrico (ACL 9000), el Tiempo de protrombina utilizando método Nefelométrico (ACL 9000, ACL TOP) y el Tiempo de tromboplastina parcial activada mediante método Nefelométrico (ACL 9000, ACL TOP).

Variables Analizadas

Se realizó revisión de fichas clínicas de los pacientes y se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, patologías, recuentos de plaquetas, Fibrinógeno, TP, TTPa y TEG.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS Statistics 20. Se correlacionaron los valores de los distintos parámetros de la tromboelastografía con cada uno de los valores de los exámenes habituales de coagulación realizados de forma rutinaria.

Se analizaron las variables cuantitativas continuas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Y los niveles de variabilidad de las mediciones mediante el método de Bland-Altman, calculando intervalos de confianza del 95%. Además se realizaron gráficos de dispersión para las variables analizadas y se calculó el coeficiente de determinación.

Resultados

Se revisaron 201 TEGs que correspondían a 59 pacientes con patologías diversas. La edad de los pacien-

tes tuvo una mediana de 11 meses, con un rango entre 2 días de vida hasta los 17 años.

Del total de tromboelastogramas realizados, 85 (42,3%) correspondían a pacientes de sexo femenino y 116 (57,7%) a pacientes de sexo masculino.

Dentro de las distintas patologías en las que se realizaron tromboelastogramas para evaluación de coagulopatías se encontraban las siguientes (tabla 1): pacientes en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), trasplante hepático, miocardiopatías en asistencia ventricular, cirugías de cardiopatías complejas, diátesis hemorrágicas, insuficiencia hepática, disfunción orgánica múltiple, cirugía traumatológica y leucemias agudas con coagulopatías asociadas.

Se calculó la correlación (r) entre las distintas variables cuantitativas continuas de laboratorio con los valores obtenidos con las distintas fases del tromboelastograma (n = 201) (tabla 2).

Tabla 1. Patologías y número de tromboelastogramas realizados

Patologías	Nº de TEGs
Patología respiratoria/cardíaca en ECMO	61
Trasplante hepático	43
Miocardiopatía en asistencia ventricular	23
Cardiopatía Operada	20
Diátesis hemorrágicas	18
Insuficiencia Hepática	16
Disfunción orgánica múltiple	12
Cirugía traumatológica	4
Leucemia aguda con coagulopatía	4
Total	201

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; TEGs: tromboelastogramas

Tabla 2. Correlación de fases del tromboelastograma con pruebas convencionales de coagulación (n=201 TEGs)

Fases del tromboelastograma	Coeficiente de correlación de Pearson (r)			
	Pruebas convencionales de coagulación			
	Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	TP (%)	TTPa (segundos)	Fibrinógeno (mg/dL)
Tiempo de reacción (minutos)	-0,150	0,261	0,450 *	-0,088
Tiempo K (minutos)	-0,349*	-0,398*	0,240	-0,376*
Ángulo alfa (grados)	0,370*	0,245	-0,221	0,493*
Amplitud Máxima (milímetros)	0,519*	0,242	-0,079	0,496*
Ly30: % lisis de coágulo (%)	0,052	-0,092	0,127	-0,099
G: firmeza del coágulo (dinas/cm ²)	0,260	-0,068	-0,004	0,467
IC: Índice de coagulación	0,278*	0,255*	-0,328*	0,316*

* p < 0,05. TP: Tiempo de protrombina; TTPa: Tiempo de Tromboplastina parcial activado).

Tiempo de reacción (R) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Resultando significativa una correlación moderada con TTPa, con un $r = 0,45$ ($p < 0,01$), evidenciando que la prolongación de TTPa se relaciona directamente proporcional con prolongación en el tiempo R; sin correlación significativa con el resto de las variables analizadas.

Tiempo de coagulación (K) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Resultando significativa una correlación moderada con el TP, con un $r = -0,398$ ($p < 0,01$), inversamente proporcional, por lo tanto, a menor porcentaje de TP, mayor prolongación en tiempo K; correlación baja con plaquetas y fibrinógeno, al encontrarse estos últimos en menor cantidad, se asociaron a una mayor prolongación de tiempo K; sin correlación significativa con TTPa.

Ángulo alfa (α) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Resultando significativa una correlación moderada con fibrinógeno, con un $r = 0,493$ ($p < 0,01$), correlación baja con plaquetas, con un $r = 0,370$ ($p < 0,01$), vale decir, a un mayor recuento de plaquetas y fibrinógeno, se asociaron a un mayor ángulo alfa; sin correlación significativa con TP, ni TTPa.

Amplitud máxima (AM) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Resultando significativa una correlación moderada con plaquetas con un $r = 0,519$ ($p < 0,01$), correlación moderada con fibrinógeno, con un $r = 0,496$ ($p < 0,01$), por lo tanto, la cantidad de plaquetas y fibrinógeno se asociaron directamente con la amplitud máxima alcanzada; sin correlación significativa con TP, ni TTPa.

Lisis del coágulo (LY30) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Sin correlación significativa con las variables analizadas.

Firmeza del coágulo (G) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Sin correlación significativa con las variables analizadas.

Índice de coagulación (IC) con plaquetas, fibrinógeno, TP y TTPa

Resultando correlaciones bajas con plaquetas, con un $r = 0,278$ ($p < 0,01$), correlación baja con TP, con un $r = 0,255$ ($p < 0,01$), correlación baja con TTPa, con un $r = -0,328$ ($p < 0,01$) y correlación baja con fibrinógeno, con un $r = 0,316$ ($p < 0,01$). Por lo tanto, las

variables analizadas al encontrarse en menor cantidad se asociaron a estados de hipocoagulabilidad, y por el contrario, al encontrarse en mayor cantidad se asociaron a estados de hipercoagulabilidad.

Discusión

Nuestro estudio sugiere una moderada a baja correlación entre las pruebas habituales de la coagulación con las distintas fases del TEG.

Esto confirma nuestra apreciación, ya que hemos observado que aunque el TP y TTPa reflejan la concentración de factores de coagulación, muchas veces esto no se evidencia en el correspondiente tiempo de reacción (R), ni tiempo K. Algo similar ocurre con el recuento de plaquetas y el fibrinógeno con respecto a amplitud máxima (AM), si bien en ambos casos encontramos una correlación, fue baja con respecto a lo esperado¹¹. Esto último, se podría explicar porque el TP, TTPa y fibrinógeno se efectúan en plasma que se obtiene a partir de centrifugación, aislando componentes celulares¹². Por otra parte, el recuento plaquetario considera el número de plaquetas, pero no su función o estado de activación e interacción con otros componentes humorales o celulares¹³.

Además en nuestro estudio destaca la correlación moderada entre tiempo de reacción con TTPa, y la de tiempo K con TP; quizás esto sugiere que el tiempo R refleja la integridad del sistema intrínseco, y el tiempo K traduciría la acción de factores de vía extrínseca, dado por la formación del complejo FVII/Factor tisular, encargados de dar inicio a la formación del coágulo y la explosión de trombina, evento clave para la formación del coágulo.

Otro punto importante es que no hubo correlación entre ninguna de las pruebas habituales de coagulación con el grado de fibrinólisis (LY30), lo cual es un aporte importante de estas técnicas viscoelásticas, ya que pacientes que cursan con hiperfibrinólisis, pueden ser tratados con medicamentos antifibrinolíticos (Ácido Tranexámico o Ácido Aminocaproico)¹⁴.

Pensamos que al incorporar las técnicas viscoelásticas en la evaluación de pacientes críticos, además del uso como point of care para guiar la terapia transfusional, sería un aporte para la mejor comprensión del estado de la coagulación en estos pacientes, especialmente en aquellos con pruebas habituales de coagulación alteradas, como ocurre en diversas patologías (Ejemplo: falla hepática o renal, estados inflamatorios, infecciosos o drogas), pero que finalmente pueden no traducirse de igual manera en la coagulación global. O por el contrario, condiciones o patologías en que los exámenes de rutina se encuentran normales, o levemente alterados, y no son capaces de traducir las alteraciones de la coagulación (figura 2).

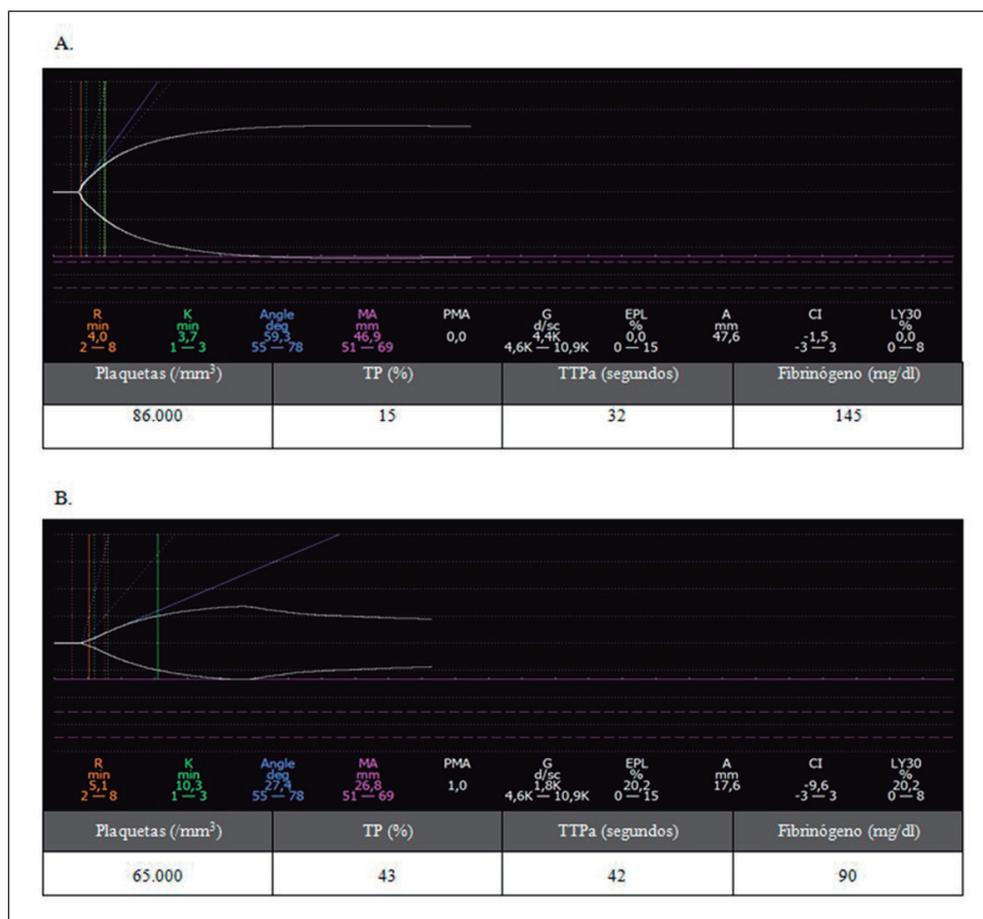


Figura 2. Ejemplos de tromboelastograma que evidencian poca correlación con pruebas habituales de coagulación. **(A)** Paciente con daño hepático crónico previo al trasplante de hígado, con alteraciones en pruebas habituales de coagulación. Pero con rebalance hemostático propio de la patología de base. **(B)** Paciente con disfunción orgánica múltiple, con claras evidencias de hiperfibrinólisis (LY30: 20,2%), imposibles de identificar con pruebas habituales.

Nuestro estudio cuenta con las limitaciones propias de un estudio descriptivo, correlacional, estableciendo sólo asociaciones, en un grupo con heterogéneo de pacientes.

Conclusiones

Creemos que el TEG nos aporta información adicional y/o complementaria a los exámenes de coagulación habituales, lo cual nos permite una mejor comprensión de la evolución del estado de la coagulación en los pacientes críticos. Queda por evaluar de qué manera influye en la morbimortalidad de los pacientes pediátricos.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Maureane Hoffman. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*. 2003;17:S1-S5.
2. Noorman, F. and Hess, J. R. The contribution of the individual blood elements to the variability of thromboelastographic measures. *Transfusion*. 2018; 58: 2430-6.
3. F. Raffan-Sanabria, P. Ramírez, J., Francisco JA, Cuervo LF. Sánchez Marín. Tromboelastografía. *Revista Colombiana Anestesiología*. 2005;33:181-6.
4. Wareing A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Int J Nurs Pract*. 2017;23:e12552.
5. Galvez CK, Cortes LC. Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2012;40:224-30.
6. Sniecinski J. Bleeding and management of coagulopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011;142:662-7.
7. Leon-Justel A, Noval-Padillo J, Alvarez-Ríos A, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin. Chim. Acta* 2015;446:277-83.
8. Collins P, Thachil J, for the Subcommittees on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost*. 2016;14:205-10.
9. Johansson P, Sorensen A, Larsen C, et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a level 1 trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion* 2013;53:3088-99.
10. Whiting P, Westwood M, Ramos 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;19:1-228.
11. Solomon C, Asmis L, Spahn D. Is viscoelastic coagulation monitoring with ROTEM or TEG validated. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2016;76:503-7.
12. Fristma MG, Fristma GA. Normal hemostasis and coagulation. In: EM Keohnae LJ Smith JM Walenga. *Rodak's Hematology*. St. Louis, MI: Elsevier. 2016; 642-66.
13. William E Winter, Sherri D Flax, Neil S Harris. *Coagulation Testing in the Core Laboratory*. *Laboratory Medicine*. 2017; 48: 295-313.
14. Francesca Rosafio, Laura Vandelli, Guido Bigliardi, et al. Usefulness of Thromboelastography in the Detection and Management of Tissue Plasminogen Activator-Associated Hyperfibrinolysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26:e29-e31.