

4. ESTUDIS D'HEMOSTÀSIA

Eulàlia Urgell Rull

Especialista en Bioquímica Clínica. Facultativa del Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. INTRODUCCIÓ

Tot i que per a una bona interpretació del procés de coagulació cal fer una valoració conjunta amb les proves bàsiques, que inclou fonamentalment el temps de protrombina (TP), temps de tromboplastina parcial activada (TTPA) i el temps de trombina (TT), en aquest apartat només farem referència a les proves que més freqüentment es troben alterades segons els resultats dels diferents estudis publicats de la COVID-19: dímer D, TP i fibrinogen.

MISSATGES CLAUS:

- El valor de dímer D està associat a la gravetat dels pacients amb la COVID-19
- En les principals sèries de pacients amb COVID-19 publicades fins el moment els pacients amb un pitjor pronòstic han mostrat valors de dímer D molt més elevats que els pacients amb una malaltia menys greu.
- En una sèrie de pacients un valor de dímer D en el moment de l'ingrés més gran de 1,0 mg / L va ser un dels principals factors de mal pronòstic.
- En aquests estudis també s'ha observat un major temps de protrombina entre els pacients més greus .

2. DÍMER D

En l'activació de la coagulació es genera trombina, enzim de la coagulació que converteix el fibrinogen en fibrina. Aquesta és degradada pel sistema fibrinolític: activació del plasminogen a plasmina, amb la consegüent generació de productes de degradació de la fibrina coneguts com PDF i dímer D.

La quantitat de dímer D reflecteix indirectament la generació de trombina i plasmina. La seva mesura dona informació de l'activació fibrinolítica i de la trombotosi intravascular, sent particularment valuós en excloure el diagnòstic de tromboembolisme venós (TEV) en pacients d'alt risc pel seu valor predictiu negatiu. Un resultat per sota d'un valor discriminant de 0,5 mg/mL expressat en *unitats equivalent de fibrinogen* (FEU) té un valor predictiu negatiu d'aproximadament el 95% per a excloure embolisme pulmonar o TEV en determinades poblacions de pacients.

Les concentracions elevades de dímer D són anormals però no específiques de la malaltia. La concentració de dímer D augmenta en totes les condicions associades a un increment de formació de fibrina i fibrinòlisi, que inclouen:

- coagulació intravascular disseminada (CID) i coagulació intravascular i fibrinòlisi (CIF)

- tromboembolisme venós (trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar), infart de miocardi i ictus, neoplàsies, traumatisme o cirurgia recent, cirrosi o malaltia hepàtica, embaràs, edat avançada (> 60 anys), hematoma gran, teràpia fibrinolítica durant els set dies anteriors, sèpsia, infeccions severes, pneumònia i altres malalties cardiovasculars.

Habitualment els resultats de dímer D s'expressen en unitats equivalents de fibrinogen (FEU). Una FEU reflecteix la quantitat de fibrinogen que estava inicialment present en el dímer D observat. Els laboratoris poden expressar les FEU en diferents unitats: µg/ mL, µg/L , ng/mL, fet que cal tenir en compte a l'hora de treure conclusions si es comparen resultats de diferents laboratoris.

3. TEMPS DE PROTOMBINA (TP)

El temps de protrombina ens permet explorar la funció dels factors de la via extrínseca i la via comú de la coagulació de manera integrada. Entre els factors avaluats s'inclouen el F VII, FX, FV i en menor mesura el FII (protrombina) i FI .

El TP es pot mesurar en segons i ens indica la capacitat de l'organisme de formar un coàgul en un temps amb uns límits adequats, que sol oscil·lar entre 9,4-12,5 segons (1-1,2 Ràtio) . Si qualsevol dels factors anteriors és disfuncional o està disminuït hi haurà un retard en la formació del coàgul i el TP s'allargarà.

Ens podem trobar TP prolongats en dèficit o defecte de factors de la coagulació (de causa hereditària o adquirida), malalties hepàtiques, dèficit de vitamina K, coagulació intravascular disseminada i tractament amb antagonistes vitamina K entre d'altres.

El TP també pot ser expressat com a INR (Raó Internacional Normalitzada): és una raó que s'obté de dividir el temps que tarda en formar-se el coàgul del pacient entre un temps estandarditzat (mitjana de la població sana) elevat a ISI (Índex Standard Internacional). S'utilitza en el monitoratge de la teràpia anticoagulant oral dels fàrmacs antagonistes de la vitamina K, com l'acenocumarol (Sintrom®). L'interval de valors de l'INR en la població sense trastorns de la coagulació és 0,8-1,2.

4. FIBRINOGEN

És el factor I de la coagulació. És una proteïna de síntesi hepàtica que s'allibera a la circulació en el moment que es necessita, juntament amb altres factors de la coagulació. A mesura que s'activa el procés de la coagulació el fibrinogen (soluble) es transforma en fibrina (insoluble) per acció de la trombina.

Al laboratori es pot avaluar la funció del fibrinogen amb la mesura del fibrinogen pel mètode de Clauss: temps que tarda en formar-se el coàgul de fibrina després de l'addició d'una quantitat estàndard de trombina al plasma. Aquesta activitat de fibrinogen es tradueix a concentració (els valors de referència oscil·len entre 2-4 g/L).

Concentracions baixes de fibrinogen de manera crònica poden relacionar-se amb producció disminuïda per malalties hereditàries, com l'afibrinogenèmia o la hipofibrinogenèmia, o malaltia hepàtica i malnutrició severa.

Concentracions disminuïdes instaurades de manera aguda solen relacionar-se amb un consum augmentat de fibrinogen, com pot ser la coagulació intravascular disseminada o fibrinòlisi anòmales. En aquest context és útil la seva mesura per a monitoritzar-ne el tractament.

El fibrinogen també és un reactant de fase aguda, pel que el podem trobar augmentat de forma inespecífica en qualsevol situació que causi inflamació o lesió tissular : infeccions agudes, malalties inflamatòries cròniques o agudes, neoplàsies, infart de miocardi, traumatismes, accident vascular cerebral, etc.

Literatura relacionada amb COVID-19: Evidència clínica

Part d'aquesta informació està publicada a la pàgina web de l'Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau (<http://www.recercasantpau.cat>), redactada per investigadors del Centre Cochrane Iberoamericà.

- 1) Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.

En una sèrie de 41 pacients hospitalitzats, els valors de dímer D en els pacients amb una malaltia greu van ser fins a cinc vegades superiors que en aquells que no ingressaven a la unitat de cures intensives (mediana 2,4 mg/L amb un rang interquartílic de 0,6 a 14,4 mg/L enfront de mediana 0,5 mg/L amb un rang interquartílic 0,3 a 0,8 mg/L; $P = 0,004$). En aquests pacients el temps de protrombina també va ser superior (mediana 12,2 segons amb un rang interquartílic de 11,2 a 13,4 segons enfront de 10,7 segons amb un rang interquartílic de 9,8 a 12,1 segons; $P < 0,012$).

- 2) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847.

En una sèrie de 183 pacients es van descriure valors de dímer D de fins a 3,5 vegades més elevats entre els pacients que morien a conseqüència de la seva malaltia (mediana 2,12 mg/L amb un rang interquartílic de 0,77 a 5,27 mg/L enfront de 0,6 mg/L amb un rang interquartílic de 0,35 a 1,29 mg/L; $P < 0,001$). Els pacients que van morir també van mostrar un major producte de la degradació de la fibrina (mediana 7,6 mg/L amb un rang interquartílic de 4,0 a 23,4 mg/L enfront de 4,0 mg/L amb un rang interquartílic de 4,0 a 4,3 mg/L; $P < 0,001$), i un major temps de protrombina (mediana 15,5 segons amb un rang interquartílic de 14,4 a 16,3 segons enfront 13,6 segons amb un rang interquartílic de 13,0 a 14,3 segons; $P < 0,001$). En l'estudi una gran proporció de pacients que van morir van complir els criteris internacionals de coagulació intravascular disseminada (71% enfront del 0,6% dels pacients que van sobreviure).

- 3) Wang D, Hu B, Hu C et al, Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-9.

En una sèrie de 138 pacients hospitalitzats com a conseqüència de la COVID-19, els pacients ingressats a l'UCI van mostrar uns valors de dímer D 2,5 vegades superiors (mediana 4,14 mg/L amb un rang interquartílic de 1,91 a 13,2 mg / L enfront de 1,66 mg / L amb un rang interquartílic de 1,01 a 2,85 mg/L; P <0,001). En aquest estudi el temps de protrombina també va ser més gran en els pacients ingressats a l'UCI, però les diferències no van ser significatives en comparació als pacients que no hi van ingressar (mediana 13,2 segons amb un rang interquartílic de 12,3 a 14,5 segons enfront a 12,9 segons amb un rang interquartílic de 12,3 segons a 13,4 segons; P = 0,37).

- 4) Zhou F, Yu T, Du R et al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–62.

Va ser l'estudi que va mostrar una diferència més gran entre els valors de dímer D entre els pacients que van morir i els que van sobreviure, en una sèrie de 191 pacients amb COVID-19 (mediana 5,2 mg/L amb un rang interquartílic de 1,5 a 21,0 mg/L enfront de 0,60 mg/L amb un rang interquartílic de 0,3 a 1,0 mg/L; P <0,001). Una anàlisi multivariant va mostrar que un valor de dímer D superior a 1,0 mg/L en el moment de l'ingrés era una de les principals variables predictores de mortalitat [oportunitat relativa (OR) de 18,42 (2,64-128,55) amb un índex de confiança (IC) del 95%; P = 0,0033). En aquest estudi el temps de protrombina també va ser superior en els pacients que van morir (mediana 12,1 segons amb un rang interquartílic de 11,2 a 13,7 segons enfront de 11,4 segons amb un rang interquartílic de 10,4 a 12,6 segons; P = 0,0004).

- 5) Guan WJ, Ni Z, Hu Y et al, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20.

Es van extreure dades de 1099 pacients amb confirmació de laboratori de COVID-19 atesos en 552 hospitals de 30 territoris xinesos, i es va observar una major proporció de pacients amb valors de dímer D per sobre dels valors establerts (0,5 mg/L) entre els que presentaven una malaltia més greu (59,6% enfront de 43,2%; P = 0,002).

- 6) Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. J Med Virol. 2020:1-6.

Estudi amb 43 adults amb COVID-19 (15 pacients severos i 28 pacients lleus). Els valors de fibrinogen van ser significativament més elevats en el grup de greus ($3,84 \pm 1,00$ g/L) respecte al grup de lleus ($3,11 \pm 0,83$ g/L) ($t = 2,553$, P = 0,014). Els valors de dímer D van ser significativament més elevats en el grup de greus (mediana de 0,49 μ g/L amb un rang interquartílic de 0,29 μ g/L a 0,91 μ g/L) respecte al grup de lleus (mediana: 0,21 μ g/L amb un rang

interquartílic de 0,19 µg/L a 0,27µg/L, $z = -2,693$, $P = 0,007$). L'àrea sota la corba ROC (AUC) de dímer D que es va usar per predir la severitat de pneumònia COVID-19 va ser 0,790 ($P < 0,0053$). El punt de tall òptim del dímer D va ser 0,28 µg/L, límit superior de pneumònia no severa. L'AUC combinada de dímer D i IL-6 va ser de 0,840. L'especificitat de predir la gravetat de COVID-19 mesurant simultàniament dímer D i IL-6 va ser del 93,3% i la sensibilitat del 96,4%. L'AUC combinada dels altres indicadors avaluats (fibrinogen) va ser inferior a 0,750. Els autors conclouen que dímer D i IL-6 estan estretament relacionades amb l'ocurrència de COVID-19 severa i que la seva mesura combinada té la màxima especificitat i sensibilitat per a la predicció precoç de la gravetat dels pacients COVID-19.

5. QUESTIONS PER DISCUTIR SOBRE ELS ESTUDIS D'HEMOSTÀSIA.

Agrairíem enviéssiu respostes o comentaris de les preguntes al següent correu: contacte@acclc.cat.

- 1) Quina seria la freqüència òptima de realització d'estudis d'hemostàsia en el seguiment de pacients amb COVID-19?
- 2) Com afecta el tractament anticoagulant al curs de la malaltia?