

Tests viscoelásticos: ¿posible screening de Brifractedadopseyante de COVID-19?

Hospital Universitario Regional de Málaga 18 Febrero 2021



ÍNDICE

- 01. INTRODUCCIÓN
- **02.** COAGULOPATÍA INDUCIDA POR COVID-19
- **03.** TESTS VISCOELÁSTICOS
 - > TEG
 - ➢ ROTEM
 - QUANTRA
- **04.** CORRELACIÓN CLÍNICA
- 05. NUESTRA EXPERIENCIA
- 06. CONCLUSIONES



INTRODUCCIÓN

COVID-19:

- √ 109.000.000 casos en el mundo.
- ✓ <u>Mortalidad</u>: 2.3-12.8%.
- √ 2.400.000 muertes.
- Coagulopatía sistémica:
 - ➤ Complicaciones tromboembólicas: 15-30% de pacientes críticos.
 - > Pocos datos de generación de trombina y fibrinolisis.





DATOS ANALÍTICOS

Table 1

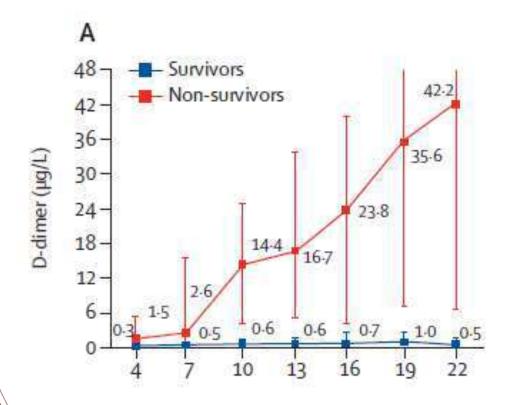
Difference in coagulation parameters between COVID-19 and conventional sepsis.

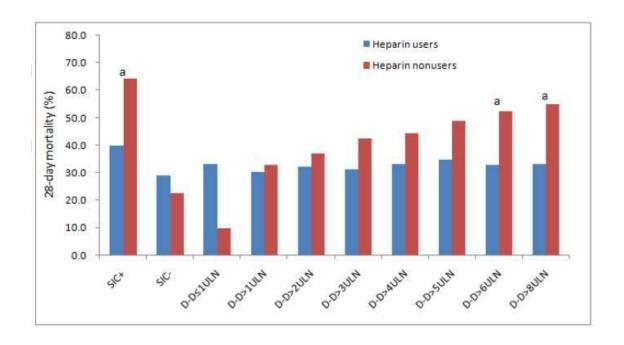
Variable	COVID-19 sepsis	Conventional sepsis
aPIT	N/†	11/111
PT	N/†	11/111
Fibrinogen	111/11/4	111/11/4
Thrombocytopenia	N/↓	11/111
FSP	1/11	11/111
D-Dimer	11/111	1/11
Schistocytes on peripheral blood smear	Not present	Frequent

- **→ Fibrinógeno:**
- Correlación con niveles IL-6.
- NO correlación con mortalidad.
 - → progresivo de fibrinógeno → mortalidad aumentada.
- Productos de degradación de fibrina (PDF):
- ↑↑ en casos fatales (pronóstica).
- Correlación inversa con supervivencia.
- **→** Dímero-D:
- ↑↑ en 36%.
- Correlación inversa con supervivencia.
- Altamente pronóstica y correlación con curso más agresivo y mortalidad.



DÍMERO-D





Pacientes con HBPM profiláctica menos mortalidad y mejor pronóstico que los que no la recibieron



Zhou F, et al. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. Tang N, et al. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-1099.

CIC: Coagulopatía inducida por COVID-19

- → ↑ Dímero-D y PDF.
- **→ TTPa y TP normales.**
- → Proceso complejo diferente de la coagulopatía inducida por sepsis (SIC).
- **→ Tormenta de citoquinas:**
 - Más severa.
 - Desarrollo de trombosis micro y macrovascular.
 - Afectación multiorgánica.
- **→ La anticoagulación juega un papel fundamental en el tratamiento.**
- → CIC Scoring: Propósito de terapia anticoagulante basado en el riesgo.



PRUEBAS DE COAGULACIÓN BÁSICAS vs TESTS VISCOELÁSTICOS

Pruebas de coagulación básicas:

- Plasma pobre en plaquetas.
- Se ignoran componentes importantes de la coagulación: plaquetas y fibrinolisis.

→ Test viscoelásticos:

- Utiliza sangre total: imagen completa del estado de coagulación del paciente.
- Caracteriza mejor la coagulopatía.
- Evalúa la función plaquetaria.
- Estudia la fibrinolisis.



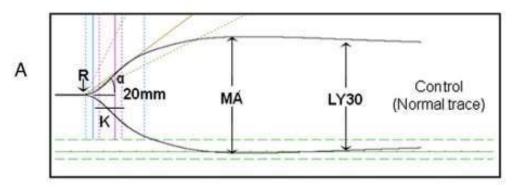
TESTS VISCOELÁSTICOS

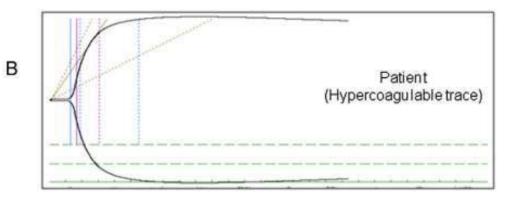
Tests viscoelásticos:

- Predicción del riesgo trombótico en pacientes oncológicos, traumatológicos y quirúrgicos.
- Coagulopatía hemorrágica en Ebola (2015).

→ Dímero-D ↑↑ aislado:

- Difícil de interpretar clínicamente.
- No hay tratamiento estándar basado solo en niveles de dímero-D.
- Aumenta por otros mecanismos diferentes de la lisis activa.



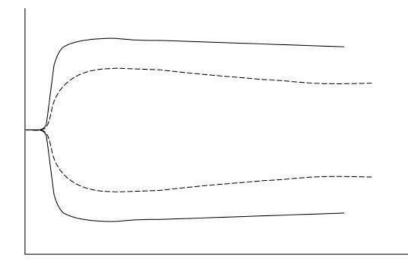


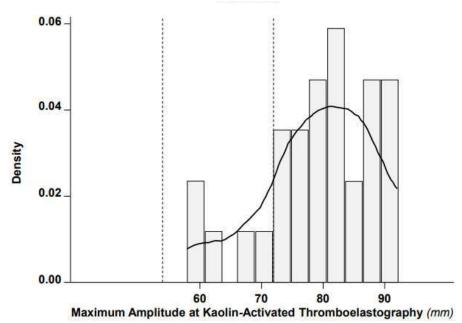


TEG

Panigada et al.

- → 24 pacientes COVID en UCI.
- Estado de hipercoagulabilidad:
 - <u>R</u>: ↓ 50%
 - <u>K</u>: ↓ 83%
 - **• Ángulo K**: ↑ 72%
 - ◆ <u>MA</u>: ↑ 83%
 - **Lys-30**: ↓ (100%)
- → Otros: fibrinógeno ↑, dímero-D ↑↑, FVIII ↑,
 FVW ↑ (disfunción endotelial), antitrombina ↓.







ROTEM

Pavoni et al.

→ 40 pacientes en UCI.

→ ↓CFT:

• INTEM: 40%

• EXTEM: 50%.

► ↑ MCF:

• INTEM: 50%.

• EXTEM 70%.

• FIBTEM 72.5%.

	Lower/upper limits	T0 $(n = 40)$	T5 $(n=40)$	T10 (n=33)
INTEM				
CFT, patients (%)	≤30	16/40 (40%)	12/40 (30%)	6/33 (18.1%)
MCF, patients (%)	≥72	20/40 (50%)	24/40 (60%)	9/33 (27.2%)
EXTEM				
CFT, patients (%)	≤34	20/40 (50%)	8/40 (2%)	9/33 (27.2%)
MCF, patients (%)	≥72	28/40 (70%)	27/40 (67.5%)	6/33 (18.1%)
FIBTEM				
MCF, patients (%)	≥25	29/40 (72.5%)	24/40 (60%)	3/33 (9%)



Trombosis:

- 15% **TVP**
- 5% **TEP**.
- 30% **trombosis** relacionada con **catéter**.
- 12.5% exitus.



QUANTRA

Masi et al.

- → 17 pacientes COVID-19 en UCI (se compara con 11 pacientes no-COVID con SDRA).
- → Fuerza del coágulo (CS): ↑ x2 (relacionado con fibrinógeno, FV, FVIII).
- → Contribución de plaquetas a fuerza del coágulo (PCS): ↑ x2.
- → Contribución fibrinógeno a fuerza del coágulo (FCS): ↑ x2.
- Otros parámetros:
 - ↑ fibrinógeno, FV, FVIII.
 - ↑ niveles complejo trombina-antitrombina.
 - Fibrinolisis:
 - t-PA y PAI-1: ↑ (relacionados con LDH).
 - Dímero-D y monómeros fibrina: ↑ en ambos grupos.





QUANTRA

Ranucci et al.

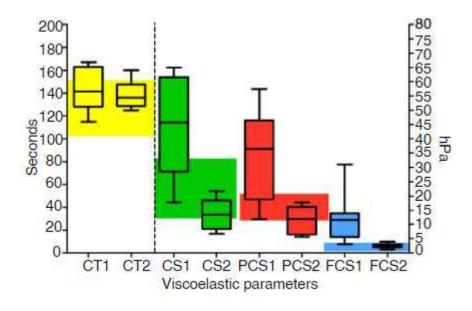
→ 16 pacientes COVID-19 con SDRA en UCI.

CS: ↑ 69%

PCS: ↑ 62%

→ FCS: ↑ 94%

→ Otros: ↑ Dímero-D, ↑ fibrinógeno.



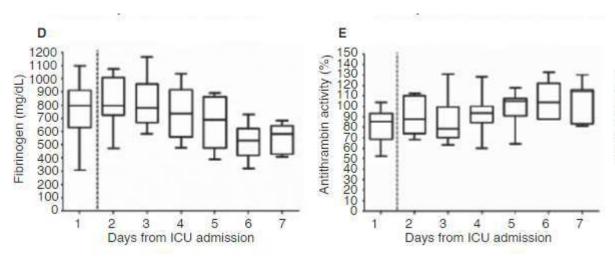
Viscoelastic tests	Normal range	Baseline	Follow-up 14 d	P
Clotting time (s)	103-153	139 (133-155)	135 (125-151)	.058
Clot strength (hPa)	13-33.2	55 (35-63)	34 (17-54)	.013
Platelet contribution to clot strength (hPa)	11.9-29.8	43 (24-45)	29 (14-44)	.035
Fibrinogen contribution to clot strength (hPa)	1-3.7	12 (6-13.5)	6.2 (3-9.9)	.038

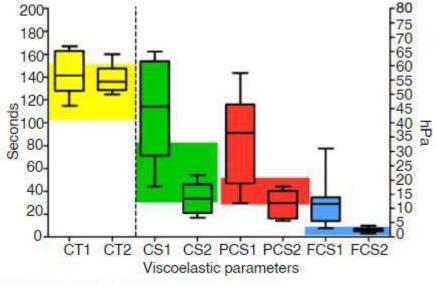


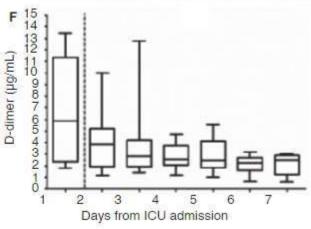
QUANTRA

Ranucci et al.

- **→** 16 pacientes COVID-19 con SDRA en UCI.
- **→** Ajuste de tromboprofilaxis:
 - 个 HBPM
 - AT
 - Clopidogrel
- **→** 43,7%: exitus.









Por todo esto,

- → El manejo de COVID-19 guiado por tests viscoelásticos...
 - ¿puede mejorar el diagnóstico clínico?
 - ¿puede predecir complicaciones trombóticas?
 - ¿puede ayudar a alcanzar **mejores resultados**?





- 21 pacientes ingresados en UCI.
- ***** TEG.
- ❖ 2 exitus.
- ❖ 90% pacientes: Hipercoagulabilidad:
 - ❖ ↑ amplitud máxima (MA)
 - ❖ ↑ actividad fibrinógeno
- ❖ Perfil hipercoagulable en TEG:
 - * Asociado a 62% de eventos trombóticos.

Parameter	Mean (SD) ^a	Reference range
Prothrombin time, s	14.8 (2.4)	11.9-14.2
NR	1.2 (0.2)	≤5.9
Partial thromboplastin ime, s	36 (8.0)	22.5-36.0
Platelet count, ×10³/μL	210 (100)	150-450
ibrinogen level, mg/dL	740 (240)	225-434
D-dimer, µg/mL	8.3 (7.0)	<0.5
Thromboelastography		
R value, min	10 (11)	4-7
Fibrinogen activity angle, °	60 (23)	61-73
Maximum amplitude, mm	67 (17)	55-65
LY30, %	0.9 (1.8)	0-5
Thromboelastography with heparinase correction ^b		
R value, min	6.0 (2.7)	4-7
Fibrinogen activity angle, °	73 (10)	61-73
Maximum amplitude, mm	74 (10)	55-65
LY30, %	2.1 (3.7)	0-5
Patients with thrombotic complications, No. (%)		
Central venous line or dialysis central line	12 (57) ^c	NA
Other	8 (38) ^d	NA
Total	13 (62)°	NA NA



- * 21 pacientes ingresados en UCI.
- ***** TEG.
- 2 exitus.
- ❖ 90% pacientes: Hipercoagulabilidad:
 - ❖ ↑ amplitud máxima (MA)
 - ❖ ↑ actividad fibrinógeno
- Perfil hipercoagulable en TEG:
 - * Asociado a 62% de eventos trombóticos.
- Amplitud máxima:
 - Significativamente más alta en grupo de alto evento trombótico:
 - ❖ Sensibilidad 100% y VPN 100%.

Table 2. Comparison of Routine and Thromboelastography Coagulation Parameters in Low and High Thrombotic Event Rate Groups

	Event rate group, mean (SD)		
Parameter	Low (0-1 thrombotic events) (n = 11)	High (≥2 thrombotic events) (n = 10)	
Prothrombin time, s	14.5 (1.6)	15.1 (3.1)	
NR	1.2 (0.1)	1.3 (0.3)	
Partial thromboplastin time, s	30.6 (3.4)	32.1 (2.5)	
Platelet count, ×10³/µL	200 (83)	242 (98)	
Fibrinogen level, mg/dL	707 (213)	804 (256)	
D-dimer, µg/mL	2.9 (1.8)	6.8 (6.6)	
Thromboelastography			
Innate			
R value, min	13 (14)	7.1 (5)	
Fibrinogen activity angle, **	52 (27)	68 (16)	
Maximum amplitude, mm ^b	61 (21)	75 (7)	
LY30,%	1.3 (2.4)	0.5 (0.7)	
After heparinase			
R value, min	6.1 (2.6)	5.9 (3)	
Fibrinogen activity angle, o	71 (11)	75 (9)	
Maximum amplitude, mm	72 (11)	77 (7)	
LY30, %	3.5 (4.6)	0.6 (1)	
Patients with thrombotic complications, No. (%)			
Central venous line or dialysis central line	1 (5)	10 (48)	
Other	2 (10) ^c	7 (29) ^d	
Total	3 (14)	10 (48)°	

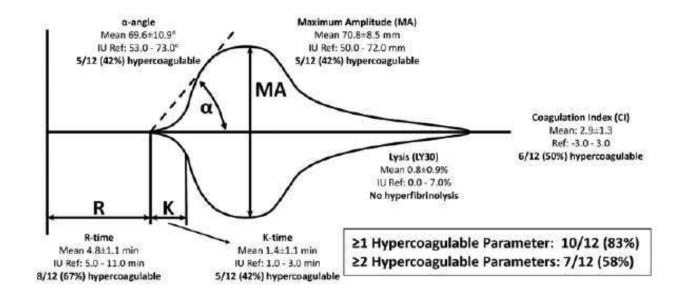


Maatman et al.

- → 109 pacientes en UCI:
 - 12 pacientes se realizó TEG.
- 28% eventos trombóticos.
 - 43% con TEG hipercoagulable: ETV.
 - 1 paciente con TE normal: ETV.
- **→ 25% exitus.**

Hypercoagulable Patterns (Indiana University Reference Range)

- ♣ R-time (5.0 11.0 min)
- 1 α-angle (53.0 73.0°)
- ♣ K-time (1.0 3.0 min)
- MA (50.0 72.0 mm)
- CI (-3.0 3.0)

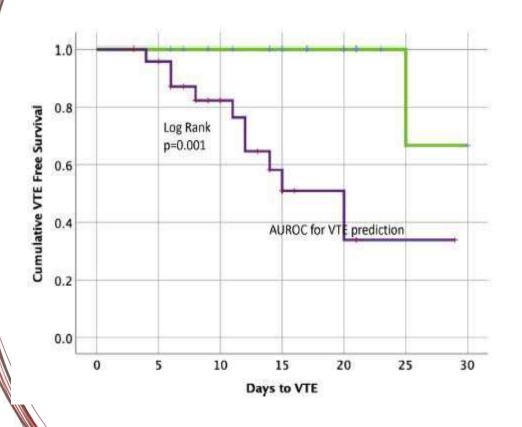




LY30=0

⊸No ⊸¬Yes

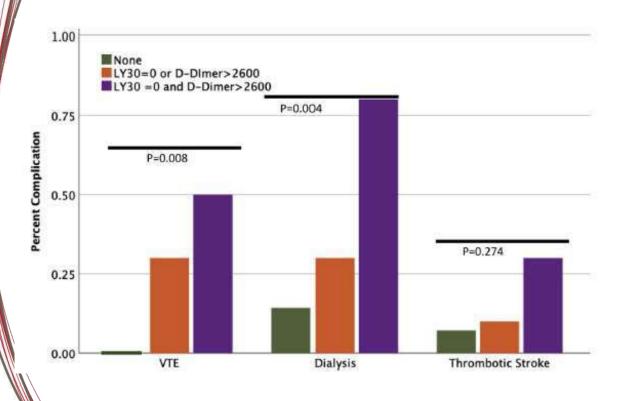
Wright et al.



- 44 pacientes en UCI.
- ☐ Fallo completo de lisis del coágulo a los 30 minutos (Ly30: 0%):
 - ✓ Predice trombosis en 40%.



Wright et al



- ☐ 44 pacientes en UCI.
- ☐ Fallo completo de lisis del coágulo a los 30 minutos (Ly30: 0%):
 - ✓ Predice trombosis en 40%.
- □ Ly30 0% + Dímero-D ↑:
 - ✓ Predice **50% trombosis** (vs 0%)
 - √ 80% hemodiálisis (vs 14%).



Basado en estos hallazgos:

- **→** ASH y ACS:
 - Incluyen los tests viscoelásticos para el manejo de coagulopatía en COVID-19.
- → FDA (14 Enero 2021):
 - Nueva guía relacionada con test viscoelástico.
 - La intención declarada de la política es "ayudar a **expandir la disponibilidad** de sistemas de coagulación para la medición de las **propiedades viscoelásticas** de **sangre total** que se utilizan para evaluar la hemostasia y facilitar el manejo del paciente".
- → Guías internacionales (ISTH): recomiendan tratamiento con terapia antitrombótica (heparina).
- Necesario ensayos clínicos para establecer profilaxis, fármaco, dosis y duración óptimos.



NUESTRA EXPERIENCIA

López-Jaime et al.

→ QUANTRA:

- ◆ Test viscoelástico de 3ª generación.
- Muestra de sangre completa.
- Técnica **fácil** de realizar.
- Resultados **rápidos**: 10-15 minutos (QPlus).
- Técnica segura para el operador:
 - Totalmente automatizada.
 - No necesita manipulación (no necesario pipetear).
 - Circuito cerrado sin posibilidad de contaminación por patógenos.



- No sólo en pacientes UCI.
- Correlación con datos analíticos: hemograma, hemostasia y bioquímica.
- **Eventos de mal pronóstico: trombosis, UCI, exitus.**





NUESTRA EXPERIENCIA

López-Jaime et al.

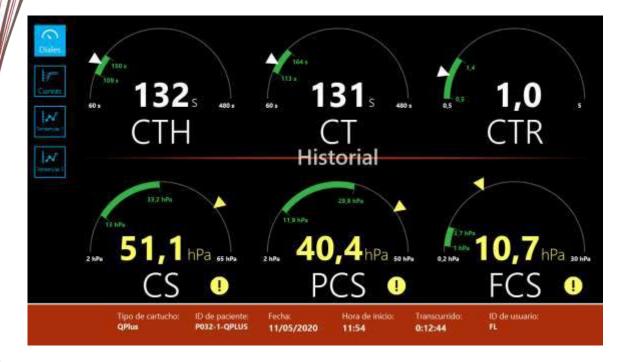
- 40 pacientes al ingreso.
- 4 pacientes desarrollaron un evento:
 - QUANTRA es mejor predictor del mal pronóstico que Dímero-D:
 - <u>Dímero-D</u>: no estadísticamente significativo, valores mínimamente elevados.
 - CS ↑ x 2
 - + PCS ↑ x 2
 - **◆** FCS ↑ X 3

	Pacientes con evento	Pacientes sin evento	р
Dímero-D (mediana, ng/mL)	748,5	595,5	0,255
CS (mediana, hPa)	56,65	25,6	0,74
PCS (mediana, hPa)	44,25	20,7	0,05
FCS (mediana, hPa)	12,4	4,05	0,01



NUESTRA EXPERIENCIA

López-Jaime et al.



Dímero-D: 779 ng/mL. **TEP** en día +7 de ingreso.

Dímero-D: 718 ng/mL. **Plaquetas**: 429 x10⁹/L. **Fibrinógeno**: 900 mg/dL.





CONCLUSIONES

Los tests viscoelásticos...

- Identifican un estado hipercoagulable en pacientes con COVID-19.
- → Tienen mayor valor que los tests de coagulación estándar (combinación tromboelastografía + Dímero-D).
- Pueden ayudar a mejorar el diagnóstico clínico y manejo de pacientes con COVID-19.
- Correlación con riesgo de ETV y mortalidad.
- Ofrece una ventana para una profilaxis antitrombótica mejorada y efectiva.
- Necesario ensayos clínicos aleatorizados.





GRACIAS

