



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19

Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en Laboratorio Clínico e Histopatológico

Autores:

Morocho Ninabanda, Emma Patricia
Ugsiña Flores, Nelly Elizabeth

Tutor:

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán

Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotras, Emma Patricia Morocho Ninabanda con cédula de ciudadanía 0202360376 y Nelly Elizabeth Ugsiña Flores con cédula de ciudadanía 0604517870, autoras del trabajo de investigación titulado: Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 30 de junio de 2022.



Emma Patricia Morocho Ninabanda

C.I: 0202360376



Nelly Elizabeth Ugsiña Flores

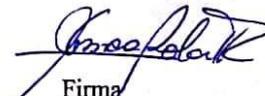
C.I: 0604517870

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19, presentado por Emma Patricia Morocho Ninabanda con cédula de identidad número 0202360376 y Nelly Elizabeth Ugsiña Flores, con cédula de identidad número 0604517870, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 10 de agosto del 2022

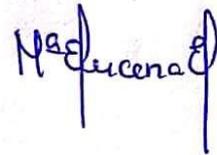
Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

PhD. María Eugenia Lucena de Ustariz
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Firma



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
TUTOR

Firma



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19, presentados por Emma Patricia Morocho Ninabanda con cédula de identidad número 0202360376 y Nelly Elizabeth Ugsiña Flores con cédula de identidad número 0604517870, bajo la tutoría de Mgs. Eliana Martínez Durán; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 10 de agosto del 2022

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

PhD. María Eugenia Lucena de Ustariz
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Firma



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
TUTOR

Firma





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-02.20
VERSIÓN 02: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **Emma Patricia Morocho Ninabanda con CC: 0202360376 y Nelly Elizabeth Ugsña Flores con CC: 0604517870**, estudiantes de la Carrera de Laboratorio clínico e Histopatológico, **NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE TROMBOEMBOLISMO POR COVID- 19**", cumple con el 2 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 10 de julio de 2022

Mgs. Eliana Martínez Durán
TUTOR (A)

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Dios que es la parte fundamental en mi vida diaria, por estar siempre conmigo durante todo el proceso, con mucho amor y agradecimiento a mis padres por ser la fuente de inspiración para seguir adelante en mi vida profesional, quienes estaban conmigo en momentos buenos y malos, quienes me inculcaron los valores y las bases de responsabilidad y deseos de progresar, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona con principios cristianos, a mis queridas hermanas y hermanos por apoyarme y estar ahí siempre.

Emma Morocho

Dedicado a DIOS, quien me dio la fe, fortaleza y sabiduría para culminar con éxito mis estudios. Con mucho amor al ser más importante en mi vida mi madre, Rosa Flores persona que nunca dejo de creer en mí a lo largo de mi camino, gracias a sus consejos y bendiciones me impulsaron con su ejemplo de responsabilidad, trabajo y perseverancia a alcanzar esta meta tan anhelada.

A mi hermano Alex quien ha sido fuente de inspiración en mi vida y carrera Universitaria.

Nelly Ugsiña

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme las puertas y acogerme, dándome la oportunidad de seguir con mis estudios y poder cumplir con mí meta.

A mis maestros quienes me han enseñado a ser mejor en la vida y a realizarme profesionalmente.

Un agradecimiento especial a nuestra Tutora por hacer posible la realización del presente proyecto de investigación.

Emma Morocho

Me es grato agradecer a la Universidad Nacional de Chimborazo por permitirme ser parte de ella en cada uno de los niveles alcanzados, por abrirme sus puertas y aquellos docentes los cuales brindaron sus conocimientos durante mi formación académica con la finalidad de prepararme para la vida profesional y llenarnos sobre todo de valores éticos.

A mi tutora Mgs. Eliana Martínez Durán, por su tiempo y guía en la elaboración de este trabajo de investigación.

Nelly Ugsiña

INDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	19
COVID-19.....	19
Coagulopatía asociada a COVID-19.....	19
Procesos trombóticos en COVID-19.....	20
Tromboembolismo.....	20
Tromboembolismo venoso.....	20
Tromboembolismo pulmonar.....	20
Valores para un tromboembolismo.....	20
Hemostasia y coagulación.....	21
Hemostasia.....	21
Hemostasia Primaria.....	21
Hemostasia Secundaria.....	22
Coagulación sanguínea.....	22
Pruebas de Coagulación.....	22
Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa).....	23
Técnica.....	23
Tiempo de protrombina (TP).....	23
Técnica.....	24
Tiempo de trombina (TT).....	24
Técnica.....	24
Dímero D.....	24
Técnicas.....	25
Fibrinógeno.....	25
Técnica.....	25
Plaquetas.....	26
Métodos.....	26
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	28
Tipos de Investigación.....	28
Nivel.....	28

Diseño.....	28
Corte.....	28
Cronología de los hechos.....	28
Población.....	29
Muestra.....	29
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de exclusión.....	29
Estrategias de búsqueda.....	29
Variables de estudio.....	30
Métodos de estudio.....	30
Técnicas y procedimientos.....	30
Procesamiento estadístico.....	30
Consideraciones éticas.....	31
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	67
CONCLUSIONES.....	67
RECOMENDACIONES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	69
ANEXOS.....	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores obtenidos de las pruebas de coagulación en pacientes infectados por COVID-19	34
Tabla 2. Relación entre alteraciones en los valores de pruebas de coagulación con las manifestaciones clínicas, enfermedades cardiovasculares y subyacentes trombóticas de pacientes con COVID-19.....	39
Tabla 3. Pruebas de laboratorio en pacientes infectados con COVID-19 de acuerdo con la función de la coagulación de la sangre.	50
Tabla 4. Características entre los grupos de pacientes ingresados a cuidados intensivos (UCI) y hospitalizados con COVID-19 que presentaron eventos tromboembólicos.	60

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Técnica cuantitativa para la determinación de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)	81
Anexo 2. Inserto para la determinación de Tiempo de Protrombina.....	82
Anexo 3. Inserto para la determinación de Tiempo de Trombina.....	84
Anexo 4. Técnica cuantitativa para la determinación de Dímero D	85
Anexo 5. Técnica cuantitativa para la determinación de Fibrinógeno	88

}

RESUMEN

La investigación del perfil de coagulación y el tromboembolismo en pacientes con COVID-19, fue un estudio de revisión bibliográfica de literatura en artículos de diferentes bases científicas sobre el SARS-CoV2, Síndrome Agudo Respiratorio Severo y las complicaciones que trae consigo tras su infección. El objetivo fue resaltar el valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID-19. La metodología se basó en un estudio de tipo descriptivo documental, presentó una secuencia cronológica, de tipo transversal, retrospectivo donde se consultó información a través de bases científicas tales como Scopus, Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Medigraphic, ProQuest, la población estuvo conformada por 161 bibliografías, únicamente 104 fueron tomados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los principales resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica resaltaron que existió una gran correlación entre la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado, Dímero D, fibrinógeno y su relación con ciertas comorbilidades que fueron de gran ayuda para informar que el COVID-19 se relaciona con un riesgo importante de presentar complicaciones trombóticas causando morbilidad y mortalidad. Se concluye que la medición de los biomarcadores de la coagulación ayuda en el diagnóstico oportuno ya que han demostrado ser útiles para la detección pronta de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19 graves y han manifestado que niveles significativamente elevados son causantes de una muerte prevenible en los pacientes sobre todo hospitalizados.

Palabras claves: COVID-19, complicaciones, tromboembolismo, pruebas de coagulación

Abstract

The investigation of the coagulation profile and thromboembolism in patients with COVID-19 was a bibliographic review of literature in articles from different scientific bases on SARS-CoV2, Severe Acute Respiratory Syndrome, and the complications that it brings after its infection. The objective was to highlight the predictive value of coagulation tests in the timely diagnosis of thromboembolism due to COVID-19. The methodology was based on a descriptive documentary study, presented a chronological sequence, cross-sectional, retrospective where information was consulted through scientific bases such as Scopus, Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Medigraphic, and ProQuest, the population was made up of 161 bibliographies, only 104 were taken according to the inclusion and exclusion criteria. The main results obtained in this bibliographic review highlighted that there was a significant correlation between the determination of the activated partial thromboplastin time, D-dimer, fibrinogen and its relationship with specific comorbidities that were of great help in informing that COVID-19 is related to a significant risk of presenting thrombotic complications causing morbidity and mortality. It is concluded that the measurement of coagulation biomarkers helps in timely diagnosis since they have proven to be helpful for the early detection of thromboembolic events in patients with severe COVID-19 and have shown that significantly elevated levels are the cause of preventable death in especially hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, complications, thromboembolism, coagulation tests.



Firmado electrónicamente por:
**HUGO HERNAN
ROMERO ROJAS**

Reviewed by:
Mgs. Hugo Romero
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0603156258

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El presente proyecto trata sobre el valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID-19, factores predisponentes, diagnóstico oportuno, complicaciones trombóticas, y su objetivo principal es investigar cuales son las pruebas de coagulación para el diagnóstico de tromboembolismo por COVID-19.

Al COVID-19 la Organización Mundial de la Salud le designó como una enfermedad infecciosa, lo cual se ha propagado de forma rápida por todo el mundo debido a que su contagiosidad es muy alta, causando en los pacientes neumonía en el 81% y distrés respiratorio en el 14% de los pacientes que desarrollaron fallo respiratorio, shock y en el 5% de los casos fallo multiorgánico¹.

A nivel mundial el Tromboembolismo es un problema de sistema de salud y es una patología de difícil diagnóstico por los síntomas que a veces son muy inespecíficos y complicado de reconocer, es la tercera causa de muerte cardiovascular, luego de la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales que ocasionan muerte y discapacidad de origen vascular, y se estima que la incidencia de esta patología por el mundo es de 100 a 200 casos por cada 100,000 habitantes².

Revista Chest recopiló datos de estudios de distintos países del mundo donde se publicaron resultados de una incidencia combinada de eventos trombóticos venosos en el 17,3% en pacientes ingresados por el coronavirus, el 12,1% de los pacientes adquirió trombosis venosas profundas, y el 7,8% sufrió embolias pulmonares, y por áreas geográficas, se registró una incidencia de eventos trombóticos en Europa del 17,9%, Asia del 23,7% y América del Norte del 9,5%³.

España – Europa describió que existen alteraciones de las pruebas de coagulación, en la que se incluyeron el aumento del dímero D entre el 36-50%, una prolongación del tiempo de protrombina en un 30% y de tromboplastina parcial activado en un 16%, y trombocitopenia entre el 20-30%⁴. Varios autores han notificado una incidencia de Tromboembolismo pulmonar en un 24% en pacientes realizados una angiografía pulmonar por tomografía computarizada⁵.

Latino América como Argentina en distintos estudios realizados han expuesto que en pacientes en cuidados críticos con diagnóstico de neumonía grave por COVID-19, con asistencia respiratoria mecánica, bajo trombopprofilaxis química con dosis de 1 mg/kg/día de heparina de bajo peso molecular, presenta una incidencia alta de tromboembolismo venoso, en el cual la gravedad del Síndrome de dificultad respiratoria aguda indicó moderada en un 45.7% y grave en un 54.3%⁶.

Colombia manifiesta una alta incidencia de fenómenos protrombóticos, igualmente enfermedades tromboembólicas sintomáticas y no sintomáticas en pacientes ingresados en servicios de hospitalización y en unidades de cuidados intensivos; de modo que en este último se ha documentado en un 25%, mientras que otras cohortes hablan de un 48% de los pacientes al día. Como vemos, la tasa de incidencia del paciente en estado crítico es mucho más alta en comparación en pacientes sin COVID-19, donde los diferentes estudios indican una incidencia del 5,4% y el 29%⁷.

Ecuador manifiesta que la ciudad de Quito no obstante se cuenta con los datos estadísticos oficiales, en el cual se han reportado muertes súbitas supuestamente secundarias a sucesos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 que se encontraban en confinamiento domiciliario⁸.

El COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica, de forma arterial así como venosa, debido a que presenta una inflamación muy fuerte, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID), actualmente se han detallado casos de tromboembolismo en pacientes con infección por coronavirus y Klok cita que el tromboembolismo pulmonar afecta a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y al estar hospitalizados en tiempos muy prolongados⁹.

Klok y otros colaboradores, dedujeron que existe una incidencia muy elevada en un 31% de complicaciones trombóticas en los pacientes que han sido diagnosticados con COVID-19 positivos internados en la unidad de cuidados intensivos, y asimismo, dentro del 31% de estas complicaciones, la embolia pulmonar es la complicación trombótica más común, con un porcentaje del 81%⁹.

Fraissé y colaboradores manifestaron en un estudio de 92 pacientes 40% de sucesos trombóticos y 20.6% de embolia pulmonar. Helms y colaboradores, reportaron embolia pulmonar el 16.7% en un estudio de 150 pacientes. Llitjos y colaboradores reportaron el 23% de embolia pulmonar en un estudio de 26 pacientes. Por otra parte, se observó daño endotelial y endotelitis, trombosis generalizada, con micro trombos en los capilares alveolares en un estudio de autopsias de pacientes fallecidos con diagnóstico de COVID-19¹⁰.

Por otra parte, se ha detallado en múltiples artículos científicas que en los pacientes con COVID-19 se hallan en una condición inflamatorio en el que, entre otros mecanismos, se especifica la activación de la coagulación y situaciones de disfunción endotelial, que establecen un aumento de riesgos de eventos tromboembólicos, a esto también se lo adiciona otras causas de riesgo como el encamamiento, y el ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹¹.

Dentro del análisis, la Sociedad Europea de Radiología y de Imágenes Torácicas indica que para descartar el embolismo pulmonar en pacientes que necesitan de oxígeno, se puede utilizar la angiotomografía, de la misma manera en caso de que los hallazgos tomográficos no explican la severidad de la falla respiratoria por lo que se debe realizársela inmediatamente⁷.

Como consecuencia la mayoría de estos pacientes que necesitan un manejo en la unidad de cuidado crítico exponen niveles muy elevados de dímero D, fibrinógeno, descenso de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina. Esta afección se relaciona con un estado hipercoagulable y alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, como la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y la trombosis arterial, por tal razón, se debería efectuar acciones para una detección temprana de la enfermedad y la monitorización frecuente a estos pacientes⁷.

En tal argumento, se comprobará la importancia de la valoración de las pruebas de coagulación que son muy importantes para obtener un diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID-19, ya que en la actualidad aún hay la presencia del virus la cual se ha convertido en una pandemia en todo el mundo, y cuyas complicaciones de trombosis son una causa importante lo que aumentaría el riesgo de mortalidad.

Se sabe que la mayoría aparecen en pacientes hospitalizados o críticos donde se recomiendan la administración preventiva de fármacos anticoagulantes como las heparinas de bajo peso molecular, y en pacientes que presentan pocos síntomas o leves, se considera útil mantener la mayor movilidad posible y evitar un sedentarismo excesivo durante mucho tiempo.

Presentan un escenario de hipercoagulabilidad, todos los pacientes con la infección por COVID-19 debido a su agresiva presentación clínica, y por la inflamación excesiva por ende va a aumentar la prevalencia de procesos tromboembólicos, y desarrollar el riesgo de tromboembolismo pulmonar, tanto arterial como venosa⁹.

Como resultados de esta patología, van a presentarse signos y síntomas como hipoxia, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)¹², coagulación intravascular diseminada (CID)⁹, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y microangiopatía trombótica¹³.

El presidente de la República del Ecuador estableció el Decreto Ejecutivo 1017 (RO-S 163: 17-mar-2020) concerniente a la “Declaratoria de estado de excepción por calamidad pública en todo el territorio nacional por los aumentos de contagios por COVID-19. La normativa indica cuarentena obligatoria, suspende la libertad de tránsito y movilidad humana, declaratoria del toque de queda en todo el territorio y la suspensión de la jornada presencial de trabajo¹⁴.

Comprendiendo la problemática de las complicaciones que contrae la infección por COVID-19, se realiza esta investigación para conocer el origen de esta patología, sus factores predisponentes, manifestaciones clínicas, complicaciones, etc., haciendo énfasis en las pruebas de coagulación que pueden ayudar al diagnóstico oportuno de tromboembolismo y al manejo de las complicaciones, la cual nos ayude a la mejora del paciente.

Coexiste un importante aspecto que puede ayudar, los pacientes con COVID-19 deben tomar siempre en cuenta las medidas preventivas con respecto a su actividad si están confinados a la cama en casa a moverse con regularidad, realizar profilaxis de Heparina de bajo peso molecular en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, el paciente debe tener presente para evitar complicaciones, por ende, se plantea el problema de investigación, ¿Es eficiente las pruebas de coagulación para el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID-19?

La presente investigación tiene como finalidad el estudio de las pruebas de coagulación, que permite establecer el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID-19, esto debido a que en estos últimos años se ha observado un alto porcentaje de contagios a nivel mundial.

De esta manera la presente investigación permitió exponer que los pacientes que presentan manifestaciones cardiovasculares, trombóticos, diabetes, presión arterial alta, tienden a desarrollar tromboembolismo, la cual es una complicación frecuente de los pacientes con COVID-19.

Este estudio de investigación bibliográfica contribuye a la prevención de enfermedades tromboembólicas en pacientes diagnosticados con COVID-19, que puedan realizarse a tiempo los exámenes de laboratorio, principalmente como es el Dímero D que es un marcador pronóstico de la infección.

Por consiguiente, la presente investigación tiene como objetivos específicos comparar mediante revisiones bibliográficas la relación entre alteraciones en los valores de pruebas de coagulación con las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas asimismo analizar las pruebas de coagulación que se deben utilizar para el diagnóstico oportuno de tromboembolismo e interpretar y correlacionar los valores de las pruebas de coagulación practicadas a pacientes con diagnóstico de tromboembolismo.

En el capítulo I se da una breve introducción, también se planteó el problema de la investigación, los objetivos que se cumplió al final de este proyecto y el marco teórico citando a los diferentes autores abarcando temas sobre el tromboembolismo, seguido de sus complicaciones, pruebas de laboratorio y factores predisponentes que pueden asociarse a esta patología, la cual se realizará haciendo énfasis al COVID-19.

En el capítulo II comprende el marco teórico donde se enfatizó temas sobre el COVID – 19, las coagulopatías asociadas al COVID – 19 seguido de los exámenes de laboratorio haciendo énfasis en las pruebas de coagulación.

En el capítulo III se incluyó el marco metodológico de la investigación, especificando el tipo de estudio, diseño, secuencia, cronología de los hechos, la población y muestra de estudio donde se abordó los métodos de análisis y procesamiento de datos.

En el capítulo IV se enfatizó los resultados obtenidos, donde se discutió las perspectivas de los diferentes autores que se relacionaron con el tema de investigación y culminando con el capítulo V donde se expresó las conclusiones y recomendaciones en base a los objetivos planteados.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

COVID-19

Es una enfermedad causada por el Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), quien se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (China) y se propago rápidamente a nivel mundial¹⁵. El SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario, tiene forma similar a la de una corona cuando se observa en un microscopio electrónico¹⁶

Es una enfermedad contagiosa que se propaga rápidamente de persona a persona mediante la transmisión de gotas al momento de estornudar, toser e incluso hablar, puede presentar una amplia gama de manifestaciones pero normalmente se presenta, desde asintomáticas hasta cuadros de neumonía graves y síndrome de dificultad respiratoria aguda¹⁷. Su periodo de incubación puede ir desde los 14 días con una media de entre 5 a 7 días, desde el primer día que presenta síntomas¹⁵.

Generalmente se presenta de una manera leve y en pocas ocasiones de forma grave siendo los síntomas más frecuentes fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, mialgias, cefalea y malestar general. En cuanto a su diagnóstico puede ser complejo debido a que sus manifestaciones clínicas pueden confundir con otros tipos de virus respiratorios¹⁷.

Coagulopatía asociada a COVID-19¹⁸:

- Cuando hay presencia de una coagulopatía que está asociada al COVID – 19 presenta aumento del fibrinógeno y dímero D, una prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina activada y presencia de una ligera trombocitopenia durante la primera etapa de la infección.
- El estado de gravedad de la enfermedad y una inflamación asociada está relacionado con la coagulopatía y no con la actividad viral intrínseca.
- Cuando los pacientes presentan una elevación del dímero D al momento de su ingreso se asocia con una mayor mortalidad.
- Un fallo multiorgánico y coagulación intravascular difusa se asocia cuando hay presencia de una elevación del dímero D durante la estancia hospitalaria.

Procesos trombóticos en COVID-19

Las principales secuelas que se asocian con la infección por el COVID-19 son los procesos trombóticos tanto arterial como venoso, por ende esta infección se caracteriza por presentar una coagulación de la sangre en el interior de las venas, las cuales tienen la posibilidad de desprenderse y desplazarse por todo el torrente sanguíneo, comúnmente se suelen encontrar en las extremidades inferiores¹⁹.

Tromboembolismo

En término anómala es producida por la formación de un coágulo de sangre (trombo) en un vaso sanguíneo y se desliza a través de la circulación con dificultad a distancia (émbolo) de un vaso sanguíneo²⁰. La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) involucra dos tipos de trombosis las cuales son trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) que puede complicar a los pacientes sin importar la edad²¹.

Tromboembolismo venoso

Es la oclusión de un vaso sanguíneo venoso por un trombo el cual puede producirse en las extremidades y emigrar hasta la circulación pulmonar²². Se produce una trombosis venosa profunda cuando se llegue a formar un coágulo sanguíneo en una vena profunda. El riesgo de llegar a padecer una enfermedad tromboembólica venosa (TEV) se da después de una cirugía, presencia de insuficiencia cardíaca, cáncer o un ataque al corazón²¹.

Tromboembolismo pulmonar

Es la causa habitual de un evento tromboembólico venoso, y se manifiesta como una obstrucción repentina de una parte de la arteria pulmonar ocasionado por un trombo que se traslada desde el lugar donde se formó generalmente del sistema venoso profundo comúnmente a nivel de miembros inferiores, las cuales migran al ventrículo derecho para posteriormente alojarse en las arterias pulmonares, por ende estas van a impedir el paso de la sangre hacia los pulmones afectando principalmente al corazón y a los pulmones e induciendo a problemas respiratorios²³.

Valores para un tromboembolismo

El COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica, tanto arterial como venosa, debido a la inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular difusa⁹. Al realizar un estudio de la relación entre la trombosis y la COVID-19 se identifican valores analíticos que destacan esta enfermedad: un aumento de Dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y linfopenia²⁴.

Al analizar un hemograma se encuentra un recuento celular alterado, específicamente leucocitos y plaquetas que en sí son de gran apoyo para el diagnóstico de SARS-CoV-2, concluyendo que la determinación de los parámetros de la coagulación que son el dímero D, productos de degradación de la fibrina, tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de protrombina son esenciales para un diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad²⁵.

Hemostasia y coagulación

Hemostasia

Se conoce como un mecanismo fisiológico que mantiene el flujo de la sangre dentro de la circulación previniendo la pérdida de sangre¹⁰. Considerado como una defensa del cuerpo, resultando útil para preservar la integridad de la pared vascular, previene la pérdida de sangre cuando un vaso sanguíneo está dañado y restablecer el flujo sanguíneo después de reparar el daño. En su función se encuentran cuatro componentes importantes que son vascular, plaquetario, de coagulación y fibrinolítico²⁶.

El estudio rutinario de la hemostasia comprende hemograma, extensión de sangre periférica, tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno coagulativo²⁷.

Hemostasia Primaria

Es un proceso fisiológico el cual se inicia al momento de producirse una lesión vascular donde va a formarse el trombo plaquetario inicial, en el que se activan las plaquetas, que circulan de manera inactiva y se van a adherir a la pared del vaso dañado segregando el contenido de sus gránulos formando un tapón para interrumpir la salida de sangre por capilares, arteriolas y vénulas. Va a ocasionar una vasoconstricción para detener la hemorragia²⁸.

Existen varios mecanismos para que se forme el tapón plaquetario²⁸:

- Plaqueta se adhiere al subendotelio vascular lesionado, actúa el factor von Willebrand.
- Formación de agregados plaquetarios primarios con la activación del receptor glucoproteico IIb/IIIa, la cual ayuda que las plaquetas se unan.
- Adherencia secundaria de nuevas plaquetas al tapón plaquetario mediante la liberación de agregados intraplaquetarios.
- Retracción del coágulo.
- Creación del polímero de fibrina da la formación definitiva del tapón hemostático
- Inicia la reparación del vaso dañado y detención de la hemorragia.

Hemostasia Secundaria

Fase en la que ocurre la formación del coagulo de fibrina mediante la interacción entre sí de las proteínas plasmáticas o los componentes que se activan en una serie de reacciones denominada cascada de la coagulación. En condiciones fisiológicas las proteínas y componentes celulares involucrados en la coagulación circulan en el plasma de forma inactiva pero durante el proceso de la coagulación son activados²⁸.

Formaran una malla que ayudaran a reforzar al tapón plaquetario inicial, creando un coágulo definitivo, y en este transcurso intervienen varias proteínas procoagulantes como son los factores de coagulación y las proteínas anticoagulantes como la antitrombina, proteína C y proteína S que contribuyen a regular y controlar el proceso de coagulación impidiendo una coagulación de forma generalizada²⁸.

Coagulación sanguínea

La coagulación de la sangre es el proceso mediante el cual la sangre cambia de estado líquido a sólido, impidiendo así que un mayor daño en los vasos sanguíneos induzca perdidas hemáticas esenciales²⁹. En un proceso de la coagulación normal las plaquetas desempeñan un papel importante ante la lesión de un vaso sanguíneo, la formación del tapón plaquetario continúa su proceso hasta que se forme un coágulo de fibrina lo que ayuda a mejorar la hemostasia³⁰.

Pruebas de Coagulación

Las pruebas de coagulación son ensayos funcionales diseñados para replicar la activación del sistema de coagulación in vitro y valorar su función, proporcionando así una base y una guía para el diagnóstico clínico²⁶. Las pruebas que más se utilizan son: la valoración del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que analiza la vía intrínseca, el

tiempo de protrombina (TP) que evalúa la vía extrínseca y el tiempo de trombina (TT) que evalúa la vía común³¹.

Son necesarias para hallar deficiencias congénitas o adquiridas de los factores de coagulación²⁸. Para el procesamiento de estas pruebas se requiere sangre anticoagulada con citrato de sodio, el cual funciona como un quelante de calcio. Es importante tener en cuenta el tiempo que transcurre tras la extracción sanguínea y la realización de la prueba, debido a que si pasa mucho tiempo (4 horas) algunos factores lábiles como el V y VII se inactivan cuando hay presencia de tiempos prolongados³².

Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa)

Es una prueba en la que se estudia los componentes plasmáticos que están relacionados con la vía intrínseca y común de la coagulación entre ellos evalúa los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I³³. Cuando existe una alteración en la coagulación generalmente se debe a una mala obtención de la muestra o a alteraciones pre – analíticas. El tiempo parcial de tromboplastina activada se prolonga ante el déficit de los factores de la coagulación que se encuentran implicados ya puede ser con un anticoagulante lúpico o en tratamientos con heparina³⁴. Su valor de referencia se encuentra (Anexo 1) entre los 24 – 36 segundos³⁵.

Técnica

Consiste primeramente en calentar los reactivos a 37°C junto a la muestra, posteriormente pipetear 100 ul del plasma citratado más 100 ul del reactivo (R₁), mezclar bien y dejar incubar durante 5 minutos a 37°C. Finalmente pipetear 100 ul del reactivo (R₂) cloruro de calcio, mezclar bien y activar el cronometro para medir el tiempo de la formación del coagulo que se forma al añadir el reactivo (R₂). En cuantos a sus valores de referencia dependerá de la casa comercial y técnica que se utilice³⁵.

Tiempo de protrombina (TP)

Valora el funcionamiento de la vía extrínseca, la cual consiste en medir el tiempo de la formación del coagulo de un plasma citratado en presencia de tromboplastina (mezcla de factor tisular con fosfolípidos) ayudando en la determinación de diferentes respuestas ante la disminución de algún factor²⁶.

Tiene la capacidad de analizar cinco factores de la coagulación entre ellos están la protrombina, fibrinógeno y los factores V, VII y factor X. Para su análisis la sangre no debe coagularse por lo que es esencial su obtención en un tubo con anticoagulante de

citrato de sodio³⁶. Su valor de referencia se encuentra (Anexo 2) entre los 12 – 15 segundos³⁷.

Técnica

Una vez obtenido la muestra de sangre, el plasma debe ser separado lo antes posible y analizarlo antes de las 4 horas después de su obtención. Su técnica consiste primeramente calentar el reactivo a 37°C mínimo 10 minutos, seguido se pipetea 50 ul de plasma y se procede a incubar a 37°C durante 2 minutos y añadir 100 ul del reactivo PT, finalmente poner en marcha el cronometro y registrar el tiempo de coagulación en segundos³⁸.

Tiempo de trombina (TT)

Permite evaluar la etapa de fibrinoformación ya que mide el tiempo de formación de fibrina en presencia de trombina. Existe una prolongación cuando existe una disminución de fibrinógeno, en tratamientos con heparina no fraccionada debido a que es una prueba sensible a su presencia o también cuando hay tratamientos con inhibidores directos de trombina endovenosa³⁴. Su valor de referencia es (Anexo 3) menos de 30 segundos³⁹.

Técnica

Para su evaluación se aplica el siguiente procedimiento: se mezclan 0,1 mL de plasma fresco citratado y 0,1 mL de la solución de trombina y se determina el tiempo de coagulación a 37°C³⁹.

Dímero D

Es un marcador molecular producto de la disolución de la fibrina, comúnmente en procesos trombóticos se encuentran elevados⁴⁰. Al examinar se mide un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina que tiene los dominios D adyacentes entrelazados por la acción del FXIIIa y calcio iónico, tiene una vida media de entre 6 a 8 horas, mediante la acción enzimática de la trombina el fibrinógeno se convierte en fibrina que es el producto final de la cascada de la coagulación⁴¹. Su valor de referencia se encuentra (Anexo 4) entre los 5000 ng/ml⁴².

Técnicas

Existen diversos ensayos que utilizan diferentes métodos, distintos anticuerpos y presentan diferentes sensibilidades para la determinación de la concentración plasmática del dímero D⁴².

Se clasifican en dos grandes grupos⁴²:

- **Semicuantitativos:** Son ensayos rápidos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de dímero D no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno, pero carecen de suficiente sensibilidad para la exclusión de tromboembolismo venoso.
- **Cuantitativos:** Tienen diferentes principios de medición y son específicos y sensibles. Se obtiene los resultados de entre 30 a 40 minutos. El enzimoimmunoensayo fue el primer método, pero sin embargo en la actualidad existen otras metodologías utilizadas como el inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o inmunofluorescencia, y varias de ellas con mayor nivel de automatización, las cuales usan diferentes anticuerpos monoclonales y los resultados se expresan en distintas unidades.

Fibrinógeno

Fibrinógeno, también llamado Factor I, es una proteína de la plasma sanguínea producida por el hígado. Desempeña un papel esencial en la coagulación de la sangre. Cuando se daña un vaso sanguíneo, el cuerpo forma un coágulo para detener el sangrado. La fibrina, derivada del fibrinógeno, es la proteína principal que ayuda a formar el coágulo⁴³.

Técnica

El fibrinógeno se puede analizar mediante distintos métodos como son el método gravimétrico, coagulante de Clauss y el derivado del Tiempo de Protrombina que son empleados en los equipos automatizados, así también mediante métodos turbidimétricos e inmunológicos²⁶. Muestra niveles plasmáticos de entre 200 a 400 mg/dL superando las concentraciones mínimas (Anexo 5) de (50 a 100 mg/dL) requeridas para la hemostasis⁴⁴.

- En la determinación del fibrinógeno se utiliza como muestra el plasma sanguíneo adquirido mediante la punción venosa diluido 1/10 en solución de citrato trisódico al 3,8% y se mezcla de forma inmediata la sangre con el anticoagulante, evitando que

se forme la espuma, se lleva a centrifugar la muestra a 3000 x g 10 min y se obtiene el plasma, por último se realiza las mediciones en el analizador⁴⁴.

Plaquetas

Son fragmentos producidas por los megacariocitos en la medula ósea mediante el proceso de la fragmentación citoplasmática, son incoloras, no poseen núcleo, presentan forma esférica aplanada, presenta dimensiones de 2 a 4 μm de diámetro, tienen una vida media en la circulación de 8 a 13 días y se encuentra en mayor porcentaje de reserva en el bazo²⁹.

La función principal de las plaquetas es participar en el proceso de hemostasia y coagulación de la sangre, su producción se encuentra mediada por la proteína llamada trombopoyetina, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa²⁹. Su concentración normal se encuentra entre 150 000 - 450 000/mL⁴⁵. Al ser un parámetro importante en la hemostasia su variación puede ser⁴⁶:

- Trombocitopenia: se define como la disminución de las plaquetas ($<150.000/\mu\text{l}$) que regularmente acompaña a problemas de la coagulación.
- Trombocitosis: consiste en el incremento de las plaquetas ($>450.000/\mu\text{l}$) generalmente ocurre cuando hay procesos parasitarios, en anemias por deficiencia de hierro.

Para su activación se va a proporcionar varios cambios lo que va a dar como resultado la formación de un trombo plaquetario, proceso que se da a término mediante la adhesión plaquetaria, cambio de forma, liberación granular y por último la agregación plaquetaria⁴⁷.

Métodos

Para su estudio se necesita de sangre entera, se debe trabajar con material limpio para evitar que las plaquetas se adhieran a cualquier superficie y en cuanto a los métodos de recuento plaquetario pueden ser: directo e indirecto⁴⁸.

Método directo

Para el estudio de las plaquetas mediante el método directo se realiza con la ayuda de una cámara de recuento, se utiliza sangre venosa y se utiliza una pipeta de Thoma y un líquido diluyente (oxalato de amonio) se analiza rápidamente para evitar aglutinar las plaquetas. Para su cálculo se analiza bajo las condiciones del área contada, profundidad de la cámara y la dilución que se utilizó y se aplica la siguiente formula⁴⁹.

$$\frac{\text{Plaquetas}}{\text{mm}^3} = N \times \frac{\text{Dilución}}{\text{Volumen}}$$

N: consiste en el número de las células contadas.

Volumen: lado y profundidad de la cámara.

Dilución: de acuerdo con la que se utilice puede ser (1:100 ó 1:200)

Método indirecto

El recuento de plaquetas se calcula durante la cuenta diferencial leucocitaria. Se utiliza sangre entera, se realizan extensiones sanguíneas, a la extensión se le aplica la tinción de Wright y se observa al microscopio, donde se estudiará el número, distribución, forma y tamaño plaquetario, al par se realiza un conteo de los eritrocitos hasta que se cuenten por lo menos 1000 eritrocitos. El número de plaquetas se calcula a partir de la relación entre el número de eritrocitos total y el de plaquetas⁴⁹.

$$\begin{aligned} & \text{Plaquetas/mm}^3 \\ & = \frac{\text{Recuento total de eritrocitos / mm}^3}{1000} \times \text{Recuento de plaquetas en el frotis} \end{aligned}$$

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Esta investigación “Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19” se desarrolló de acuerdo con los criterios metodológicos que se describen a continuación.

Tipos de Investigación

Nivel

Se realizó un estudio de tipo descriptivo el cual se basó en buscar información relacionado al tema de “Valores predictivos de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19”, que fueron obtenidos en diferentes fuentes de bases científicas las cuales contenían información relacionada con la variable de estudio, es decir, la enfermedad del COVID – 19 es causada por el SARS-COV-2 y el comportamiento de los parámetros de las pruebas de coagulación en los pacientes con esta infección que desarrollaron complicaciones tromboembólicas. Tras realizar una lectura de los artículos se seleccionaron aquellos con la información más relevantes.

Diseño

Es de tipo documental, se realizó una revisión en revistas científicas, estudios y literaturas actualizadas que nos generaron información que dieron valor y sustentaron la presente investigación.

Corte

Transversal, la investigación se efectuó en un solo momento y con un solo bloque de resultados, basado en la recopilación y selección de información científica digital consultada en internet mediante diversas fuentes de bases científicas.

Cronología de los hechos

Es de tipo retrospectivo, debido a que los datos a estudio fueron tomados de artículos científicos, libros, manuales, insertos y de revistas indexadas que son reconocidas a nivel mundial por ser fuentes confiables con un alto contenido de información científica de no más de 10 años de ser publicadas.

Población

La población quedó conformada por 161 referencias bibliográficas en donde se presenta antecedentes relevantes al tema de investigación, los cuales fueron obtenidos mediante diferentes bases científicas que se ubican en ProQuest, PubMed, Elsevier, Google Scholar, Scielo, Redalyc, Medline, Library of Science, Sage publishing etc. Siendo referencias bibliográficas de lectura entendible, mismas que han sido publicadas con un gran impacto para el lector.

Muestra

La muestra está compuesta por 104 referencias bibliográficas relevantes para la investigación conformadas por libros, sitios web oficiales, artículos científicos, revistas médicas entre otras, de los artículos que fueron elegidos considerando los criterios de inclusión se ubicaron en Elsevier (13), Pubmed (26), ProQuest (10), Scielo (8), Google académico (3), Mediagraphic (5), Library of Science (6), Sage Publishing (2), Springer (2), Redalyc (3), Revistas médicas (12) páginas web (8), libros (5) y del Ministerio de Salud Pública (1).

Criterios de inclusión

Se utilizaron fuentes primarias y secundarias de bases de datos científicas confiables y revisiones bibliográficas con menos de 10 años de haber sido publicados, escritas en español e inglés con texto completo y de fácil acceso, con información valiosa sobre las pruebas de coagulación, complicaciones clínicas y diagnóstico oportuno para tromboembolismo en pacientes con COVID – 19.

Criterios de exclusión

Referencias bibliográficas que no contienen información útil para esta investigación, las publicaciones de fuentes sin autoría, información de más de 10 años de haber sido publicadas y páginas no confiables.

Estrategias de búsqueda

La estrategia de búsqueda utilizada para filtrar artículos incluidos en esta revisión de diferentes bases de datos de revistas con impacto mundial se optó por colocar palabras claves como:

- COVID-19
- Tromboembolismo
- Pruebas de coagulación
- Complicaciones tromboembólicas
- Valoración y diagnóstico en pacientes con COVID-19
- Plaquetas y COVID-19
- Coagulopatías en pacientes con COVID-19 y mortalidad o morbilidad.
- Valor predictivo de las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo por COVID- 19

VARIABLES DE ESTUDIO

- Variable Dependiente: Tromboembolismo por COVID-19
- Variable Independiente: Pruebas de coagulación

MÉTODOS DE ESTUDIO

Se utilizó el método teórico, debido a que se investigó en artículos científicos, libros, manuales, insertos, revistas indexadas donde se llevó a cabo un análisis y síntesis de datos recolectados de literaturas actualizadas que se logró relacionar la información encontrada con el tema de estudio. Por otra parte, nos permitió explicar los resultados obtenidos en la investigación, mismos que nos ayudó a descubrir que tiene en común los resultados de las pruebas de laboratorio, en pacientes que desarrollan complicaciones tromboembólicas.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las técnicas y procedimientos que se utilizó fue la recolección de información mediante la búsqueda de datos en fuentes primarias contenidas en fuentes secundarias en donde se revisaron todas las bases científicas recopilando información de artículos, revistas, manuales entre otros. Así también los procesos estadísticos se realizaron, mediante el análisis de contenido e interpretación de los resultados recabados mediante la literatura actualizada.

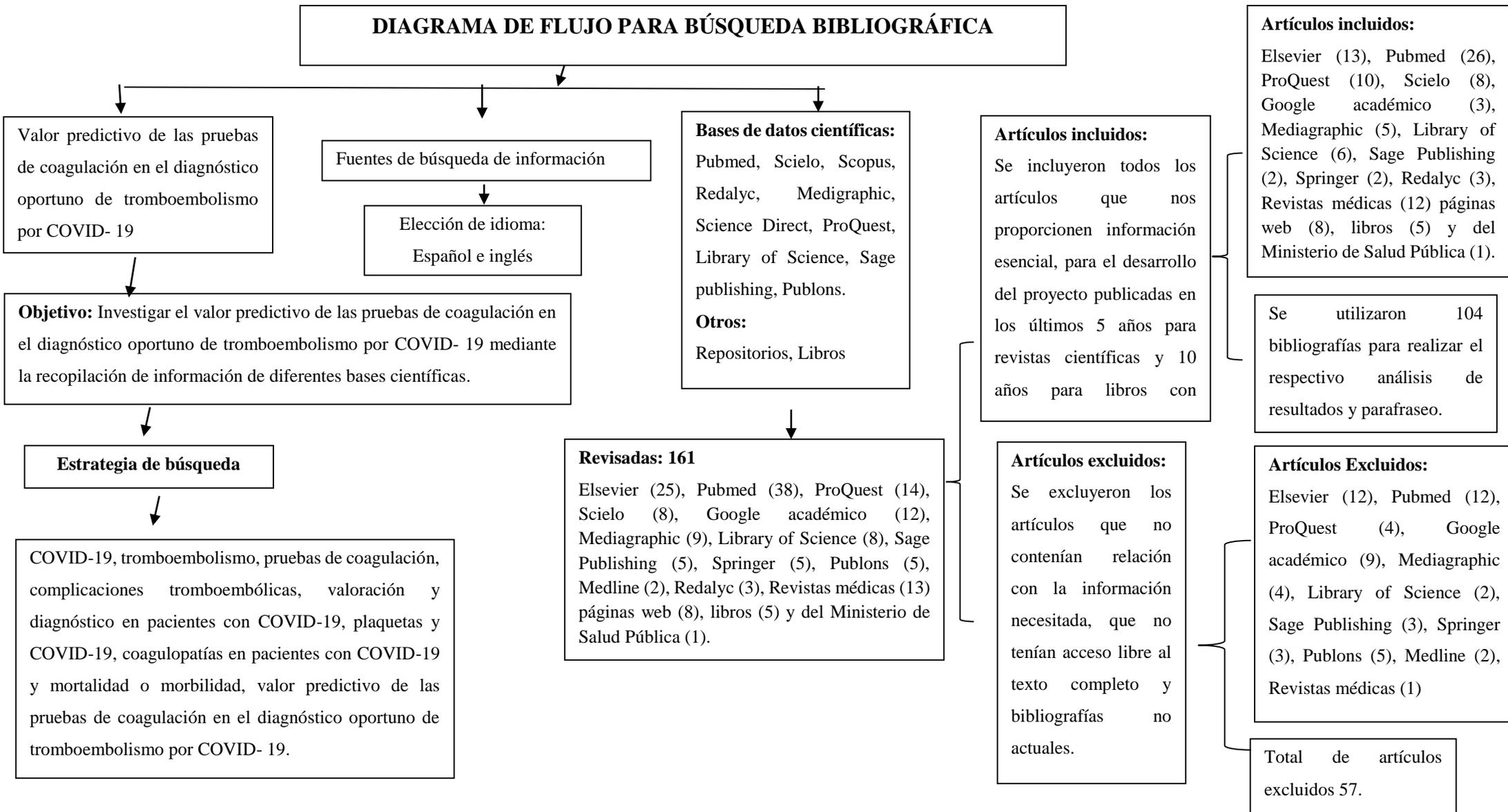
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

En la presente investigación se recolectaron solo datos cualitativos ya que está basada en la obtención de información de diferentes bases de datos científicos para recopilar información. Así como en la selección, organización, interpretación y resultados que se obtuvieron en los estudios sobre las pruebas de coagulación en el diagnóstico oportuno de tromboembolismo en pacientes con COVID – 19, los cuales han sido publicados previo a la escritura de este proyecto.

Consideraciones éticas

El presente proyecto debido a que es un trabajo de investigación de revisión científica no se necesita de un permiso por parte del comité de ética y al ser de carácter de revisión bibliográfica no afectará ni pondrá en peligro la integridad del ser humano, ya que no se trabajará con seres vivos o muestras biológicas, por lo cual no habrá repercusiones bioéticas.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el siguiente capítulo, se presentan los resultados hallados mediante la búsqueda de información científica de distintas bases de datos como: Elsevier, Pubmed, ProQuest, Scielo, Google académico, Mediagraphic, Library of Science, Sage Publishing, Springer, Redalyc, Revistas médicas etc., en la que se obtuvo información actualizada en función de los objetivos planteados.

Cabe resaltar, en el análisis de esta investigación bibliográfica se puso énfasis en las pruebas de coagulación como: Dímero D, Fibrinógeno, Tiempo de tromboplastina parcial activado, Tiempo de protrombina, plaquetas que se han utilizado para el diagnóstico oportuno de tromboembolismo en pacientes positivos con COVID – 19, donde demuestran que valores obtenidos de Dímero D y Fibrinógeno sobrepasan a los valores de referencia, provocando en los pacientes un proceso tromboembólico conllevando así un cuadro clínico grave e incluso la muerte.

Mediante el análisis de varios estudios seleccionados en esta investigación se considera extensa y de gran interés, en el cual la información recolectada acerca de las pruebas de coagulación ayuda en la identificación de complicaciones en pacientes COVID-19 positivo.

Para un mejor entendimiento se muestra los resultados en las siguientes tablas:

Tabla 1. Valores obtenidos de las pruebas de coagulación en pacientes infectados por COVID-19

Autor	Año	Ciudad – País	N.º participantes	Valores Obtenidos	
				Prueba	Resultado Obtenidos
Chen J, et al ⁵⁰ .	2020	Wuhan Hubei China	25 pacientes	DD	6,06 (µg/mL)
Demelo P, et al ⁵¹ .	2020	Madrid España	156 pacientes	DD	4527 ng/ mL
Benito N, et al ⁵² .	2020	Barcelona España	1.275 pacientes	DD al ingreso	≥ (1000 ng/ml)
				DD en estancia hospitalaria	≥ 6000 (ng/ml)
Huang C, et al ⁵³ .	2020	Wuhan, China	41 pacientes	DD	2,4 (mg/L)
				TP	12,2 (s)
Gao Y, et al ⁵⁴ .	2020	Wuhan, China	43 pacientes	DD	mediana: 0,49 (µg/L)
				TTPA	27,29 ± 6,09 (s)
				TT	15,87 ± 2,11(s)
				Fibrinógeno	3,84 ± 1,00 (g/l)
Wang D et al ⁵⁵ .	2020	Wuhan, China	138 pacientes	DD	0 – 500 (mg/L)
				TTPA	31, 4 (s)
				TP	13, 0 (s)
				Plaquetas	163 (x 10 ⁹ L)
Whyte M, Kelly P,	2020	Londres	1477 pacientes	DD	8000 ng/mL
				FIB elevado	> 6 (g/dL)

González E, Arya R, Roberts L ⁵⁶ .		Reino Unido		Plaquetas:	302 ($\times 10^9/l$)
Liu J, et al ⁵⁷ .	2020	Wuhan China	40 pacientes	DD	0,6 (mg/l)
				TTPA	39,5 (s)
				TP	13,2 (s)
				FIB	5,1 (g/l)
Klok F, et al ⁵⁸ .	2020	Holanda	184 pacientes	TTPA	> 5 (s)
				TP	> 3 (s)
Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F ⁵⁹ .	2020	Beijing China	81 pacientes	DD	5,2 ($\mu\text{g/mL}$)
				TTPA	39,9 (s)
				TP	15,4 (s)
				Plaquetas	246,6 ($\times 10^9/L$)
Wang J, et al ⁶⁰ .	2020	Ciudad Nueva del Hospital Tongji. Wuhan China	234 pacientes	DD	1,6 (0,5, 2,1) $\mu\text{g/mL}$
				TTPA	40,2 (35,8, 43,8) s
				TP	14,2 (13,5, 14,6) s
				TT	1,0 (15,8, 18,0) (s)
				FIB	5,5 g/L
Li J, et al ⁶¹ .	2021	Se llevó a cabo en 16 centros, incluido Wuhan China	104 pacientes	DD	2,07 (0,8–6,57) $\mu\text{g/ml}$
				FIB	4,12 (2,89–4,98) g/L
				Plaquetas	205,5 (153,25–306) $\times 10^9/L$
Novelo Pérez J, et al ⁶² .	2022	Mexicano-estadounidenses	1 paciente	DD	129,95
				TTPA	26,5 (s)
				TP	12,8 (s)
				INR	1,1

				FIB	157 (mg/dl)	
				Plaquetas	13.000/mm ³	
				Frotis de sangre periférica sin evidencia de esquistocitos, recuento manual de plaquetas: 20.000/mm ³ .		
Guan W et al ⁶³ .	11/12/2019 y 29/01/2020	Wuhan Jinyintan	1099 pacientes	DD elevada	≥ 0,5 (mg/L)	
Rueda J, et al ⁶⁴ .	2022	Madrid, España.	114 pacientes	DD	1312,5 (606–5359) ng/mL	
				TP	12,7 (12–13,9) s	
				FIB	636,0 (mg/dL)	
Zachariah P, et al ⁶⁵ .	2021	Nueva York	50 total 27 niños 25 hispanos	DD: (≤0,54,87 (0,95-18,775) μg/mL)		
				TTPA (23,9-47,77 (32,4 – 108,5) 34,7 s)		
				TP (11.9-14.4 s)	17,32 (13,7-20,7)	
Vrillon A; Hourregue C, et al ⁶⁶ .	2020		76 pacientes	Pruebas	Vivos	No vivos
				DD, ng/mL	955 (717,50 – 1347,50)	1760 (757,5 – 2872,5)
				FIB, g/L	5,2 (4,1 – 6,3)	5,7(4,7 – 7,2)
				Plaquetas, G/L		187,5 (157,7-266,2)

TP: Tiempo de protrombina; **TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activada; **DD:** Dímero D.

En la Tabla 1 se presenta los valores obtenidos de las pruebas de coagulación en pacientes infectados por COVID-19. Existen diversas pruebas que ayudan en el diagnóstico de COVID – 19, sin embargo las pruebas de coagulación han sido uno de los análisis más importantes en la indagación de esta enfermedad, sobre todo para valorar la presencia de tromboembolismo en pacientes infectados ya que presentan diferentes signos y síntomas debido a que es un virus desconocido, en la presente investigación los resultados presentados en la Tabla 1 demuestran que valores obtenidos en los indicadores de coagulación (TP;TTPA y DD) sobrepasan sus valores de referencia en pacientes con COVID-19, provocando a los pacientes procesos tromboembólicos conllevando a cuadros clínicos graves e incluso la muerte.

Chen J, et al, 2020 con su artículo titulado: Características de la embolia pulmonar aguda en pacientes con neumonía asociada a COVID-19 de la ciudad de Wuhan demuestran en su estudio que existen niveles altos de dímero D, obteniendo un valor medio de 6,06 µg/mL demostrando así que pacientes con síntomas como dolor torácico, disnea, hemoptisis se puede hablar que existe presencia de una neumonía asociada a COVID – 19 y por lo regular estos pacientes presentan niveles elevados de dímero D, sobre todo en pacientes graves⁵⁰.

Además Chen J, et al indica que pacientes con COVID – 19 que presenten niveles altos de dímero D pueden deberse a la propagación de la coagulación intravascular diseminada, esto se debe al consumo abundante de factores de la coagulación debido a la activación y aceleración del sistema de coagulación⁵⁰. Los niveles de este biomarcador elevado por encima del límite superior normal establecido en este estudio se asociaron significativamente con un riesgo elevado de muerte en pacientes graves.

El estudio realizado por Li J, et al. Desde el 1 de enero hasta el 31 de marzo de 2021 del artículo titulado: Características clínicas y factores de riesgo de tromboembolismo venoso sintomático en pacientes hospitalizados con COVID-19, mostró que existe una incidencia de padecer tromboembolismo venoso cuando se llega a diagnosticar de acuerdo a las manifestaciones clínicas y un elevado incremento del dímero D en los pacientes y que existe un mayor riesgo de padecer tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados graves y no graves⁶¹.

Li J, et al., indica que existen 6 factores independientes que predijeron el tromboembolismo venoso sintomático en pacientes infectados y un modelo de 3 factores que constan de tres variables de la coagulación que son el fibrinógeno, dímero D al ingreso e incremento de dímero D ($D \geq 1,5$ veces) son puntos importantes que se asociaron de modo relevante con el tromboembolismo venoso sintomático⁶¹.

Según nuestro estudio existe una correlación con los primeros estudios que se han realizado cuando inició la pandemia que existe un hallazgo típico y es lograr encontrar una mayor concentración del dímero D. Por lo tanto el dímero D al momento del ingreso de los pacientes

a hospitalización se llega a considerar como un marcador diagnóstico para el tromboembolismo venoso en pacientes con COVID – 19.

Se logró encontrar una mayor relevancia de la concentración de dímero D, el cual se consideró como un marcador de severidad y convirtiéndose en un factor independiente de mortalidad. Con respecto a otros parámetros se ha evidenciado que la mayoría de los pacientes tiene un tiempo de protrombina (TP) normal o ligeramente prolongado, el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) normal o ligeramente bajo, sin que sean asociados a la severidad de la enfermedad, presentaron un recuento de plaquetas dentro de lo normal sin ningún precedente otro de los parámetros de mayor importancia fue encontrar niveles elevados de fibrinógeno.

Por lo que es de gran importancia realizar primeramente una valoración a los pacientes considerando principalmente sus antecedentes personales y familiares e identificando sus respectivas patologías como son sus signos, síntomas y las enfermedades cardiovasculares, trombóticas y subyacentes que son factores que ayudan en la aparición de eventos tromboembólicos.

Tabla 2. Relación entre alteraciones en valores de las pruebas de coagulación con las manifestaciones clínicas, enfermedades cardiovasculares y subyacentes trombóticas de pacientes con COVID-19.

Autor	Año	Ciudad-País	Valores Pruebas De		N.º de participantes	Rango de Edades	Manifestaciones clínicas: Signos y Síntomas	Enfermedades cardiovasculares, trombóticas y Subyacentes
			Coagulación	Pruebas				
Hu W, et al ⁶⁷ .	2020	Wuhan – China	DD	531,9 µg/L	16	20 – 69 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Tos • Angina • Mialgia • Disnea, • Rinorrea • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes • Enfermedad pulmonar crónica • Cardiopatía crónica • Neoplasias malignas.
			TTPA	36,1 (s)				
			TP	12,7 (s)				
Huang C, et al ⁵³ .	2020	Wuhan – China	DD	0.5 (0.3–1.3) mg/L	41	14 – 25 – 49 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Temperatura alta 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión

			TTPA	27.0 (24.2–34.1) seg			<ul style="list-style-type: none"> • Tos • Mialgia • Producción de esputo • Dolor de cabeza • Hemoptisis • Diarrea • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardiovasculares
			TP	11.1 (10.1–12.4) seg				
			Plaquetas	164.5 (131.5–263.0) × 10 ⁹ /L				
Pan L, et al ⁶⁸ .	2020	China	TTPA	34.19 (s)	204	Edad promedio de 52,9 años	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de apetito • Diarrea • Vómitos • Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardiovasculares • Enfermedades del sistema endocrino • Enfermedades respiratorias • Tumor maligno
			TP	12.83 (s)				
			Fibrinógeno	4.40 g/L				
Gómez C, et al ⁶⁹ .	2021	<ul style="list-style-type: none"> • Francia • Bélgica 	DD	5.04 µg/mL	5826	Pacientes adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca • Hipertensión

		<ul style="list-style-type: none"> • China • Estados Unidos • Reino Unido 			hospitalizados		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar • Diabetes mellitus • Enfermedad renal crónica • Cáncer • Antecedentes tromboembólicos venosos previos 								
Liu J, et al ⁵⁷ .	2020	Wuhan China	<table border="1"> <tr> <td>DD</td> <td>0,6 mg/l</td> </tr> <tr> <td>TTPA</td> <td>39,5 (s)</td> </tr> <tr> <td>TP</td> <td>13,2 (s)</td> </tr> <tr> <td>Fibrinógeno</td> <td>5,1 g/l</td> </tr> </table>	DD	0,6 mg/l	TTPA	39,5 (s)	TP	13,2 (s)	Fibrinógeno	5,1 g/l	40	Edad media de 48,7 ± 13,9 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Mialgia • Náuseas • vómitos • Tos • Mareo • Dolor abdominal • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión • Hipófisis adenoma • Enfermedad tiroidea • Enfermedad tumoral
DD	0,6 mg/l														
TTPA	39,5 (s)														
TP	13,2 (s)														
Fibrinógeno	5,1 g/l														

Cui S, 2020 Chen S, Li X, Liu S, Wang F ⁵⁹ .		Beijing, China	DD	5,2 ± 3,0 versus 0,8 ± 1,2 µg/mL	81	32 – 91 años	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes • Enfermedad coronaria
			TTPA	39,9 ± 6,4 versus 35,6 ± 4,5 seg				
			TP	15,4 ± 1,0 versus 15,6 ± 1,0 seg				
			Plaquetas	246,6 ± 110,6 versus 248,8 ± 111,7 ×10 ⁹ /L				
Xu X, et al ⁷⁰ .	2020	Zhejiang	DD	0.2 (0.2-0.5) (mg/L)	62	Edad media de 41 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Tos 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática

			Plaquetas	176.0 (135.8- 215.5) $\times 10^9 /L$				<ul style="list-style-type: none"> • Expectoración • Dolor de cabeza • Mialgia o fatiga • Diarrea • Hemoptisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Diabetes • Enfermedad renal • Enfermedad cerebrovascular.
Chen N, et al ⁷¹ .	2020	Wuhan China	DD	0.9 (0.5- 2.8) $\mu g/L$	99	Edad media de 55,5 años		<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Dificultad para respirar • Dolor muscular • Dolor de cabeza • Confusión • Dolor de garganta 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares • Enfermedad del sistema digestivo
			TTPA	21.0-37.0 seg					
			TP	11.3 - 1.9 seg					

			Plaquetas	213.5 (79.1) × 10 ⁹ por L			<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Nauseas 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del sistema respiratorio • Tumores malignos • Diabéticos
Monfardini L ⁷² .	2020	Lombardía Italia	DD	Positivo	25	Edad media de 61 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Disnea • Tos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Diabetes tipo II • Antecedentes oncológicos • Obesidad
Qutob D, et al ⁷³ .	2022	Hospital Europeo España	DD	2323,5 (1083,0– 7301,5) µg/mL	52	Edad media de 70 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Disnea • Tos • Dolor de garganta • Mialgia • Dolor de cabeza 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes • Enfermedad coronaria • enfermedad renal crónica
			TP	12,5 (11,6– 13,3) seg				

			Plaquetas	204 (160–2551) × 10 ⁹ /L			<ul style="list-style-type: none"> • Mareo • Diarrea • Dolor de pecho • Malestar • Anosmia • Disgeusia 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular • Enfermedad cerebrovascular
Castillo M, et al ⁷⁴ .	2021	México	DD	7794 (3320–17,460) mcg/mL	143	Edad media de 58,5 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Neumonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes • Enfermedad pulmonar • Antecedentes médicos de cáncer • Cáncer activo • Tromboembolismo venoso previo
			Plaquetas	246.8 ± 129.8 (10(3)) u/L				
Li J, et al ⁶¹ .	2021	Se llevó a cabo en 16 centros,	DD	2,07 (0,8–6,57) µg/ml	104	Edad media 66 (61–79)	<ul style="list-style-type: none"> • Tos • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad coronaria

		incluido Wuhan -China	Fibrinógeno	4,12 (2,89– 4,98) g/L				<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes • Fibrilación auricular • Insuficiencia cardíaca crónica • Cáncer activo • Enfermedad autoinmune
			Plaquetas	205,5 (153,25– 306) x10 ⁹ /L				
Ontiveros N, et al ⁷⁵ .	2022	Monterrey, México	DD	> 500 ng/mL	2000	Edad media 60 (32–88)	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Dolor de cabeza • Tos • Dolor de garganta • disnea • Astenia o adinamia • mialgias • Dolor de pecho • Náuseas • vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Diabetes mellitus • Obesidad • Enfermedad cardiovascular • Cáncer activo • hipotiroidismo • enfermedad renal crónica

							<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Anosmia/ageusia 	
Jenner W, et al ⁷⁶ .	2021	Londres Reino Unido Hatfield	DD	Elevado	2928 pacientes	45 y 70 años	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Dolor de cabeza 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Obesidad • Hipertensión • Enfermedad cardiovascular • Enfermedad cerebrovascular

DD: Dímero D; **TP:** Tiempo de protrombina; **TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activado

En la Tabla 2 se presenta la relación entre alteraciones en los valores de pruebas de coagulación con las manifestaciones clínicas, enfermedades cardiovasculares y subyacentes tromboticas de pacientes con COVID-19. Al obtener información teórica mediante las revisiones bibliográficas acerca de los pacientes positivos con COVID-19, se obtuvo valores alterados de las pruebas de coagulación sobre las manifestaciones clínicas al inicio de la infección, enfermedades cardiovasculares y subyacentes tromboticas que conllevan a tener más probabilidades de desarrollar una neumonía grave, donde se evidencia que en las 11 bibliografías citadas hablan que la mayoría de los pacientes presentan fiebre, tos, mialgia como los síntomas más comunes y 3 bibliografías de Gómez C, et al 2021, Cui S, et al 2020, Jenner W, et al 2021 no indican síntomas en sus estudios.

Datos que al ser comparado con Qutob D, et al 2022 en su artículo titulado: Alta incidencia de tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 a pesar de la tromboprolifaxis fundamenta que los principales signos y síntomas clínicos de los pacientes con COVID-19 las más comunes que presentaron fueron fiebre, disnea, malestar general y tos, pero este estudio tuvo limitaciones por ser la muestra de tamaño pequeño⁷³.

Hu W, et al 2020 manifiesta que los pacientes con neumonía grave presentaron un aumento de los valores del dímero D en 531,9 µg/L⁶⁷, y Pan L, et al 2020 indica que también tienden a elevarse el marcador como el fibrinógeno a 4.40 g/L⁶⁸; las demás pruebas como TTPA, TP, plaquetas se encontraron en los rangos normales; al observar en estos estudios la tos y la fiebre son los síntomas que más predominan en pacientes con neumonía por el coronavirus⁶⁸.

La población con mayor riesgo de padecer una neumonía grave, son aquellas pacientes que se han identificado con uno o más afecciones cardiovasculares y subyacentes tromboticas donde se evidencia que en las 14 bibliografías citadas hablan de que los pacientes con mayor prevalencia de padecer complicaciones tromboticas son los que presentan con más frecuencia hipertensión arterial, seguida de diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Castillo M, et al 2021 menciona en su estudio las enfermedades cardiovasculares más habituales de la infección por COVID-19, con mayor incidencia fue la hipertensión arterial, y en relación durante la hospitalización, según Castillo relata que los pacientes que se encuentran en unidad de cuidados intensivos y en los fallecidos fueron los que más predomino la hipertensión y la diabetes⁷⁴, en relación con lo citado de Ontiveros N, et al 2022 señala que los pacientes con mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave y que necesitan ser hospitalizados o ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentaron hipertensión, diabetes y obesidad⁷⁵.

Con estos resultados obtenidos existen un conjunto de manifestaciones clínicas característicos de la COVID-19 las cuales son muy variables que van de formas ligeras hasta graves, y al ser algunos pacientes asintomáticos durante la etapa temprana se va a

dificultar la identificación de la infección, por otra parte estos pacientes mostraron valores alterados de dímero D y Fibrinógeno, y al tener uno o más enfermedades cardiovasculares o subyacentes trombóticas son más vulnerables a desarrollar complicaciones como neumonías graves por ende se han ido incrementando el riesgo de mortalidad.

Tabla 3. Pruebas de laboratorio en pacientes infectados con COVID-19 de acuerdo con la función de la coagulación de la sangre.

Parámetros de coagulación		N° de participantes	Valores obtenidos	Equipo Analizador	Edad	Año	Autor
Pruebas de Laboratorio	Valor de Referencia						
DD	0,0 – 0, 5 µg/mL	184	5,2 ± 3,0 versus 0,8 ± 1,2	Coagulador automático Succeeder SF8200. Analizador (China)	Rango de 32 – 91 años	2020	Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F ⁵⁹ .
TTPA	27,0 – 45,0 (s)		39,9 ± 6,4 versus 35,6 ± 4,5				
TP	11,0 – 16,0 (s)		15,4 ± 1,0 versus 15,6 ± 1,0				
Plaquetas	125,0 – 350,0 ×10 ⁹ /L		246,6 ± 110,6 versus 248,8 ± 111,7				
DD	<0,50 µg/mL	183	0,66 (0,38 – 1,50)	Analizador de coagulación STA-RMAX. (Francia)	Rango de 14 – 94 años	2020	Tang N, Li D, Ziyong S ⁷⁷ .

TTPA	29,0 – 42,0 (s)		41,6 (36,9 – 44,5)				
TP	2,0 – 4,0 g/L		13,7 (13,1 – 14,6)				
Fibrinógeno	<0,50 µg/mL		4,55 (3,66 – 5,17)				
DD	0 – 250 ng/mL	206	450	Analizador ACL Top	Edad media de	2020	Rojas M, et al ⁷⁸ .
TTPA	27 – 38 (s)		29,7 (26,8 – 32,6)	700.	63,6 ± 13,4		
TP	10, 5 – 13,5 (s)		12,8 (12,1 – 13,6)				
Fibrinógeno	200 – 400 mg/dL		571,2				
Plaquetas	140 – 400 x10 ³ /µL		279,69 (186,5 – 365)				
DD	0,0 – 1,5 µg/L	99	0,9 (0,5 – 2,8) Aumentó (36)	Se utilizó SPSS (versión	Rango de 21 a 82	2020	Chen N, et al ⁷¹ .
TTPA	21,0 – 37,0 (s)		27,3 (10,2) Aumentó (6) Disminuido (16)	26.0) para todos los años análisis.			

TP	10,5 – 13,5 (s)		11,3 (1,9) Aumentó (5) Disminuido (30)				
Plaquetas:	125,0 – 350,0 × 10 ⁹ por L		213,5 (79,1) Aumentó (4) Disminuido (12)				
DD	0 – 0.55 mg/L	8	Paciente 1: 0,47 Paciente 2: 40,34 Paciente 3: 3,07 Paciente 7: 0, 23 Paciente 8: 0,44	Resultados obtenidos del Sistema de Registro Médico Electrónico de Hospital Infantil de Wuhan.	La edad osciló entre los 2 meses de 15 años.	2020	Sun D, et al ⁷⁹ .
Trombocitos	100 – 320 × 10 ⁹ por L		Paciente 1: 140 Paciente 2: 68 Paciente 3: 145 Paciente 4: 666				

			Paciente 5: 247 Paciente 6: 515 Paciente 7: 154 Paciente 8: 250				
DD	0 – 229 ng/mL	72	2,512 (727 – 491)	Sistema de automatización de laboratorio ACL TOP 700.	de Adultos	2020	Gibson C, et al ⁸⁰ .
Fibrinógeno	180–400 mg/dL		578 (483 – 793)				
DD	0 – 500 ng/ml	83	732 (553 – 1580)	Analizador ACL Top 550TM, usando reactivos HemosIL (®) RecombiPlasTin 2G, HemosIL(®) SynthASil y HemosIL(®)	Rango de 26 a 92 años	2020	Fogarty H, et al ⁸¹ .
TTPA	24 – 36 (s)		31 (28,2 – 31,9)				
TP	9,9 – 13,1 (s)		12,9 (12 – 14,5)				
Fibrinógeno	1,9 – 3,5 g/l		4,7 (4,4 – 6,6)				

Plaquetas	140 – 450 ×10 ⁹ /l		196 (162,3 – 227)	Fibrinogen-C respectivamente.			
TTPA	30.0 (s)	10	34,5 (32,4 – 37,2)	-----	La edad mediana	2020	Lo IL, et al ⁸² .
PT	12.2 (s)		12,2 (11,7 – 12,8)		es de 54 años		
Plaquetas	100 – 400 x 10 ⁹ /L		178 (163,5 – 206,8)				
MI: (n=70) Alta (n=74)				Analizadores de coagulación Stago STA compact Max 3 (Francia), y reactivos patentados	Entre 62 a 78 años.	2020	Bonetti G, et al ⁸³ .
DD (g/L)	-----	144	n=70 / 1,99 (1,27 – 3,63) n=74 / 0,91 (0,60 – 2,03)				
TTPA (s)	-----		n=70 / 34 (29 – 37) n=74 / 31 (29 – 34)				
PT/INR	-----		n=70 / 1,12 (1,03 – 1,28)				

			n=74 / 1,04 (1,00 – 1,10)				
Plaquetas ($\times 10^9$ /L)	-----		n=70 / 178 (132 – 216) n=74 / 189 (148 – 230)				
DD	<0,5 mg/L	150	2,27 (1,16; 20)	Se analizó mediante la aparición de coagulación del filtro de TRS.	Edad mediana de 63 años.	2020	Helms, J., Tacquard, C., Severac, F. et al ⁸⁴ .
TTPA	0,7 – 1,2 (s)		1,2 (1,1; 1,3)				
TP	> 70%		84 (73; 91)				
INR	1,00 – 1,15		1,12 (1,05; 1,25)				
Fibrinógeno	2 – 4 g/L		6,99 (6,08; 7,73)				
Plaquetas	150–400.109 /L		200 (152; 267)				
TTPA	25–36 (s)	47	34,7	Analizador de coagulación	Edad mediana de 63 años.	2020	Van N, Scheeren T, Meijer K, Van der Voort P ⁸⁵ .

Fibrinógeno	2,0–3,9 g/L		7.2	(ROTEM®Sigma; Werfen, Países Bajos).			
DD	<500 ng/ml	44	1,840	Ensayos de coagulación fueron realizados por el laboratorio clínico.	Mayores de 70 años	2020	Wright F, et al ⁸⁶ .
TTPA	22.6 - 34.1 (s)		37				
TP	12 – 14,5 (s)		14,5				
Fibrinógeno	150 – 400 mg/dL		656				
Plaquetas	150 – 400 10 ⁹ /L		232				
DD	< 0.5 mg/l	40	4,84 (3,5 – 7, 2)				
TTPA	26 – 40 (s)		51,10 (40,8 – 57,4)				
TP	70 – 130%		79 (61 – 83)				
Fibrinógeno	1,6 – 4 g/l		6,72 (5,0 – 7,8)				
DD	<0,55 mg/L	48	3,48 (0,83 – 9,23)	-----	Edad mediana de 70 años.	2020	Ren B, et al ⁸⁸ .
Fibrinógeno	2 – 4 g/L		4,05 (3,50 – 4,55)				

DD	0 – 500 ng/ml	150	744 (607–1038)	El DD midieron mediante el inmunoensayo potenciado con látex HemosIL D-Dimer.	Edad media de 47, 3 años.	2021	Townsend L, et al ⁸⁹ .
TTPA	24 – 36 seg		30 (28,6 – 31,4)				
PT	9,9 – 13,1 seg		11,1 (10,5 – 11,7)				
Fibrinógeno	1,9 – 3,5		3,35 (2,9 – 3,6)				
Plaquetas	140 – 450 ($\times 10^9$ /L)		242 (218 – 282)				
aPTT	21 – 29 seg	35	35,5 (30,0 – 54,6)	aPTT se analizó mediante dos ensayos determinados como DRVVT.	Edad media de 56,6 años.	2020	Bowles L, et al ⁹⁰ .
TTPa 50:50	21 – 29 seg		32,6 (29,0 – 38,0)				
PT	8,8 – 11, 7 seg		11,8 (10,2 – 14,1)				

TP: Tiempo de protrombina; **DD:** Dímero D; **TTPA/aPTT:** Tiempo de tromboplastina parcial activada; **TP/INR:** Tiempo de protrombina/relación internacional normalizada; **MI:** Muerte intrahospitalaria; **INR:** Razón internacional normalizada; **TEV:** Tromboembolismo venoso; **No TEV:** No Tromboembolismo venoso. **DRVVT:** Tiempo de veneno de víbora de Russell diluido.

En la Tabla 3 se representa las pruebas de laboratorio en pacientes infectados con COVID-19 de acuerdo con la función de la coagulación de la sangre. Desde el inicio de la pandemia del COVID-19 se evaluaron diferentes parámetros, los cuales fueron propuestos como biomarcadores para un pronto diagnóstico y un correcto manejo de pacientes diagnosticados con COVID-19, dichos parámetros basados en el seguimiento de marcadores de coagulación que consiste en evaluar el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, Dímero D, Fibrinógeno y plaquetas. La Tabla 3 demuestra por la recopilación de varios trabajos de investigación que dichas pruebas son de gran ayuda para prevenir complicaciones severas a futuro e incluso la muerte de pacientes infectados.

Estos resultados han sido comparados con un estudio retrospectivo de Tang N et al, 2020 que abarca a 183 pacientes con COVID-19 en su artículo titulado: Los parámetros de coagulación anormales se asocian con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus; donde hace énfasis un estudio de pacientes que sobrevivieron y otros que no sobrevivieron concluyendo que los pacientes que no sobrevivieron presentaron niveles altos de dímero D (2,12 $\mu\text{g/mL}$), productos de degradación de fibrina 7,6 ($\mu\text{g/mL}$), TP (15,5 seg) y TTPA (44,8 seg) prolongado en comparación con los sobrevivientes⁷⁷.

Además también menciona que aquellos pacientes que presentan enfermedades graves mostraron valores más altos de Dímero D y del producto de la degradación de la fibrina que aquellos con manifestaciones más leves⁷⁷.

Wright F, et al 2020 mediante su estudio concluye que los parámetros de la coagulación presentan ciertas anomalías como son un aumento de Dímero D, aumento del fibrinógeno, un ligero prolongamiento de TTPA y TP, presentan un recuento normal de las plaquetas con estos resultados se podría llegar a desencadenar eventos tromboembólicos venosos por lo que sugiere la necesidad del uso de tromboelastometría rotacional para predecir eventos tromboembólicos en pacientes críticos con COVID-19⁸⁶.

Según los datos demuestran que los hallazgos más típicos en pacientes con infección por COVID-19 severa y coagulopatía son el aumento de la concentración de Dímero D siendo está más pronunciada en aquellos casos más severos, el aumento del fibrinógeno y la prolongación leve de los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado sobre todo más pronunciado en pacientes que requirieron el ingreso a cuidados intensivos, en relación con los pacientes que no necesitaron ingreso a cuidados intensivos.

En las investigaciones descritas hasta el momento, los valores obtenidos de plaquetas se encuentran en el rango normal, estas son las responsables de la formación de trombos plaquetarios al existir un aumento en su función puede desencadenar diversas patologías en pacientes con COVID-19 conllevando a empeorar su cuadro clínico.

Por otra parte, se ha descrito en diversas publicaciones los diferentes tipos de analizadores que se utilizaron para las respectivas investigaciones.

El estudio realizado por Fogarty H, et al 2020 titulado Coagulopatía por COVID-19 en pacientes caucásicos; fundamenta que la realización de todas las pruebas de coagulación realizadas en el laboratorio de Dublin se midieron mediante un analizador ACL Top550TM utilizando los reactivos HemosIL(®) RecombiPlasTin 2G, HemosIL(®) SynthASil y HemosIL(®) Fibrinogen-C⁸¹.

Siendo HemosIL un panel completo para la utilización de las pruebas de hemostasia automatizada el cual está proyectado para un correcto diagnóstico y manejo de patologías hemorrágicas y trombóticas proporcionando resultados rápidos y confiables⁹¹.

Mediante estos resultados se comprueba que existe una estrecha colaboración entre las pruebas de hemostasia que son el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, Dímero D, Fibrinógeno y plaquetas que son de gran ayuda para informar que el COVID-19 se asocia con coagulopatía que se correlaciona con un mal pronóstico.

Tabla 4. Características entre los grupos de pacientes ingresados a cuidados intensivos (UCI) y hospitalizados con COVID-19 que presentaron eventos tromboembólicos.

Autor	Año	Ciudad – País	N.º De Participantes	UCI	Hospitalizados	Pruebas De Coagulación	Eventos Tromboembólicos
Lodigiani C, et al ⁹² .	2020	Milán Lombardía Italia	388 pacientes	61	327	DD: 1620 y 40,905 ng/mL.	Eventos tromboembólicos en 28 de 362. <ul style="list-style-type: none"> • EP 10 (63%) de 16 • TEV 8 (50%) de 16 • 1 EP subsegmentaria
Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A ⁹³ .	2020	Países Bajos	75 pacientes	75	0	Plaquetas: 270 (223-302) ×10 ⁹ /L FIB: 7,3 (6,9 – 7,6) g/L DD: 48,6 (13,8 – 100) mg/L	<ul style="list-style-type: none"> • EP en arterias sub segmentarias 16 (21,3%). • EP en arteria central 4 (5,3%). • TVP 3 (4,0%). • Evento tromboembólico total 25 (33,3%)
Rojas M, et al ⁷⁸ .	2020	Madrid España	206 pacientes	26	180	Plaquetas: 230,5 (191,5– 362) ×10 ³ /μL TP: 12,7 (11,9-13,5) (s) TTPA: 31 (27-41,2) (s) FIB: 571.2 mg/dL DD: 1773 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> • TEV en 18 (8,7%) • Trombosis arterial en 5 (2,4%). • TVP en 10 (55,6 %) • TEP en 8 (44,4 %) • Trombosis arterial: • Infarto de miocardio en 3 (60 %)

Llitjos J, et al ⁹⁴ .	2020	París Francia	26 pacientes	26	0	Fibrinógeno: 7 (6,4 – 7,4) g/L DD: 1750 (1130 – 2850) ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo venoso periférica del 69%. • EP 23%
Larsen K, et al ⁹⁵ .	2020	Francia España Italia Estados Unidos	35 pacientes	4	31	DD: 3.01 (1.48–11.30) µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> • EP y TVP relativamente alta, del 20 %.
Moll M, et al ⁹⁶ .	2020	Boston	210 pacientes	102	108	TP: 13,95 (13,40 – 15,10) (s) TTPA: 31,35-40,05 (s) FIB: 605,22–179,40 mg/dL DD: 3,964.00 (2499,50 – 4000,00) ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> • El 11,1 de TEV fue causado por TVP de las extremidades inferiores.
Jenner W, et al ⁷⁶ .	2021	Londres Reino Unido Hatfield	2928 pacientes	829	0	DD: Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones trombóticas en el 34 % de los pacientes tratados en la UCI. • TVP 16,1 % • EP en el 12,6 % de los pacientes.

							<ul style="list-style-type: none"> • Eventos trombóticos arteriales fue del 12%
González J, et al ⁹⁷ .	2021	Madrid España	2.943 pacientes	261	0	DD: Elevado Trombocitosis	<ul style="list-style-type: none"> • 13 pacientes sufrieron una trombosis arterial periférico 12,26% • 15 pacientes un ictus isquémico 14,15% • 20 pacientes una TVP 18,86% • 58 pacientes manifiestan una TEP 54,71%.
Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J ⁹⁸ .	2021	Wuhan China	316 pacientes	88	0	Plaquetas: $183 \times 10^9/L$ (123,50, 221,50) TP: 12,90 (12,60, 13,60) (s) TTPA: 39,15 (36,25, 42,75) (s) DD: 6,41 (2,75, 10,94) (mg/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de TVP fue del 46 %. • La TVP proximal se reconoció en el 9 % de los pacientes. • TVP distal en el 46 % de los pacientes.
Middeldorp S, et al ⁹⁹ .	2020	Países Bajos	198 pacientes	75	123	Plaquetas: $246 \times 10^9/L$ D D: 2.6 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> • TEV en 35 de 75 (47 %) pacientes de la UCI
Avruscio G, et al ¹⁰⁰ .	2020	Barcelona España	85 pacientes	41	44	Plaquetas: $262,1 \times 10^9/L$ TTPa: 23,0 (s)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 pacientes tenían EP, la TVP ocurrió en 36 pacientes una

						FIB: 4,9 (3,9 – 5,7) g/L DD: 1310 (577 – 2485) µg/L	trombosis venosa superficial se presentó en 3 pacientes cabe recalcar que se recalcó una incidencia de TVP mayoritariamente en pacientes que se encontraron en UCI.
Piazza G, et al ¹⁰¹ .	2020	Boston	1,114 pacientes	170	944	DD: 2.515,6-7.913,3 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Se presentó un tromboembolismo venoso en el 27,0 % de los pacientes.
Wright F, et al ⁸⁶ .	2020	Universidad de Colorado.	44 pacientes	44	0	Plaquetas: 232 10 ⁹ /L TP: 14,5 s TTPA: 37 s FIB: 656 mg/dL DD: 1,840 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • TEV 11 pacientes (25%) • Accidente cerebrovascular • Trombótico 6 pacientes (14%).
Thomas W, et al ¹⁰² .	2020	Reino Unido	63 pacientes	63	0	DD: 394 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • TEP (5) • Infarto de miocardio (2) • Trombosis asociada a vena yugular (1) • Incidencia acumulada de TEV del (27 %).

Contou D, et al ¹⁰³ .	2020	Francia	92 pacientes	92	0	Plaquetas 347x 10 ³ /mm ³ FIB: 7,8 (3,2–11,7) g/L DD: 5,3 (1,8–20) µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> • TEP en 16 (17 %) • EP bilateral en 3 (19%) • EP unilateral en 13 (81%)
Lorant I, et al ¹⁰⁴ .	2020	Estrasburgo	160 pacientes	24	0	FIB: 7,89 (6,33–9,45) g/L DD: 15,385 (8180–22 590) µg/L	<ul style="list-style-type: none"> • EP Agudo 32 (30%)

FIB: Fibrinógeno; **DD:** Dímero D; **TP:** Tiempo de protrombina; **TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activado; **TEV:** Tromboembolismo venoso; **TVP:** Trombosis venoso profundo; **TEP:** Tromboembolismo pulmonar; **EP:** Embolia pulmonar.

En la Tabla 4 se presenta las características entre los grupos de pacientes ingresados a cuidados intensivos (UCI) y hospitalizados con COVID-19 que presentaron eventos tromboembólicos. El fundamento teórico al relacionar mediante las revisiones bibliográficas acerca de las características diferenciales de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y Hospitalizados, los resultados obtenidos muestra en la tabla 4 sobre los diferentes eventos tromboembólicos ocasionado por la complicación del COVID-19, donde se evidencia que en las 16 bibliografías citadas hablan que los biomarcadores de la coagulación muestran valores elevados en pacientes con COVID-19 como son el dímero D y el fibrinógeno que reflejan un estado inflamatorio, las cuales son muy importantes en el seguimiento de los pacientes.

Los datos obtenidos fueron comparados con Rojas M, et al 2020, con su artículo titulado: Coagulopatía por COVID-19: un análisis en profundidad del sistema de coagulación realizado en Madrid, España manifiesta que los parámetros de coagulación como el dímero D se encontraba con los niveles altos indicando un valor medio de 450 ng/mL y en aquellos pacientes con ventilación mecánica mostraron niveles más elevados con un valor medio de 1773 ng/ml; y el fibrinógeno se encontraba con un valor medio de 571,2 mg/dL que estaba por encima del límite superior la cual podía deberse a una respuesta de la fase aguda⁷⁸.

En su estudio realizado muestra el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados de forma moderada en un 11,1% pese a que los pacientes habían recibido una adecuada trombopprofilaxis, se mostraron el TEV en 18 pacientes en un 8,7%, trombosis arterial en 5 pacientes en un 2,4%, TVP en 10 pacientes en un 55,6 %, TEP en 8 pacientes en un 44,4 % y se manifestó una Trombosis arterial con infarto de miocardio en 3 pacientes en un 60 %, e isquemia aguda en los miembros inferiores en 2 pacientes en un 40%⁷⁸.

Según Jenner W, et al 2021 en esta revisión muestra que a pesar de la trombopprofilaxis se desarrollaron complicaciones trombóticas con una incidencia mucho más alta en pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de COVID-19, en Londres en la ciudad de Reino Unido indican que en 24 estudios informaba que la incidencia de TVP fue del 16,1 % y en 22 estudios de pacientes con EP fue en un 12,6 %, así mismo en 9 estudios se manifestó eventos trombóticos arteriales en un 12% que abarcaron infarto de miocardio en un 8%, accidente cerebrovascular isquémico en un 3%, infarto de extremidades o mesentérico en un 2,5%⁷⁶.

Gonzales J, et al 2021 en su artículo titulado: Mortalidad de los pacientes COVID-19 con complicaciones trombóticas evidencia un riesgo trombótico muy elevado en los pacientes diagnosticado con COVID-19 la cual está asociada a la estasis circulatoria por su inmovilidad y la posible disfunción endotelial, al observar una elevación de los biomarcadores se han revelado un estado inflamatorio asociado a la infección por el coronavirus y una activación de la coagulación, aunque varios de estos pacientes a pesar de realizarse una trombopprofilaxis desarrollaron trombosis y fallecieron⁹⁷.

Es un apoyo para el diagnóstico oportuno la medición de los parámetros de la coagulación, las cuales han demostrado ser útil para la detección de eventos tromboembólicos en pacientes

con COVID-19 grave, y han manifestado niveles significativamente elevados con mayor incidencia en país como Londres, y una incidencia moderada en Madrid, España por ende están relacionadas con una mayor mortalidad, pero el dímero D no es específico para trombosis ya que pueden hallarse en otras condiciones fisiopatológicas que pueden indicar un valor elevado como en el embarazo, edad avanzada, enfermedad hepática etc.

Todos los pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19 adquieren un alto riesgo de sufrir una trombosis, además se observó que los pacientes en unidades de cuidados intensivos van a tener una mayor elevación de los marcadores a comparación de los Hospitalizados por ende estos datos en la tabla indican un mayor riesgo que van a desarrollar eventos tromboembólicos especialmente los que se encuentran en UCI, por lo que todos los pacientes infectados con el coronavirus deberían de recibir tratamiento profiláctico.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Los biomarcadores dan un valor predictivo sobre las complicaciones que pueden desarrollar los pacientes diagnosticados con COVID-19 como son los diferentes eventos tromboembólicos, además se constata que la población con mayor riesgo son aquellos pacientes que se han identificado con una o más enfermedades subyacentes que conllevan a desarrollar una neumonía grave como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, obesidad, pueden presentar valores elevados de dímero D que es un predictor independiente para la trombosis, seguido del fibrinógeno y un alargamiento del Tiempo de tromboplastina parcial activado, en virtud de ello existe una mayor probabilidad de padecer complicaciones que pueden manifestarse como Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar, Embolia pulmonar, sin embargo, estas se podrían evitar realizando un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz al paciente.

Las pruebas de coagulación que se han incluido de forma más marcada en estos estudios y con mayor frecuencia son el dímero D, fibrinógeno y en menor proporción el tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina parcial activado y plaquetas las cuales son biomarcadores de inflamación que se han utilizado para el diagnóstico oportuno de tromboembolismo en pacientes COVID-19 positivo.

Finalmente se concluye que los parámetros de la coagulación son de gran importancia clínica en pacientes con COVID – 19 donde se describieron alteraciones de diversas pruebas de coagulación, incluyendo Dímero D y el tiempo de protrombina elevado conllevando a que exista una mayor mortalidad con anomalías graves de la coagulación, el fibrinógeno presenta una tendencia de estar elevado posiblemente como una respuesta de la fase aguda, con una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado y plaquetas dentro de los rangos normales, la infección viral causada por el COVID – 19 se relaciona con el desarrollo de episodios trombóticos, como consecuencia de una activación de la cascada de la coagulación.

RECOMENDACIONES

Para prevenir el diagnóstico oportuno de tromboembolismo en los pacientes con COVID-19, se debe complementar con más estudios específicos y confirmar correctamente los niveles de Dímero D, fibrinógeno y tiempo de tromboplastina parcial activado que son los parámetros más relevantes en estos pacientes evitando así complicaciones a futuro.

Se sugiere que a los pacientes positivos con COVID-19 con alto riesgo de trombosis, realizar el tratamiento con anticoagulantes para evitar la formación de coágulos como es la heparina de bajo peso molecular como fármaco de primera línea y llevar a cabo en ausencia de contraindicaciones manteniendo una vigilancia cuidadosa ya que pueden causar hemorragias, por ello se debe dar seguimiento evaluando de forma continua por medio de las pruebas de coagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Ángeles F, Poveda Jorge E, Gilabert Nuria V. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. *Journal*. 2020 abril; 5(6). Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v5n6/2529-850X-jonnpr-5-06-616.pdf>
2. Sancho G, et al. Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo. *Revista Médica Sinergia*. 2021 enero; 6(1). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/633>
3. El Comercio. Uno de cada 6 pacientes hospitalizados con covid-19 padece trombos. [Online].; 2020 [cited 2022 febrero 2]. Disponible en: <https://www.elcomercio.com/tendencias/salud/paciente-hospitalizado-covid19-trombos-cardiovascular.html>.
4. Páramo JA. Coagulopatía y trombosis: similitudes y diferencias entre coronavirus patogénicos. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2020 mayo-agosto; 43(2): 245-249. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/download/80511/61511>
5. García Lledó A, Del Palacio Salgado M, Álvarez Sanz C, Pérez Gil MM, Cruz Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp*. 2021 enero; 81(21). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816576/pdf/main.pdf>
6. Hunter M, Lurbet María F, Parodi J, Mandó F, Bonelli Ignacio, et al. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a covid-19, bajo tromboprofilaxis con dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular. *Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Universitario CEMIC*. 2021 octubre; 81(21). Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/destacado/original_7677.pdf
7. Sáenz Morales O, Orozco Levi M, Martínez I, Gamba N, Rubio A, Cortez J, et al. Anticoagulación en COVID-19, ¿qué sabemos hoy y qué falta definirse? : una revisión crítica del Comité Vascular Aseumocito. *Revista Colombiana de Neumología*. 2020 Julio; 32(1):98–114. Disponible en:

- <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/download/517/434/1231>
8. Benalcázar Freire JF et al. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Rev. Angiología*. 2021 febrero; 72(6). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000700002
 9. Roig Marín , Roig Rico , Calbo Maiques. Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. *Med Int Méx*. 2021 mayo; 37(4). Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4918>
 10. González Villalva A, Peña Díaz A, Rojas Lemus M, López Valdez N, Ustarroz Cano M, García Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2020 Septiembre-Octubre; 63 (5) Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un205h.pdf>
 11. Martínez Chamorro E, Revilla Ostolaza TY, Pérez Núñez M, Borrueal Nacenta S, et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario. *SERAM*. 2021 enero – Febrero; 63 (13-21). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-tromboembolismo-pulmonar-pacientes-con-covid-19-S0033833820301405>
 12. Martínez Ávila. M.C, et al. Embolia pulmonar en presencia de infección por SARS CoV-2: una presentación atípica en un paciente joven. *Rev. Colombiana de Neumología*. 2020 enero; 33(1). Disponible en: <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v33.n1.2021.416>
 13. Villablanca I, Santana I, Palavecino T. Trombosis aórtica en tres pacientes con COVID-19. *Rev Chil Enferm Respir*. 2021; 37(319-324). Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/1025>
 14. Garses LM. Decreto Presidencial N° 1017. [Online].; 2020 [cited 2022 febrero 2]. Disponible en: https://www.defensa.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/03/Decreto_presidencial_No_1017_17-Marzo-2020.pdf.
 15. Morales Fernández JA, Wong Chew R. Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: México y Latinoamérica. *Univ. Med*. 2021 Julio - Septiembre; 62(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v62n3/0041-9095-unmed-62-03-97.pdf>

16. Velavan P, Meyer G. La epidemia de COVID- 19. *Trop Med Int Salud*. 2020 febrero; 25(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
17. Maguiña Vargas , Gastelo Acosta , Tequen Bernilla. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Med Hered*. 2020 abr./jun; 31(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>
18. López Reyes , Oscullo , Jiménez , Cano , García Ortega. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021 enero; 57(1). <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>
19. Clínica Universidad de Navarra. Ensayo clínico para prevenir procesos trombóticos en pacientes con COVID-19 [Online]; 2021 [citado el 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/dam/cun/revista-noticiasCUN/resumenes/115/16-17-ensayo-clinico-procesos-tromboticos-covid.pdf>
20. Francisco Valdés E. Enfermedad Tromboembólica. [Online].; 2016 [cited 2022 febrero 25]. Disponible en: <https://institutovascular.cl/ivs/wp-content/uploads/2016/12/Capi%CC%81tulo-33.-Enfermedad-tromboembo%CC%81lica-FINAL-2013-FV.pdf>
21. Jorge Sandoval B, Matías Florenzano V. Diagnóstico y Tratamiento Del Tromboembolismo Pulmonar. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015 mayo; 26(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000681>
22. Villar , Lecumberri. Tromboembolismo Venoso Y Pulmonar. [Online].; 2018. Disponible en: <file:///C:/Users/JENNY/Downloads/guia-actuacion-tev.pdf>
23. Castro JCU. Tromboembolismo pulmonar. *Revista médica de costa rica y Centro América*. 2016. (620) 701–706. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art52.pdf>.
24. Baselga MT, Fernández ML, Marín A, et al. Trombosis y COVID-19: revisión de alcance. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022;22(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513924/>
25. Villa Palacio , López Henao. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova* vol.18 no.spe35 Bogotá Dic. 2020 Epub 16 Ene 2021. 2021 enero; 18. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.4189>

26. Guerrero , López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Invest. clín. 2017 diciembre ; 56(4). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372943268010.pdf>
27. Falcón Rodríguez. Pruebas básicas en hematología. Can. Pediátrica. 2021 mayo - agosto; 45(2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7972011>
28. Gómez FAG. Fisiología de la hemostasia. Medigraphic; 2017 Julio-septiembre. 40 (2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
29. Ulloa B., Tapia M. y colaboradores. Fundamentos de Hematología. Quito: Edimec; 2017. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/13874/1/Fundamentos%20de%20hematolog%c3%ada.pdf>
30. Hall J., Guyton A. Compendio de Fisiología Médica. 13th.ed. Barcelona - España: ELSEIVER; 2016. Disponible en: <http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro125.pdf>
31. Morales Jurado K. Valoración de la Hemostasia y Coagulación por el laboratorio clínico. Rev. Científica. 2021 Diciembre; 2(2). Disponible en: <http://dicyt.uajms.edu.bo/revistas/index.php/investigacion-en-salud/article/view/544>
32. López Santiago N. Pruebas de coagulación. Acta pediatri. Méx. 2016 jul./ago.; 37(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-apm-37-04-00241.pdf>
33. González YZ. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2012; 28(2):141–150. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200005
34. Martinuzzo ME. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. Hematología. 2017; 21(56). Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/11-Vol%2021-extra.pdf>
35. Spinreact. Determinación cuantitativa del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT). [Online].; 2012 [cited 2022 Marzo 22. Available from:

- <https://spinreact.com.mx/public/instructivo/COAGULACION/1709201%20APTT%20.pdf>.
36. Santos García , Millán del Valle , Cruzado Vega , Ruiz Ferrús. Tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado sin coagulopatía subyacente en diálisis peritoneal. *Nefro.* 2019 marzo - abril ; 39(2). Disponible en: DOI: 10.1016/j.nefro.2018.07.006
 37. Chemicals L. Tiempo de Protrombina (PT). [Online]. [cited 2022 Marzo 22. Available from: [http://www.linear.es/ficheros/archivos/765_3510101PT\(35025\)cas.pdf](http://www.linear.es/ficheros/archivos/765_3510101PT(35025)cas.pdf).
 38. Pereira S. Manual de Procedimientos Hematología [Online].; 2017 [cited el 3 de junio de 2022]. Disponible en: http://www.saludpereira.gov.co/medios/Archivos/Manuales_2019/Manual_de_procedimientos_hematologia.pdf
 39. BioSystems. Tiempo De Trombina (TT). [Online].; 2016 [cited 2022 Marzo 22. Available from: <http://www.clinicord.com/wp-content/uploads/2016/04/Tiempo-trombina-TT.pdf>.
 40. Duboscq C, Ceresetto JM, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología.* 2018; 22(1). Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/112/80>
 41. López Salvio , Herrera Rodríguez , Guzmán Silahua , Nava Zavala H. Dímero D: papel en patología trombótica. 2018 enero - abril ; 13(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2018/rr181c.pdf>
 42. Boditech. Dímero D. [Online].; 2016 [cited 2022 Marzo 22. Available from: <https://desego.com/wp-content/uploads/2020/08/Dimero-D-2020.pdf>.
 43. Vargas Ruiz. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2016 Julio-Septiembre; 39(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas162g.pdf>
 44. Spinreact. Fibrinogen. [Online].; 2012 [cited 2022 Marzo 22. Available from: https://www.spinreact.com/files/Inserts/Coagulacio/BBCOIS03_FIB_2012.pdf.
 45. García-Frade Ruiz LF. Tratado de trombosis. México, D.F.: Editorial Alfil, S. A. de C. V.; 2015. Disponible en: <https://dokumen.pub/tratado-de-trombosis.html#BOOKSMEDICOS.ORG>

46. Domínguez ER, Zamora RG, Bello IZ. Guía de Laboratorio de hematología [Online]; 2020 [citado el 24 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.uv.mx/qfb/files/2020/09/Guia-de-Hematologia-Laboratorio.pdf>
47. Jaime J., Almaguer D. Hematología La sangre y sus enfermedades. 3th.ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2012. Disponible en: <https://www.untumbes.edu.pe/vcs/biblioteca/document/varioslibros/0838.%20Hematolog%C3%ADa%20-%20Jaime%20P%C3%A9rez%20ed.pdf>
48. Aragonés JH, de Julián EC. Hematología práctica: interpretación del hemograma y del estudio de coagulación. AEPA. 2018; P. 507-526. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf
49. Zaragoza. Manual de Laboratorio de Hematología [Online].; 2020 [citado el 3 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/4_MANUAL_LABORATORIO_HEMATOLOGIA_2020.pdf
50. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Características de la embolia pulmonar aguda en pacientes con neumonía asociada a COVID-19 de la ciudad de Wuhan. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 junio; 26:(1-8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620936772>
51. Demelo P, Cervilla E, Ordieres L, Parra A, Toledano M, Toledo N, et al. Incidencia de trombosis venosa profunda asintomática en pacientes con neumonía por COVID-19 y niveles elevados de dímero D. Thromb Res. 2020; 192:23–26. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30190-0/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30190-0/fulltext)
52. Benito N, Filella D, Mateo J, Fortuna AM, Gutiérrez J, Hernández N, et al. Trombosis o embolia pulmonar en una gran cohorte de pacientes hospitalizados con covid-19. Front Med. 2020; 7: 557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00557>
53. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. Lancet. 2020 febrero; 395(10223):497–506. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
54. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Utilidad diagnóstica de las determinaciones de datos de laboratorio clínico para pacientes con la enfermedad COVID-19 grave. J Med Virol. 2020 marzo; 92(7):791–796. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25770>

55. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA*. 2020 febrero; 323(11):1061–1069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
56. Whyte M, Kelly P, González E, Arya R, Roberts L. Embolia pulmonar en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Julio; 195:(95–99). Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30316-9/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30316-9/fulltext)
57. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Características longitudinales de las respuestas de linfocitos y perfiles de citoquinas en la sangre periférica de pacientes infectados con SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020 Febrero (55). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>
58. Klok F, Kruip M, Van N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos de UCI con COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Abril; 191:145–147. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30120-1/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30120-1/fulltext)
59. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neumonía grave por el nuevo coronavirus. *J Thromb Haemost*. 2020 Abril; 18(6):1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>
60. Wang J, Zhang H, Qiao R, Ge Q, Zhang S, Zhao Z, et al. Características tromboinflamatorias que predicen la mortalidad en pacientes con COVID-19: la puntuación FAD-85. *Revista de Investigación Médica Internacional*. 2020 Septiembre; 48(9): 1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520955037>
61. Li J, Wang H, Yin P, Li D, Wang D, Peng P, et al. Características clínicas y factores de riesgo de tromboembolismo venoso sintomático en pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio retrospectivo multicéntrico. *J Thromb Haemost*. 2021 Enero; 19(4):1038–1048. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15261>
62. Novelo J, Dávila J, García M, Vázquez R, Muñoz M. Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna SARS-CoV-2 durante el embarazo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022 febrero; 353: 1-5 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726222000180>
63. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. 2020 abril; 382(18):1708–1720. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

64. Rueda J, Sendín V, Joya M, Angelina M, Zamarro C, Rodríguez G, et al. Valor de dímero D plasmático corregido por marcadores inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2: Su valor pronóstico en el diagnóstico de tromboembolismo venoso. *Med Clin (Barc)*. 2022; 158(6):265–269. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-plasma-d-dimer-value-corrected-by-S0025775321002530?esCovid=Dr56DrLjUdaMjzAgze452SzSInMN&rfr=truhgiz&y=kEzTXsahn8atJufRpNPuIGh67s1>
65. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiología, características clínicas y gravedad de la enfermedad en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en un hospital infantil en la ciudad de Nueva York, Nueva York. *JAMA Pediatría*. 2020 junio; 175(8); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270880/>
66. Vrillon A, Hourregue C, Azuar J, Grosset L, Boutelier A. COVID-19 en adultos mayores: una serie de 76 pacientes de 85 años y más con COVID-19. *ProQuest*. 2020 octubre; Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2450705106/94D203D7C60F4F65PQ/23>
67. Hu W, Chen X, He B, Yuan S, Zhang X, Wu G, et al. Características clínicas de 16 pacientes con infección por COVID-19 fuera de Wuhan, China: un estudio retrospectivo de un solo centro. *Ann Transl Med*. 2020; 8(10):642. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/42685/html>
68. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Características clínicas de pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China: estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):766–773. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
69. Gómez C, Sun C, Tsai I, Chang Y, Lin M, Hung I, et al. Mortalidad y factores de riesgo asociados con la embolia pulmonar en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019: una revisión sistemática y un metanálisis. *Informe científico*. 2021; 11(1):16025. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95512-7>
70. Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Hallazgos clínicos en un grupo de pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 (SARS-Cov-2) fuera de Wuhan, China: serie de casos retrospectiva. *BMJ*. 2020 febrero; 368:606. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m606>

71. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo; *Lanceta* 2020 febrero; 395(10223); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/>
72. Monfardini L, Morassi M, Botti P, Stellini R, Bettari L, Pezzotti S, et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados con COVID-19 con riesgo moderado a alto según la puntuación de Wells: un informe de Lombardía, Italia. *Br J Radiol.* 2020; 93(1113):1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20200407>
73. Qutob D, Álvarez L, Barreda I, Nieto M, Pin M, Poveda J, et al. Alta incidencia de tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 a pesar de la trombopprofilaxis. *Heart Lung.* 2022 Mayo; 53:77–82. Disponible en: [https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563\(22\)00030-9/fulltext](https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563(22)00030-9/fulltext)
74. Castillo M, Jerjes C, Castro A, Paredes J, Vázquez E, Ramos R, et al. Diferencias entre pacientes con tromboembolismo venoso supervivientes y no supervivientes de COVID-19: una revisión sistemática. *Thrombosis J.* 2021; 19(1):101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-021-00346-y>
75. Ontiveros N, Becerril A, Llausas A, González M, Paredes J, Martínez M, et al. Tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19 atendidos en un solo centro académico en México: Estudio de serie de casos. *Vasc Endovascular Surg.* 2022; 56(2):144–150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/15385744211051495>
76. Jenner W, Kanji R, Mirsadraee S, Gue Y, Price S, Prasad S, et al. Complicaciones trombóticas en 2928 pacientes con COVID-19 tratados en cuidados intensivos: una revisión sistemática. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 febrero; 51(3):595–607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02394-7>
77. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Los parámetros de coagulación anormales se asocian con un mal pronóstico en pacientes con nueva neumonía por coronavirus. *J Thromb Haemost.* 2020 febrero; 18(4):844–847. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>
78. Rojas M, Pérez G, Delgado V, González A, Artamendi I, Urdiales N, et al. Coagulopatía por COVID-19: un análisis en profundidad del sistema de coagulación. *Eur J Haematol.* 2020 agosto; 105 (6):741–750. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13501>

79. Sun D, Li H, Lu XX. et al. Características clínicas de pacientes pediátricos graves con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan: estudio observacional de un solo centro. *World J Pediatr* 2020 marzo; 16; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
80. Gibson C, Alqunaibit D, Smith K, Bronstein M, Eachempati S, Kelly A, et al. Valor probatorio del ensayo de dímero D para el diagnóstico de trombosis venosa profunda en el síndrome de la enfermedad por coronavirus 2019. *Critical Care Medicine*. 2020 diciembre; 48(12): 1322–1326. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000000000004614>
81. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. Coagulopatía por COVID19 en pacientes caucásicos. *Br J Haematol*. 2020 mayo; 189(6); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264579/>
82. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, Tian Y, Sin NN. Evaluación del desprendimiento de ARN del SARS-CoV-2 en muestras clínicas y características clínicas de 10 pacientes con COVID-19 en Macao. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10). Disponible en: <https://www.ijbs.com/v16p1698.htm>
83. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Predictores de laboratorio de muerte por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en el área de Valcamonica, Italia. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Abril; 58(7):1100–1105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0459>
84. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6):1089–1098. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
85. Van N, Scheeren T, Meijer K, Van P. Tromboelastometría rotacional para evaluar la hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 196:379–381. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30504-1/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30504-1/fulltext)
86. Wright F, Vogler T, Moore E, Moore H, Wohlauser M, Urban S, et al. Correlación del cierre de la fibrinólisis con eventos tromboembólicos en la infección grave por COVID-19. *J Am Coll Surg*. 2020; 231(2):193-203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
87. Kruse J, Magomedov A, Kurreck A, Münch F, Koerner R, Kamhieh J, et al. Las complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 en estado crítico se

- asocian con fibrinólisis alterada. *Crit Care*. 2020; 24(1):676. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03401-8>
88. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Incidencia extremadamente alta de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores en 48 pacientes con COVID-19 grave en Wuhan. *Circulation*. 2020 Julio; 142(2):181–183. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
89. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. La elevación prolongada de los niveles de dímero D en pacientes convalecientes de COVID-19 es independiente de la respuesta de fase aguda. *J Thromb Haemost*. 2021 marzo; 19(4); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013297/#jth15267-bib-0012>
90. Bowles L , Platton , Yartey , Dave , Lee , Hart P, et al. Anticoagulante lúpico y pruebas anormales de coagulación en pacientes con Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 julio; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2013656>
91. Werfen. HemosIL Reagents [Online].; 2022 [cited el 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://werfen.com/es/es/hemosil-reagents>
92. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L. Complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico en Milán, Italia. *Thrombosis Research*. 2020 abril; 9(14); Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.thromres.2020.04.024>
93. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Eventos tromboembólicos y aparente resistencia a la heparina en pacientes infectados con SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020 Abril; 42(1):19–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13230>
94. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. Alta incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 grave anticoagulados. *J Thromb Haemost*. 2020 Abril; 18(7):1743–1746. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>
95. Larsen K, Coolen N, Masse L, Angelino A, Allyn J, Bruneau L, et al. Detección de embolia pulmonar en viajeros que regresan con neumonía hipoxémica por COVID-19 en Isla Reunión. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103(2):844–846. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/2/article-p844.xml>

96. Moll M, Zon R, Sylvester K, Chen E, Cheng V, Connell N, et al. TEV en pacientes de UCI con COVID-19. *Chest*. 2020 Noviembre; 158(5):2130–2135. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31962-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31962-0/fulltext)
97. González J, Ansuategui M, Romero C, Coranges A, Gómez D, Ibarra G, et al. Mortalidad de los pacientes covid-19 con complicaciones trombóticas. *Med Clin (Barc)*. 2021; 156(3):112–117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.10.004>
98. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. Incidencia de TVP y factores de riesgo en pacientes críticos con COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 junio; 51(1):33–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>
99. Middeldorp S, Coppens , Thijs F, Foppen. Incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19. *jth*. 2020 agosto; 18(8); Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14888>
100. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. COVID-19 y tromboembolismo venoso en cuidados intensivos o sala médica. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(6):1108–1114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12907>
101. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder J, Rizzo S, Pfeferman M, et al. Registro de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas en pacientes con COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(18):2060–2072. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720365906>
102. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Complicaciones trombóticas de pacientes ingresados en cuidados intensivos con COVID-19 en un hospital universitario en el Reino Unido. *Thromb Res*. 2020 Abril; 191:76–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.028>
103. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Embolia pulmonar o trombosis en pacientes con ARDS COVID-19: un estudio retrospectivo monocéntrico francés. *Plos One*. 2020 agosto; 15(8):1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238413>
104. Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautz C, Collange O, et al. Embolia pulmonar aguda en pacientes con COVID-19 en angiografía por TC y relación con los niveles de dímero D. *Radiology*. 2020; 296(3):189–191. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201561>

ANEXOS

Anexo 1. Técnica cuantitativa para la determinación de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)



CE APTT

APTT
Ácido elálgico

Determinación cuantitativa del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

Los factores intrínsecos de la coagulación se activan en presencia de un complejo fosfolipídico y un activador soluble en plasma citratado; se mide el tiempo transcurrido después de la adición del cloruro cálcico (CaCl₂) hasta la formación del coágulo de fibrina^{3,4}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La medida del tiempo de APTT, es la determinación más común junto con la PT, sirve para determinar trastornos de la coagulación y es particularmente sensible a los defectos de la coagulación intrínseca (Factores VIII, IX, XI, XII).

Se usa normalmente para la monitorización de las terapias anticoagulantes con heparina^{1,2}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1 Activador	Ácido elálgico Tampón y conservantes.	
R 2 Iniciador	Cloruro cálcico (CaCl ₂)	0,02M
Opcional	CONTROL NORMAL	REF: 1709104
	CONTROL PATHOLOGIC	REF: 1709106

PREPARACION

Los reactivos están listos para su uso.
R1: Una vez abierto es estable 1 mes a 2-8°C.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. Después de un almacenamiento prolongado puede aparecer un sedimento amarillo.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada. No congelar el reactivo.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Resultados en el Control de calidad fuera de los rangos establecidos.
- Variaciones de color.

MATERIAL ADICIONAL

- Coagulómetro o cronómetro y baño a 37°C ± 0,5°C.
- Equipamiento habitual de laboratorio^(Nota 1).

MUESTRAS

Plasma obtenido por punción venosa diluido 1/10 en solución de citrato trisódico 3,8%.

Mezclar inmediatamente la sangre con el anticoagulante. Evitar la formación de espuma.

Centrifugar la muestra a 2500 x g 15 min y transferir el plasma.

Usar solo contenedores de vidrio siliconado o plástico.

Los plasmas turbios, ictericos, lipémicos o hemolizados pueden dar resultados erróneos.

La muestra es estable 2 horas a temperatura ambiente (15-25°C) o 28 días si se congela inmediatamente a -20°C.

PROCEDIMIENTO

El reactivo puede emplearse en técnica manual, mecánica, foto-óptica o con cualquier instrumento apto para detectar la formación del coágulo^(Nota 2). En caso de emplearse en el instrumento BIOBAS1000, seguir las instrucciones del instrumento.

TÉCNICA MANUAL

1. Calentar a 37°C los reactivos y la muestra.
2. Mezclar bien los reactivos sin agitarlos.
3. Pipetear en un tubo de ensayo limpio y seco:

Plasma citratado (µL)	100
R1 (µL)	100

4. Mezclar bien e incubar exactamente 5 min. a 37°C (tiempo de activación).

5. Pipetear:

R 2 (µL)	100
----------	-----

6. Mezclar

7. Poner en marcha el cronómetro o el controlador de tiempo del coagulómetro y medir el tiempo de formación del coágulo, a partir de la adición del R2 Iniciador.

CÁLCULOS

Los valores se pueden expresar en segundos o en tasa de APTT, dividiendo el resultado de la muestra (sec) por el tiempo de reacción del plasma Control (sec).

$$\text{Tasa de APTT} = \frac{\text{APTT del paciente en segundos}}{\text{APTT de plasma normal (pool \%) en segundos}}$$

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

CONTROL NORMAL REF: 1709104

CONTROL PATHOLOGIC REF: 1709106

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos o la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

Se ha realizado un estudio exhaustivo con 250 muestras de una población sana y como resultado se han establecido los valores de referencia siguientes:

APTT (segundos) 24 - 36 sec.

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Sensibilidad frente a la heparina:

Heparina conc. (unid/mL)	APTT (sec)
0,0	28,8
0,1	38,3
0,2	50,1
0,3	63,1
0,4	80,9
0,5	98,0

Sensibilidad frente a los factores de coagulación:

Se considera una adecuada sensibilidad un factor de actividad ≤ 30-40%.

Factor	% actividad	APTT (sec)	% Factor VIII	APTT (sec)
VIII	<1%	82,0	100%	32,5
VIII	20%	44,8	70%	34,0
IX	<1%	83,5	50%	36,9
IX	20%	40,9	40%	38,9
XI	<1%	134,2	30%	40,8
XI	20%	47,8	20%	44,4
XII	<1%	>200	10%	50,6
XII	20%	36,2	5%	56,1
Prekallikrein	<1%	69,5	1%	68,1
			<1%	83,6

Estos valores deben ser usados solo como referencia. Cada laboratorio debe establecer su propio índice de sensibilidad a los factores individuales.

INTERFERENCIAS

No usar como anticoagulante oxalato sódico, EDTA o heparina.

Anticonceptivos orales, estrógenos o embarazo pueden influir en los resultados.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en su determinación^{5,6}.

NOTAS

1. El material de laboratorio usado debe estar libre de restos de detergente.
2. Seguir minuciosamente las instrucciones del fabricante del instrumento. Los resultados obtenidos deben ser validados por el laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Buris A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
2. Arkin C et al. One stage PT and APTT. Approved Guideline vol 16 nº 3 NCCLS 96.
3. Brandt A et al. Laboratory Monitoring of Heparin. Effect of Reagents and Instruments in the APTT. Amer.J Clin. Path. 76:530,1981.
4. Wujastyk J., Triplett D.A. Selecting Instrumentation and Reagents for the Coagulation Laboratory. Pathologist 37:398 (1983).
5. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
6. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.

PRESENTACION

Ref: 1709201 Cont. R1: 5 x 4 mL
R2: 5 x 4 mL

Anexo 2. Inserto para la determinación de Tiempo de Protrombina.



LINEAR Chemicals, S.L.

PT-HS CE

PRESENTACION			
REF	3510101	PT-HS	10 x 5 mL
Sólo para uso diagnóstico <i>in vitro</i>			

PT-HS
Tiempo de Protrombina (PT)
PT con calcio
Reactivo de Alta Sensibilidad

FUNDAMENTO

La capacidad sanguínea de formar un coágulo de fibrina a través de la vía hemostática extrínseca requiere tromboplastina, calcio y factores I, II, V, VII y X^{1,2}. El reactivo de Linear PT-HS es una fuente de tromboplastina y calcio que activa específicamente el factor VII y la vía extrínseca de la coagulación.

Los factores de la vía intrínseca de la coagulación no están involucrados³, de tal modo que las deficiencias en los factores de esta vía (VIII, IX y XII) no son detectados por la prueba de PT.

COMPOSICION DE LOS REACTIVOS

PT-HS Tromboplastina liofilizada de cerebro de conejo y CaCl₂, Sodio azida 0,05%. Índice Internacional de Sensibilidad (ISI): 1,07 – 1,39.

DIL PT Diluyente.

Optativo. Plasma Control Level 1 Ref. 3520101
Plasma Control Level 2 Ref. 3520201

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Conservar a 2-8°C. Los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Una vez reconstituido, es estable 8 horas a 37°C o 5 días cuando se conserva en el vial original a 2-8°C. No congelar.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

1. Reconstituir el vial de **PT-HS** con un vial de **PT Diluyente**.
2. Tapar el vial y mezclar suavemente hasta disolver su contenido. Evitar la formación de espuma. Mantener 30 min. a temperatura ambiente, antes de su uso.

MUESTRAS

El plasma para el ensayo debe prepararse a partir de sangre total citrada, **sin** heparina, EDTA ni oxalato.

1. Extracción

- Extraer la sangre con **jeringa** de plástico o de vidrio silicónado.
- Transferir de inmediato 9,0 mL de sangre a un tubo conteniendo 1,0 mL de citrato sódico al 3,2% ó 3,8%, ó
- Recoger la sangre en un **tubo de vacío** conteniendo citrato sódico al 3,2% ó 3,8%.

Respetar la proporción de 9 partes de sangre y 1 parte de citrato. Variaciones en esta razón pueden afectar el resultado de las pruebas. No deben usarse conectores o catéteres heparinizados. Se recomienda que las pruebas de coagulación se realicen con muestras procedentes de la segunda o tercera extracción.

2. Preparación del Plasma

- Mezclar bien por inversión y centrifugar 15 minutos a 2.500 x g, lo antes posible tras la extracción.
- Transferir el plasma a un tubo plástico, a menos que las muestras vayan a ser analizadas inmediatamente. Plasmas hemolizados, que contengan glóbulos rojos, o con más de 10,000 plaquetas por milímetro cúbico, no deben usarse en pruebas de coagulación.

3. Conservación del Plasma

Las muestras pueden almacenarse a 18-26°C un máximo de 2 horas; a 2-8°C hasta 4 horas; a -20°C un máximo de 2 meses; o a -70°C hasta 6 meses.

El plasma puede centrifugarse nuevamente, antes de ser congelado, para asegurar que todas las células han sido extraídas. Las muestras deben ser descongeladas rápidamente y analizadas de inmediato. Evitar el contacto de las muestras con material de vidrio. Las muestras no deben ser incubadas a 37°C más de 5 minutos para evitar la pérdida de actividad de los factores V y VII. La pérdida del factor V puede prolongar el tiempo de protrombina.

INTERFERENCIAS

- El tiempo de formación del coágulo puede incrementarse por diversas sustancias, tales como el EDTA, corticosteroides, contraceptivos orales, asparaginasa, clofibrato, eritromicina, tetraciclina, etanol, y los anticoagulantes heparina y cumadina.
- El tiempo de protrombina puede reducirse por la acción de antihistamínicos, butabarbital, fenobarbital, cafeína, vitamina K, y contraceptivos orales¹⁰.

EQUIPO ADICIONAL

- Coagulómetro o cronómetro y baño a 37°C ± 0,5°C.
- Equipamiento habitual de laboratorio

TECNICA

El reactivo puede emplearse en forma manual o con sistemas semiautomáticos de coagulación.

Es recomendable realizar la medición por duplicado.

1. Calentar el reactivo reconstituido a 37°C, como mínimo 10 minutos.
2. Pipetear **50 µL** de muestra o plasma control en una cubeta de ensayo.
3. Incubar la muestra a 37°C durante 2 minutos.
4. Rápidamente adicionar **100 µL** del reactivo PT precalentado.
5. Simultáneamente poner en marcha el cronómetro del instrumento y registrar el tiempo de coagulación en segundos.

Para técnicas semi-automáticas, seguir las instrucciones de uso de los instrumentos empleados.

CALCULOS

Calcular el tiempo de coagulación promedio de los duplicados de las muestras y controles. La diferencia entre duplicados debe ser inferior al 5%. Repetir la prueba si es superior.

El Tiempo de Protrombina puede ser expresado según lo indicado:

1. Segundos, tiempo de coagulación observado.
2. Tasa de PT:

$$\text{Tasa de PT (PR)} = \frac{\text{PT del paciente en segundos}}{\text{PT de plasma normal en segundos}}$$

QUALITY SYSTEM CERTIFIED
ISO 9001 ISO 13485



LINEAR CHEMICALS S.L. Joaquim Costa 18 2ª planta. 08390 Montgat, Barcelona, SPAIN
Telf. (+34) 934 694 990 Fax. (+34) 934 693 435. website www.linear.es

3. Actividad porcentual (%)

4. Tasa Internacional Normalizada (INR).

Recomendado para las pruebas realizadas con plasmas de pacientes bajo terapia con anticoagulantes.

El empleo de la INR es recomendado desde 1983 por el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología y por el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia. Su cálculo está basado en el Índice Internacional de Sensibilidad (ISI) de los reactivos de tromboplastina^{2,9}.

Los reactivos para la determinación del tiempo de protrombina reciben un valor de ISI de acuerdo a las características que presentan cuando son comparados con una Preparación de Referencia Internacional (IRP 67/40), a la cual se atribuye un valor ISI de 1.0. El valor ISI de cada lote de reactivo PT esta indicado en la etiqueta del vial.

El INR se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$INR = (TP \text{ Paciente} / TP \text{ Control})^{ISI}$$

ISI = Índice Internacional de Sensibilidad para el sistema (Reactivo + Instrumento). El valor es específico para cada lote.

TP Control = Promedio lote-específico del rango normal determinado por cada laboratorio para el Sistema Reactivo/Instrumento empleado. Se basa en el PT promedio más/menos 2-3 desviaciones estándar calculado en 20 ó más sujetos sanos.

VALORES DE REFERENCIA

Los resultados de las pruebas de TP varían de acuerdo con el método de detección del coágulo empleado y pueden variar de un laboratorio al otro. De un modo general, las pruebas de TP realizadas con plasmas normales proporcionan tiempos de coagulación entre 13 y 15 segundos en coagulómetros foto-ópticos, 11 y 15 segundos en coagulómetros mecánicos, y de 12 a 15 segundos si se emplea el método manual.

Sin embargo, cada laboratorio debe establecer su propio rango de valores normales, usando plasmas de individuos representativos de la población local.

Se deben recalcular los valores normales con cualquier cambio en los instrumentos, anticoagulantes, o en las técnicas empleadas para la recolección de sangre y con cada cambio de lote de los reactivos¹¹.

Los rangos terapéuticos para la monitorización de la terapia con anticoagulantes varía de un laboratorio al otro. Por ese motivo, es esencial que cada laboratorio establezca los respectivos rangos de TP para su población respectiva de pacientes.

Resultados anormales obtenidos con el plasma de un paciente que no está bajo tratamiento con anticoagulantes pueden ser indicativos de una deficiencia en los factores de la coagulación o de la presencia de un inhibidor. Estos resultados también pueden ser debidos a los efectos de algunas drogas y medicamentos¹². En estos casos, generalmente se requiere la realización de otras pruebas, tales como la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y/o el uso combinado de plasmas deficientes en determinados factores de la coagulación.

CONTROL DE CALIDAD

Para un control de calidad adecuado se incluirán en cada serie Plasmas Control valorados (Level 1 y Level 2) que se tratarán como muestras problema.

REF 3520101 PLASMA CONTROL LEVEL 1

REF 3520201 PLASMA CONTROL LEVEL 2

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

SIGNIFICADO CLINICO

Reactivo para la determinación *in vitro* del Tiempo de Protrombina (TP) y su aplicación en pruebas derivadas de esta técnica.

La determinación de PT es el método de elección para la monitorización de la terapia oral con anticoagulantes¹ así como una prueba fundamental para el screening de deficiencias adquiridas o hereditarias de la coagulación sanguínea.

En el curso de la terapia con anticoagulantes, la actividad de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, Proteína C y Proteína S) se encuentra reducida y el tiempo de protrombina (TP) aumenta.

Esta prueba es aplicada para la determinación cuantitativa de los factores que hacen parte de las vías extrínseca (VII) y común (II, V y X) de la coagulación^{2,3}.

CARACTERISTICAS ANALITICAS

- **Linealidad:** INR 0,8 – 5,0.

- **Rango de sensibilidad:** ISI 1,07 – 1,39.

- **Media del tiempo de PT:** 12,0 – 14,7 sec.

- **Sensibilidad analítica:** 3%

- **Trazabilidad:** Resultados referenciados a WHO (Standard Rabbit Plain Thromboplastin) y WHO (Thrombosis Center Leiden, and Univ. Ontario, Canada).

- **Comparación de métodos:** Los resultados obtenidos con este reactivo no muestran diferencias significativas al ser comparados con un reactivo de referencia. Los datos analíticos del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

REFERENCIAS

- Deykin, D. Anticoagulant therapy. In: Colman, R.W., Hirsh, J, Marder, V., Salzman, EW (Eds.); Hemostasis and Thrombosis, JB Lippincott, Philadelphia, p1000, (1982).
- Errichette AM, Holden A, Ansell J; Management of Oral Anticoagulant Therapy: experience with an Anticoagulation Clinic. Arch. Inter. Medicine 144; p1966 (1984).
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D., Poller L; Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness and Optimal Therapeutic Range, Chest 102 (suppl):312S, (1992).
- Miale JB; Laboratory Medicine-Hematology, 4th edition, CV Mosby, St Louis, (1972).
- Furie B, Furie BC; Molecular and Cellular Biology of Blood Coagulation, N Eng J Medicine 326:p800 (1992).
- Hougie C; The Biochemistry of Blood Coagulation; In Triplett DA, Laboratory Evaluation of Coagulation, American Society of Clinical Pathologists Press, Chicago, p2 (1982).
- WHO Expert Committee on Biological Standardization, 33 Report. Technical Report Series 687, WHO, Geneva (1983)
- Kirkwood T; Calibration of Reference Thromboplastins and Standardization of the Prothrombin Time Ratio, Thromb Haemostasis 49; p238 (1983).
- International Committee for Standardization in Haematology and International Committee on Thrombosis and Haemostasis. Amer J Clin Path 88; p779 (1985).
- Young DS, Thomas DW, Friedman RB, et al.; Effect of Drugs in Clinical Tests, Clin Chem 18; p1041 (1972).
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test, NCCLS Document H47-A (1996).
- Laposala M, Connor A, Hicks D, Phillips D: The Clinical Hemostasis handbook, Year Book Medical Publishers Inc. (1989).

C35101-2/0802
R1.cas



Anexo 3. Inserto para la determinación de Tiempo de Trombina.

<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">COD 61000</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">CONSERVAR A 2-8°C</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Reactivos para la determinación de TT Solo para uso in vitro en el laboratorio clínico</td> </tr> </table>	COD 61000	CONSERVAR A 2-8°C	Reactivos para la determinación de TT Solo para uso in vitro en el laboratorio clínico	 <p>THROMBIN TIME (TT)</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold;">CE</p> <p>TIEMPO DE TROMBINA (TT)</p>									
COD 61000													
CONSERVAR A 2-8°C													
Reactivos para la determinación de TT Solo para uso in vitro en el laboratorio clínico													
<p>FUNDAMENTO DEL MÉTODO</p> <p>La adición de trombina humana en muestras de plasma induce la formación del coágulo de fibrina¹. El método mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo.</p> <p>CONTENIDO Y COMPOSICIÓN</p> <p>A. Reactivo 4 x 3 mL. Trombina humana en medio tamponado de calcio y estabilizantes. Liofilizado.</p> <p>CONSERVACIÓN</p> <p>Conservar a 2-8°C.</p> <p>Los Reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, siempre que se conserven bien cerrados y se evita la contaminación durante su uso.</p> <p>REACTIVOS AUXILIARES</p> <p>Control de Coagulación I (BioSystems Cod. 61007), Control de Coagulación II (BioSystems Cod. 61008).</p> <p>PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS</p> <p>Reactivo A: Añadir la cantidad de agua destilada indicada en la etiqueta. Agitar con suavidad (Nota 1) y mantenerlo a 18-25°C durante 30 minutos. Estabilidad en el vial original una vez reconstruido: tres días a 22°C, cinco días a 15°C y siete días a 2-8°C. No congelar.</p> <p>EQUIPO ADICIONAL</p> <p>– Coagulómetro</p> <p>MUESTRAS</p> <p>Sangre venosa obtenida mediante venopunción². Mezclar nueve partes de sangre con una parte de citrato de sodio 0,129 mol/L. Mezclar suavemente la sangre y centrifugar a 1500 x g durante 15 minutos para obtener el plasma³.</p> <p>Las muestras no centrifugadas o las centrifugadas sin separar el plasma de los componentes celulares se pueden conservar hasta 4 horas a temperatura ambiente⁴. El plasma separado (sin células) se puede conservar hasta quince días a -20°C o hasta seis meses a -70°C. Descongelar los plasmas congelados a 37°C justo antes de ser utilizados⁵.</p> <p>PROCEDIMIENTO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atemporar el Reactivo A a temperatura ambiente. 2. Pipetear 100 µL de muestra (plasma de paciente o control) en el tubo de ensayo. 3. Incubar la muestra a 37°C durante 2 minutos. 4. Pipetear 100 µL de Reactivo A y simultáneamente poner el cronómetro en marcha. 5. Determinar el tiempo de coagulación. <p>Este procedimiento es válido para coagulómetros manuales o semiautomáticos. En el caso de hacer la determinación en un coagulómetro automático, consultar las instrucciones específicas en el manual de usuario.</p> <p>VALORES DE REFERENCIA</p> <p>– Menos de 30 segundos.</p> <p>Estos valores se dan únicamente a título orientativo. Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia.</p> <p>CONTROL DE CALIDAD</p> <p>Se recomienda el uso de Control de Coagulación I (BioSystems Cod. 61007) y el Control de Coagulación II (BioSystems Cod. 61008) para verificar la funcionalidad del procedimiento de medida.</p> <p>Cada laboratorio debe establecer su propio programa de Control de Calidad interno, así como procedimientos de corrección en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias aceptables.</p>	<p>CARACTERÍSTICAS METROLÓGICAS</p> <p>– Repetibilidad (intraerie):</p> <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Promedio TT (s)</th> <th>CV %</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">20,6</td> <td style="text-align: center;">2,53</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </tbody> </table> <p>– Reproducibilidad (intererie):</p> <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Promedio TT (s)</th> <th>CV %</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">20,9</td> <td style="text-align: center;">5,05</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </tbody> </table> <p>– Veracidad: Los resultados obtenidos con estos reactivos no muestran diferencias sistemáticas significativas al ser comparados con reactivos de referencia. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.</p> <p>– Interferencias: Algunos medicamentos y sustancias pueden interferir⁶.</p> <p>Estos datos han sido obtenidos utilizando un analizador. Los resultados pueden variar al cambiar de instrumento o realizar el procedimiento manualmente.</p> <p>CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS</p> <p>El TT (tiempo de trombina) es una prueba simple utilizada para determinar la formación de fibrina en el diagnóstico de trastornos de la coagulación y en el examen de la efectividad de la terapia fibrinolítica. El TT puede verse incrementado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> – anomalías del fibrinógeno: anomalías cualitativas (dofibrinogenemia) o cuantitativas (hipofibrinogenemia congénita y afibrinogenemia, hipofibrinogenemia adquirida como en la enfermedad hepática, coagulación diseminada intravascular, fibrinolisis). – la presencia de antitrombina, tanto terapéuticas (heparina, hirudina, argatroban) o anormales (proteínas de mieloma inhibitorias de la polimerización de los monómeros de fibrina). <p>El TT es normal en déficit de factor XIII (factor estabilizante de fibrina)⁷.</p> <p>NOTAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No agitar el vial (es preferible un movimiento de inversión) y evitar la formación de espuma. Puede ser necesario el uso de una barra de agitación. <p>BIBLIOGRAFÍA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. David Lillicrap; Nigel Kay; Michael Matris; Denise O'Shaughnessy (2009). Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley-Blackwell. p. 53 2. CLSI. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, Approved Standard-Sixth Edition. CLSI document H3-A6. 3. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays, Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-AA. 4. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AAC Press, 2000. 5. Caen J, Lantier MJ, Samama M. L'hemostasie. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique. Paris: L'Expansion scientifique, 268-269, 348-351, 1975. 	Promedio TT (s)	CV %	n	20,6	2,53	10	Promedio TT (s)	CV %	n	20,9	5,05	10
Promedio TT (s)	CV %	n											
20,6	2,53	10											
Promedio TT (s)	CV %	n											
20,9	5,05	10											

Anexo 4. Técnica cuantitativa para la determinación de Dímero D

Documento No.: INS-DD-EN (Rev 10)
Fecha de revisión: 6 de diciembre de 2016



ichroma™ Dímero D

USO PREVISTO

ichroma™ Dímero D es un inmunoensayo de fluorescencia (FIA) para la determinación cuantitativa de dímero d en sangre completa / plasma humano. Es útil como ayuda en el manejo y monitoreo de la evaluación post terapéutica de pacientes con enfermedad tromboembólica.

Sólo para uso diagnóstico in vitro.

INTRODUCCIÓN

El Dímero D, un producto de degradación de la fibrina reticulada que se forma durante la activación del sistema de coagulación, se usa comúnmente para excluir la enfermedad tromboembólica en pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). [1] La TVP y la EP son relativamente comunes y pueden causar eventos embólicos repentinos y fatales en las arterias pulmonares y otras regiones. [2-3]

La medición del nivel de D-Dímero en plasma se ha utilizado como estrategia de detección para TVP subclínica. Una revisión sistemática informó que un rango normal de un nivel de dímero D altamente sensible descartó con precisión la TVP en pacientes clasificados con una probabilidad clínica baja o moderada de TVP. La TVP es un factor de alto riesgo para el accidente cerebrovascular debido a la edad avanzada, la hemiplejía y los trastornos de la coagulación, y la TVP puede causar un accidente cerebrovascular embólico paradójico a través de una derivación a la derecha. Por lo tanto, es importante controlar el nivel de Dímero D, la incidencia y las características de la TVP en pacientes con accidente cerebrovascular agudo. [4-7] El nivel de Dímero D en plasma ha demostrado ser útil para la detección de TVP en pacientes con accidente cerebrovascular crónico que se encuentran en rehabilitación. [8-10] Organizaciones científicas nacionales e

internacionales han sugerido el uso de estos marcadores al implementar nuevas estrategias de diagnóstico en pacientes con síndrome coronario. Dado que Dímero D es bien conocido por ser un importante indicador pronóstico de enfermedades del corazón, su papel más definitivo es monitorear el estado clínico posterior al tratamiento y la evaluación terapéutica posterior de los pacientes.

PRINCIPIO

La prueba utiliza un método de inmunodetección sándwich; el anticuerpo detector en el tampón se une al antígeno en la muestra, formando complejos antígeno-anticuerpo, y migra a la matriz de nitrocelulosa para ser capturado por el otro anticuerpo inmovilizado en la tira de prueba.

Cuanto más antígeno en la muestra forma más complejo antígeno-anticuerpo y conduce a una mayor intensidad de señal de fluorescencia en el anticuerpo detector, que es procesado por el instrumento para las pruebas de ichroma™ para mostrar la concentración de Dímero D en la muestra.

COMPONENTES

ichroma™ Dímero D consta en 'Cartuchos', 'Tubos de tampón de detección' y un 'chip de identificación'.

- El cartucho contiene una tira reactiva, la membrana que tiene un Dímero D antihumano monoclonal de ratón en la línea de prueba, mientras que la estreptavidina está en la línea de control.
- Cada cartucho está sellado individualmente en una bolsa de papel de aluminio que contiene un desecante. Se empaquetan 25 cartuchos sellados en una caja que también contiene un chip de identificación.
- El tampón de detección contiene conjugado monoclonal de ratón

양식 -GE02-15 (Rdo .03) 1 / 3

anti-Dímero-fluorescencia humano, conjugado biotina-BSA-fluorescencia, albúmina de suero bovino (BSA) como estabilizador y azida de sodio en solución salina tamponada con fosfato (PBS) como conservante.

- El tampón de detección se distribuye previamente en un tubo separado. 25 tubos de tampón de detección se empaquetan en una caja y se empaquetan en una caja de espuma de poliestireno con bolsa de hielo para el envío.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Sólo para uso diagnóstico in vitro.
- Siga cuidadosamente las instrucciones y procedimientos descritos en esta 'Instrucción de uso'.
- Use solo muestras frescas y evite la luz solar directa.
- Los números de lote de todos los componentes de prueba (cartucho, chip de identificación y búfer de detección) deben coincidir entre sí.
- No intercambie los componentes de la prueba entre diferentes lotes ni use los componentes de la prueba después de la fecha de vencimiento, ya que cualquiera de los dos puede generar resultados erróneos.
- No reutilizar Se debe usar un tubo de tampón de detección para procesar solo una muestra. Entonces debería un cartucho. Después de un solo uso, se deben desechar tanto el tubo de protección como el cartucho de detección.
- El cartucho debe permanecer sellado en su bolsa original antes de su uso. No utilice el cartucho si está dañado o si ya está abierto.
- No guarde la muestra en un congelador, ya que podría afectar el valor de prueba del Dímero D. La muestra con hemolítica severa e hiperlipidemia no se puede usar y se debe recolectar.
- Justo antes de usar, deje que el cartucho, el tampón de detección y la muestra estén a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- ichroma™ Dímero D** así como el Instrumento para pruebas ichroma™ debe usarse lejos de vibraciones y / o campos magnéticos. Durante el uso normal, se puede observar que el instrumento para pruebas ichroma™ puede producir vibraciones menores.
- Los tubos de amortiguación de detección usados, las puntas de

pipeta y los cartuchos deben manipularse con cuidado y desecharse mediante un método apropiado de acuerdo con las regulaciones locales relevantes.

- Una exposición a grandes cantidades de azida sódica puede causar ciertos problemas de salud como convulsiones, presión arterial baja y frecuencia cardíaca, pérdida del conocimiento, lesión pulmonar e insuficiencia respiratoria.
- ichroma™ Dímero D** proporcionará resultados precisos y confiables sujetos a las siguientes condiciones.
 - El uso de ichroma™ Dímero D debe usarse solo junto con el instrumento para las pruebas de ichroma™.
 - Se debe evitar cualquier anticoagulante que no sea citrato de sodio.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- El cartucho es estable durante 20 meses (mientras está sellado en una bolsa de papel de aluminio) si se almacena a 4 - 30 ° C.
- El tampón de detección dispensado en un tubo es estable durante 20 meses si se almacena a 2 - 8 ° C.
- Después de abrir la bolsa del cartucho, la prueba debe realizarse de inmediato.

LIMITACIÓN DEL SISTEMA DE PRUEBA

- La prueba puede producir resultados falsos positivos debido a las reacciones cruzadas y / o la adhesión no específica de ciertos componentes de la muestra a los anticuerpos de captura / detector.
- La prueba puede arrojar resultados falsos negativos. La falta de respuesta del antígeno a los anticuerpos es más común cuando

el epitopo está enmascarado por algunos componentes desconocidos, para no ser detectado o capturado por los anticuerpos. La inestabilidad o degradación del antígeno con el tiempo y / o la temperatura puede causar el falso negativo ya que hace que el antígeno sea irreconocible por los anticuerpos.

- Otros factores pueden interferir con la prueba y causar resultados erróneos, como errores técnicos / de procedimiento, degradación de los componentes / reactivos de la prueba o presencia de sustancias interferentes en las muestras de prueba.
- Cualquier diagnóstico clínico basado en el resultado de la prueba debe estar respaldado por un juicio exhaustivo del médico en cuestión, incluidos los síntomas clínicos y otros resultados relevantes de la prueba.

MATERIALES SUMINISTRADOS

REF CFPC-25

Componentes de ichroma™ Dímero D

- Caja del cartucho:
 - Cartuchos 25
 - Chip de identificación 1
 - Instrucciones de uso 1
- Caja que contiene tubos de tampón de detección
 - Tubos tampón de detección 25

MATERIALES REQUERIDOS PERO SUMINISTRADOS BAJO DEMANDA

Los siguientes artículos se pueden comprar por separado de ichroma™ Dímero D.

Póngase en contacto con nuestra división de ventas para obtener más información.

- Instrumento para pruebas de ichroma™
 - Lector ichroma™ REF FR203
 - ichroma™ II REF FPRR021
- ichroma™ D REF 13303
- Impresora ichroma™ REF FPRR007
- Boditech Dímero D Controlar REF CFPO-101

RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

El tipo de muestra es sangre entera / plasma humano.

- Pruebe la muestra dentro de las 24 horas posteriores a la recolección.
- El plasma debe separarse del coágulo mediante centrifugación dentro de las 3 horas posteriores a la recolección de sangre completa.
- No guarde la muestra en un congelador, ya que podría afectar el valor de prueba del Dímero D.

CONFIGURACIÓN DE PRUEBA

- Verifique el contenido de ichroma™ Dímero D: cartucho sellado, tubos de tampón de detección y chip de identificación.
- Asegúrese de que el número de lote del cartucho coincida con el del chip de identificación y el búfer de detección.
- Mantenga el cartucho sellado (si está almacenado en el refrigerador) y el tubo del tampón de detección a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos justo antes de la prueba. Coloque el cartucho sobre una superficie limpia, libre de polvo y plana.
- Encienda el instrumento para pruebas de ichroma™.
- Inserte el chip ID en el puerto del chip ID del instrumento para las pruebas de ichroma™.
- Presione el botón 'Seleccionar' en el Instrumento para pruebas de ichroma™.
(Consulte el "Manual de operación del instrumento para pruebas

ichroma™ para obtener información completa e instrucciones de funcionamiento).

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

- 1) Transferir 10 µL de muestra (Sangre entera humana / plasma / control) utilizando una pipeta de transferencia a un tubo que contiene el tampón de detección.
- 2) Cierre la tapa del tubo de tampón de detección y mezcle bien la muestra agitándola unas 10 veces. (La mezcla de muestra debe usarse de inmediato).
- 3) Pipetee 75 µL de una mezcla de muestra y dispense en el pozo de muestra en el cartucho.
- 4) Deje el cartucho cargado con la muestra a temperatura ambiente durante 12 minutos.
⚠ Escanee el cartucho cargado con la muestra inmediatamente cuando termine el tiempo de incubación. Si no, causará resultados de prueba inexactos.
- 5) Para escanear el cartucho cargado con la muestra, insértelo en el soporte del cartucho del instrumento para ichroma™ pruebas. Asegure la orientación adecuada del cartucho antes de empujarlo completamente dentro del soporte del cartucho. Se ha marcado una flecha en el cartucho especialmente para este propósito.
- 6) Presione el botón 'Seleccionar' en el Instrumento para ichroma™ pruebas para comenzar el proceso de escaneo.
- 7) Instrumento para ichroma™ pruebas comenzará a escanear el cartucho cargado con la muestra inmediatamente.
- 8) Lea el resultado de la prueba en la pantalla de visualización del Instrumento para ichroma™ pruebas.

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE LA PRUEBA

- El Instrumento para pruebas ichroma™ calcula el resultado de la prueba automáticamente y muestra la concentración de dímero D de la muestra de prueba en términos de ng / ml (FEU, unidades equivalentes de fibrinógeno).
- El punto de corte (valor de referencia): 500 ng / ml.
- Rango de trabajo: 50-10,000 ng / mL.

CONTROL DE CALIDAD

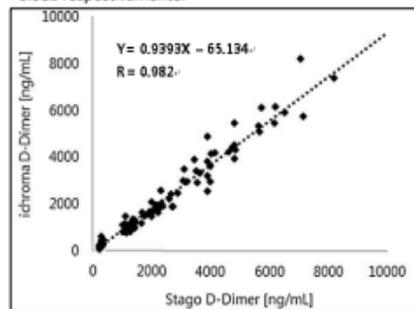
- Las pruebas de control de calidad son parte de la buena práctica de prueba para confirmar los resultados esperados y la validez del ensayo y deben realizarse a intervalos regulares.
- Las pruebas de control deben realizarse inmediatamente después de abrir un nuevo lote de prueba para garantizar que el rendimiento de la prueba no se altere.
- Las pruebas de control de calidad también se deben realizar siempre que haya alguna pregunta sobre la validez de los resultados de la prueba.
- Los materiales de control no se proporcionan con ichroma™ Dímero D. Para obtener más información sobre cómo obtener los materiales de control, comuníquese con la División de Ventas de Boditech Med Inc. para obtener ayuda.
(Consulte las instrucciones para el uso del material de control).

CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN

- **Especificidad:** Allí, en las muestras de prueba, hay biomoléculas como la hemoglobina, bilirrubina, albúmina, heparina, triglicéridos, cefotaxim, dopamina, katecolina, a-CGRP en una concentración más alta que sus niveles fisiológicos normales. Pero esto no interfiere con las mediciones de la prueba de ichroma™ Dímero D, ni ocurre ninguna reactividad cruzada significativa.
- **Precisión:** La precisión intraensayo fue calculada por un evaluador, que probó diferentes concentraciones de control estándar diez veces cada una con tres lotes diferentes de ichroma™ Dímero D. La precisión entre ensayos fue confirmada por 3 evaluadores diferentes con 3 lotes diferentes, probando tres veces cada concentración diferente.

Conc. (ng/mL)	Ensayo Intra			Ensayo Inter		
	Media	Dakota del Sur	CV (%)	Media	Dakota del Sur	CV (%)
100	100,37	3,36	3,35	101,73	5,29	5,21
1000	1003,35	39,22	3,91	1014,5	17,93	1,77
5000	4944,20	177,63	3,59	4999,00	119,21	2,39

- **Comparabilidad:** Concentraciones de dímero D de 110 plasma las muestras se cuantificaron independientemente con ichroma™ Dímero D y Stago STA®-Liatest® D-Di según los procedimientos de prueba prescritos. Se compararon los resultados de las pruebas y se investigó su compatibilidad con regresión lineal y coeficiente de correlación (R). La regresión lineal y el coeficiente de correlación entre las dos pruebas fueron $Y = 0.9393X - 65.134$ y $R = 0.982$ respectivamente.



Referencias

1. Rendimiento de dos ensayos cuantitativos de dímero D relativamente nuevos (dímero D innovador y dímero D AxSYM) para la exclusión de la trombosis venosa profunda JL Elf K. Strandberg b, PJ Svensson b JL Elf et al. / Thrombosis Research 124 (2009) 701–705
2. Rowbotham BJ, Carroll P, Whitaker AN, Bunce IH, Cobcroft RG, Elms MJ, et al. Medición de derivados de fibrina reticulada: uso en el diagnóstico de trombosis venosa. Thromb Haemost 1987; 57: 59–61.
3. PD Stein, RD del casco. Dímero D para la exclusión de trombosis venosa profunda aguda y embolia pulmonar: una revisión sistemática. Ann Intern Med 2004; 140 (8): 589–602. [4] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Valor de la evaluación de la probabilidad previa de trombosis venosa profunda en el manejo clínico. Lancet 1997; 350: 1795–8.
4. Comparación de un método inmuno-turbidométrico (STalla_R D-Di) con un dímero D establecido de enzima fluorescente ligada (VIDAS_R) para la exclusión de tromboembolismo venoso Recopilación de revistas _ 2007 Blackwell Publishing Ltd, Int. Jnl. Laboratorio. Doblado. 2008, 30, 200–204
5. Diferentes valores de corte de los métodos cuantitativos de dímero D para predecir el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso: un análisis post-hoc del estudio PROLONG haematologica | 2008; 93 (6) | 901
6. Características de rendimiento del ensayo de dímero D AxSYM Sonia L. La'ulu a, Camille M. Domínguez b, William L. Roberts c, SL La'ulu et al. / Clinica Chimica Acta 390 (2008) 148–151
7. Rendimientos analíticos del ensayo de dímero D para el analizador de inmunoensayo automatizado Immulite 2000 G. LIPPI *, GL SALVAGNO *, L. ROSSI *, M. MONTAGNANA *, M. FRANCHINI †, compilación de GC GUIDI Journal _ 2007 Blackwell Publishing Ltd, Int. Jnl. Laboratorio. Doblado. 2007, 29, 415–420
8. Exactitud diagnóstica de la prueba de dímero D Triage® para la exclusión del tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios Timothy Ghys, Wim Achtergael, Inge Verschraegen, Jochmans Thrombosis Research (2008) 121, 735–741

양식 -GE02-15 (Rdo .03) 3 / 3

9. Kyrle PA, Eichinger S. Trombosis venosa profunda. Lancet 2005; 365: 1163–74.
10. VIDAS # (174) Dímero D: ELISA cuantitativo rápido para medir el dímero D en plasma JEAN-LOUIS PITTET, I * PHILIPPE DE MOERLOOSE, 5 GuDo REBER, 5 CATHERINE DURAND, 1 CECILE VILLARD, 2 NADIA PIGA, 2 DOMINIQUE ROLLAND, 3 SERGE COMBY, 4 y GEORGES Dupuy1 Clinical Chemistry 42, No. 3, 1996.

Nota: Consulte la tabla a continuación para identificar varios símbolos.

	Sufficient for <n> tests
	Read instruction for use
	Use by Date
	Batch code
	Catalog number
	Caution
	Manufacturer
	Authorized representative of the European Community
	In vitro diagnostic medical device
	Temperature limit
	Do not reuse
	This product fulfills the requirements of the Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices

Para asistencia técnica; por favor contactar:

Servicios técnicos de Boditech Med Inc.

Tel: +82 33 243-1400

Email: ventas@boditech.co.kr

Boditech Med Incorporated
 43, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon,
 Chuncheon-si, Gang-won-do, 24398
 República de Corea
 Tel: + (82) -33-243-1400
 Fax: + (82) -33-243-9373
 www.boditech.co.kr

Obelis sa
 Bd. Général Wahis 53,
 1030 Bruselas, BÉLGICA
 Tel: + (32) -2-732-59-54
 Fax: + (32) -2-732-60-03
 Correo electrónico: mail@obelis.net



Anexo 5. Técnica cuantitativa para la determinación de Fibrinógeno



Nuevo Método
con Caolín



FIBRINOGEN

Fibrinógeno
Método de Clauss

Determinación cuantitativa de Fibrinógeno

IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

El Fibrinógeno, en presencia de un exceso de trombina, se transforma en Fibrina.

El tiempo de formación del coágulo es inversamente proporcional a la concentración de Fibrinógeno presente en la muestra de plasma.

La determinación de fibrinógeno por el tiempo de coagulación de trombina, está basada en el método descrito por Clauss¹. En presencia de altas concentraciones de trombina, el tiempo necesario para la formación del coágulo en el plasma diluido es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno.

SIGNIFICADO CLÍNICO

El Fibrinógeno (Factor I), proteína sintetizada en el hígado, es un componente de la sangre utilizado para formar el coágulo. Su determinación nos ayuda a evaluar las alteraciones en los mecanismos de coagulación.

La concentración de fibrinógeno se incrementa en inflamaciones agudas y embarazo; por el contrario se observan valores bajos en terapias trombolíticas, enfermedades hepáticas, disfibrinogenia congénita, DIC (Coagulación intravascular diseminada) y pancreatitis¹.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	Trombina bovina	≈ 100 u NIH/mL
R 2	Tampón Imidazol	
R 3	Solución Caolín	
Opcional	COAGULATION CAL	REF: 1709101
	CONTROL NORMAL	REF: 1709104
	CONTROL PATHOLOGIC	REF: 1709106

PREPARACIÓN

R1: Reconstituir (→) en 2,0 mL de agua destilada. Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido. Estabilidad: 7 días a 2-8°C o 1 mes a -20°C, si se congela inmediatamente y se conserva en el frasco original. No volver a congelar. Colocar en el analizador en la posición indicada.

R2: Agitar antes de usar y colocar en la posición indicada en el analizador.

R3: Agitar antes de usar, introducir agitador magnético en el frasco y colocar en la posición indicada en el analizador.

TRAZABILIDAD

El Calibrador de Coagulación es trazable para el Fibrinógeno al estándar de la OMS, 2º Estándar Internacional para Fibrinógeno, plasma (98/612).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C y se evita su contaminación.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Resultados en el Control de calidad fuera de los rangos establecidos.
- Variaciones de color.

MATERIAL ADICIONAL

- BIOBAS1000.
- Consumibles BIOBAS1000.
- Equipamiento habitual de laboratorio^(Nota 1).

MUESTRAS

Plasma obtenido por punción venosa diluido 1/10 en solución de citrato trisódico 3,8% (105 mmol/L).

Mezclar inmediatamente la sangre con el anticoagulante. Evitar la formación de espuma.

Centrifugar la muestra a 3000 x g 10 min y transferir el plasma.

Usar sólo contenedores de vidrio silicónado o plástico.

Los plasmas turbios, ictericos, lipémicos o hemolizados pueden dar resultados erróneos.

La muestra es estable 4 horas a temperatura ambiente (15-25°C) o 28 días si se congela inmediatamente a -20°C.

NOTAS

1. El material de laboratorio usado debe estar libre de restos de detergente.

2. Seguir minuciosamente las instrucciones del fabricante del instrumento, los resultados obtenidos deben ser validados por el laboratorio.

PROCEDIMIENTO

Seguir las instrucciones del analizador BIOBAS1000.

CALIBRACIÓN

Utilizar el calibrador COAGULATION CAL con Ref. 1709101. Introducir la concentración del calibrador multiplicando la concentración real x10 debido a la dilución que se lleva cabo en el analizador. La curva de calibración debe seguir los siguientes parámetros:

Dilución del Calibrador	1/4	1/5	1/6	1/7	1/8	1/9
Concentración (mg/dL)	0.25 x c	0.2 x c	0.16 x c	0.14 x c	0.12 x c	0.11 x c

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

CONTROL NORMAL REF: 1709104

CONTROL PATHOLOGIC REF: 1709106

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos o la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

200 - 400 mg/dL¹ (2.00 - 4.00 g/L)

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Precisión:

Media (U/L)	Interserie (n= 30)		
	144	294	488
CV (%)	5,9	3,4	2,9

Exactitud: Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales.

INTERFERENCIAS Y LIMITACIONES

Se han observado interferencias relevantes en muestras con productos de degradación del Fibrinógeno. Las reacciones inflamatorias agudas pueden aumentar el fibrinógeno circulante. La hemólisis puede causar activación de los factores de coagulación e interferir en la detección del punto final. Los niveles altos de paraproteína, y de fármacos que activan el sistema fibrinolítico pueden interferir en las determinaciones de fibrinógeno. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en su determinación^{2,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
2. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
3. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.

PRESENTACIÓN

Ref: 1709212	Cont.	R1: 4 x 2 mL
		R2: 4 x 4 mL
		R3: 1 x 3.5 mL

