

Tratamentul anticoagulant pentru prevenția riscului tromboembolic la pacienții cu infecție COVID-19 și supravegherea hemostazei

Fișă de conduită terapeutică versiune 3 aprilie 2020

(GIHP - Grupul de Interes pentru Hemostază Perioperatorie – și GFHT – Grupul Francez pentru studiul Hemostazei și Trombozei)

Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue¹, Philippe Nguyen⁵, Anne Godier⁶, Sophie Testa⁷, Pierre Albaladejo³, Yves Gruel⁸, în numele GIHP și al GFHT.

1- CHU Lille, 2- CHU Strasbourg, 3- CHU Grenoble, 4- CHU Rennes, 5- CHU Reims, 6- HEGP Paris, 7- AO Ospitalieri, Cremona, Italia, 8- CHU Tours.

Introducere

Prevenția bolii trombo-embolice (BTE) la pacienții spitalizați cu infecție COVID-19 este realizată de elecție cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM). Dozele obișnuite sunt însă frecvent insuficiente, în special în formele severe și la obezi. Observații nepublicate din Franța și Italia susțin existența emboliei pulmonare severe la pacienții cu infecții COVID-19, cu o incidență mai mare de 10% în secțiile de terapie intensivă (TI).

Monitorizarea biologică, mai ales a parametrilor hemostazei, este de ajutor pentru tratamentul pacienților. Anumite anomalii (în special creșterea valorii D-dimerilor) sunt asociate cu formele clinice cele mai severe și cu risc trombotic major. Depistarea cât mai precoce a acestor anomalii, posibil predictive, poate contribui la prescrierea optimizată a tratamentului anticoagulant.

În acest context și în absența datelor publicate, Grupul de interes pentru hemostază perioperatorie (GIHP) și Grupul francez de studiu al hemostazei și trombozei (GFHT) au emis recomandări pentru prevenirea BTE și monitorizarea hemostazei la pacienții

cu infecție COVID-19 spitalizați, cu scopul de a facilita o decizie rapidă la patul bolnavului. Fișa practică propusă mai jos grupează 4 obiective sintetizate în tabel și va fi revizuită în mod sistematic în funcție de evoluția cunoștințelor despre COVID-19.

Obiectiv #1 Definirea nivelului de risc trombotic la pacienții cu COVID-19

1. Căutarea la toți pacienții COVID-19 a factorilor de risc (FR) trombo-embolici majori supraadăugați – în principal cancer activ (tratament în ultimele 6 luni) și antecedente personale recente (< 2 ani) de evenimente trombo-embolice venoase.

Alți factori de risc care pot fi considerați sunt: vârsta > 70 de ani, repausul la pat prelungit, statusul postpartum, folosirea de combinații contraceptive.

2. Definirea și caracterizarea factorilor de risc tromboembolici legați de COVID-19

- severitatea infecției COVID-19 reflectată de intensitatea tratamentului: fără sau cu oxigenoterapie, oxigenoterapie cu flux înalt pe canulă nazală (HFNO), ventilație mecanică (VM)

- indicele de masă corporală (IMC).

3. Sunt definite 4 niveluri de risc trombo-embolic (tabel):

a. risc scăzut: pacient nespitalizat cu IMC < 30 kg/m² fără FR adăugați;

b. risc intermediar: IMC < 30 kg/m², cu sau fără FR adăugați, fără necesar de HFNO sau VM;

c. risc crescut:

- IMC < 30 kg/m² cu sau fără FR adăugați, la un pacient cu HFNO sau VM;

- IMC > 30 kg/m² fără FR adăugați;

- IMC > 30 kg/m² cu FR adăugați, la un pacient fără necesar de HFNO sau VM;

d. risc foarte crescut:

- IMC > 30 kg/m² și FR adăugați, la un pacient cu HFNO sau VM;

- ECMO (veno-venos sau veno-arterial);

- tromboze cu caracter iterativ sau neobișnuite;

- sindrom inflamator marcat și/sau hipercoagulabilitate (de ex: fibrinogen > 800 mg/dl sau D-dimeri > 3 mcg/ml sau 3000 ng/ml);

Obiectiv #2 Supravegherea regulată a hemostazei pacienților cu COVID-19

1. Controlarea, la cel mult 48 de ore, a următorilor parametri de hemostază: număr de trombocite, timp de protrombină (TP), timp de protrombină parțial activat (aPTT), fibrinogen, D-dimeri.
2. În cazurile severe, în caz de agravare clinică, de trombocitopenie și/sau de diminuare a concentrației de fibrinogen, se recomandă dozarea monomerilor de fibrină, a factorilor de coagulare II, V și a antitrombinei pentru diagnosticul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD).

Obiectiv #3 Prescrierea unui tratament cu heparine la pacienții COVID-19

1. **La toți pacienții spitalizați** este recomandată întreruperea tratamentelor cu anticoagulante orale și inițierea unei heparinoterapii în doză terapeutică.
2. **În caz de risc trombotic intermediar**, se recomandă profilaxie cu HGMM, de exemplu enoxaparină 4000 UI/24 ore sc. sau tinzaparină 3500 UI/24 ore sc. Fondaparinux 2.5 mg/24 ore sc. este o alternativă dacă clearance-ul la creatinină ($Cl_{\text{creatinină}}$) este > 50 ml/min. În prezența unei insuficiențe renale severe se recomandă enoxaparină 2000 UI/24 ore sc. pentru un $Cl_{\text{creatinină}}$ între 15 și 30 ml/min sau tinzaparină 3500 UI/24 h sc. pentru un $Cl_{\text{creatinină}}$ între 20 și 30 ml/min.
3. **La pacienții tratați cu HGMM cu doză profilactică standard** nu este necesară monitorizarea activității anti factor Xa.
4. **În caz de risc trombotic crescut**, se recomandă profilaxie cu HGMM în doză crescută: enoxaparină 4000 UI/12h sc. sau 6000 UI/12h sc. dacă greutatea pacientului este >120 kg. În caz de insuficiență renală ($Cl_{\text{creatinină}} < 30$ ml/min) se recomandă heparină nefracționată (HNF) 200 UI/kg/24 ore.
5. **La pacienții tratați cu HGMM în doză superioară dozei profilactice standard** se recomandă supravegherea activității anti factor Xa la 4 ore după a 3a injecție și apoi în mod regulat în caz de insuficiență renală, pentru a obiectiva un supradozaj (valoarea prag este variabilă în funcție de heparina folosită) care predispozează la un risc hemoragic crescut.

6. **În caz de risc trombotic foarte crescut, se recomandă heparinoterapie curativă**, de exemplu cu o HGMM de tip enoxaparină 100 UI/kg/12h sc. sau cu HNF 500 UI/kg/24 ore, dacă pacientul are insuficiență renală severă.
7. **La toți pacienții obezi** ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), riscul trombotic fiind ridicat sau foarte ridicat se propun următoarele doze de heparine:
 - enoxaparină 4000 UI/12 ore sau 6000 UI/12 ore dacă greutatea este $> 120 \text{ kg}$;
 - dacă există și un alt FR adăugat și HFNC sau VM: HGMM 100 UI/kg (greutate reală)/12ore sc. fără a depăși 10 000 UI/12 ore sau HNF 500 UI/kg/24 ore;
8. **La toți pacienții sub HNF**, se recomandă controlul activității anti factor Xa la cel mult 48 ore și după fiecare schimbare a dozei pentru limitarea riscului de sângerare. Valoarea anti-factor Xa trebuie menținută între 0.3-0.5 UI/ml pentru un tratament profilactic în doză crescută (doza inițială 200 UI/kg/24 ore) și între 0.5-0.7 UI/ml în caz de doză curativă (doza inițială 500 UI/kg/24h).
9. **Montarea unui ECMO** (veno-venos sau veno-arterial) expune din start la un risc trombotic foarte crescut. Se recomandă anticoagulare curativă cu HNF încă de la inițierea ECMO (independent de debitul ECMO) pentru o valoare țintă anti factor Xa între 0.5-0.7 UI/ml.
10. **În caz de sindrom inflamator sau hipercoagulabilitate marcată** (de exemplu fibrinogen $> 800 \text{ mg/dl}$ sau D-dimeri $> 3 \text{ mcg/l}$ sau 3000 ng/ml) sau în caz de creștere rapidă și semnificativă a D-dimerilor, se recomandă o heparinoterapie curativă chiar în absența trombozei clinice, ținând cont de riscul hemoragic.
11. **La pacienții sub HNF** este recomandată supravegherea, cel puțin la fiecare 48 ore, a numărului de trombocite; o diminuare a acestora cu mai mult de 40% a acestora între ziua 4 și 14 de tratament impune un bilanț pentru CIVD și eliminarea trombocitopeniei induse de heparină.
12. **În caz de insuficiență multiplă de organ sau de coagulopatie de consum** cu diminuarea brutală a fibrinogenului, a numărului de trombocite, a nivelului factorului V, II, se recomandă reevaluarea dozei de heparină, aceste evenimente fiind asociate unui risc crescut de sângerare.
13. **Durata și intensitatea tromboprofilaxiei** vor fi reevaluate în funcție de severitatea infecției și de factorii de risc.

Obiectiv #4 Aplicarea altor măsuri decât tratamentul anticoagulant pentru prevenirea riscului trombotic

1. Întreruperea oricărui tratament hormonal (contracepție estroprogestativă, tratament hormonal substitutiv, tamoxifen) la pacienții cu COVID-19 care au nevoie de tromboprofilaxie.
2. Organizarea unei rețele de comunicare specifică între serviciile de TI și laboratorul de analize pentru transmiterea optimă a rezultatelor biologice (în principal, număr de trombocite, fibrinogen, D-dimeri și activitatea anti factor Xa) pentru adaptarea rapidă a dozei de heparină.
3. Suspectarea unei embolii pulmonare la toți pacienții care prezintă agravare brutală respiratorie sau hemodinamică, în principal disfuncție cardiacă dreaptă.
4. Examinarea eco-doppler venos la nivelul membrelor inferioare este indicată la toți pacienții cu agravare clinică inexplicabilă sau în caz de creștere brutală a D-dimerilor. Acest examen poate fi realizat și la toți pacienții care au un cateter venos central.
5. Nu sunt argumente pentru a propune un filtru de cavă la acești pacienți care au, în general, risc mic de sângerare.
6. Compresia pneumatică intermitentă poate fi o opțiune.
7. În caz de tromboză la un pacient tânăr și fără FR adăugați, un bilanț pentru trombofilie poate fi indicat după vindecare. În orice moment și la orice vârstă se poate investiga un sindrom antifosfolipidic dacă există suspiciune clinică puternică (tromboze iterative care apar sub heparinoterapie curativă sau prelungire inexplicabilă a PTT).

Prevenția și tratamentul complicațiilor tromboembolice în caz de infecție COVID-19 la pacient spitalizat

	Fără oxigenoterapie	Oxigenoterapie	HFNO sau ventilație mecanică	Monitorizarea anticoagulantului
IMC < 30kg/m ²	Risc intermediar HGMM doză profilactică standard sau fondaparinux <i>(ex : enoxaparină 4000 UI/zi sc; enoxaparină 2000 UI/zi sc dacă Clcr 15-30 ml/min tinzaparină 3500 UI /zi sc dacă Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2.5 mg/zi dacă Clcr >50 ml/min)</i>		Risc crescut	Activitate anti-Xa HGMM: evită supradozarea (ex: enoxaparină > 1.2 UI/ml) HNF: obiectiv 0.3-05 UI/ml
IMC ≥ 30kg/m ² fără FR	Risc crescut Enoxaparină 4000 UI/12h sc Enoxaparină 6000 UI/12h sc, dacă G> 120 kg HNF200 Ui/kg/zi dacă Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² cu FR	Risc foarte crescut			Activitate anti-Xa HGMM: evită supradozarea (ex: enoxaparină > 1.2 UI/ml) HNF: obiectiv 0.5-07 UI/ml
Tromboze de cateter sau Sindrom inflamator marcat (ex: Fibrinogen > 800 mg./mL) Sau Hipercoagulabilitate (ex: D-dimeri > 3 mcg/ml) ECMO	HGMM în doză curativă ex. enoxaparină 100 UI/kg/z12h SC, fără a depăși 10 000 UI/12h; HNF 500 UI/kg/24h Dacă Clcr < 30 ml/min sau ECMO Reevaluarea dozei în caz de disfuncție multiplă de organe sau de coagulopatie de consum			
Tratament anticoagulant de lungă durată				