



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Laboratorio
Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con
COVID-19

Autora: Erika Fabiola Saquina Jame

Tutora: Mgs. Aída Mercedes Balladares Saltos

Riobamba- Ecuador

2020

ACEPTACIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal del proyecto de investigación de título: **Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19**, presentado por Erika Fabiola Saquina Jame; dirigida por: Mgs. Aída Mercedes Balladares Saltos.

Una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito, en el cual se ha constado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH. Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino

Presidente del tribunal



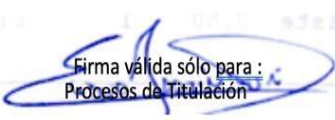
Firma
Digital

.....

Firma

Mgs. Eliana Martínez

Miembro del tribunal



Firma válida sólo para :
Procesos de Titulación

.....

Firma

Mgs. Iván Peñafiel

Miembro del tribunal



Firma
Digital

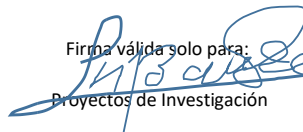
.....

Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, **Aída Mercedes Balladares Saltos**, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: **Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19**, propuesto por la **Srta. Erika Fabiola Saquinga Jame**, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

Riobamba, 16 de noviembre de 2020

Firma válida solo para:

Proyectos de Investigación

.....

Mgs. Aída Mercedes Balladares Saltos

Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

DERECHO DE AUTORÍA

El contenido del presente proyecto de investigación, corresponde exclusivamente a Erika Fabiola Saquina Jame con CI. 180500715-8, como responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en el presente trabajo de revisión bibliográfica y de la tutora Lic. Aída Mercedes Balladares Saltos. Mgs. Los textos constantes en el documento que provienen de otra fuente, se encuentran debidamente citados y referenciados. El patrimonio intelectual del mismo pertenece a la Universidad Nacional de Chimborazo.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación.



Erika Fabiola Saquina Jame

ESTUDIANTE

Correo electrónico: efsaquina.fslc@unach.edu.ec- saquinaeri4@gmail.com

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por la vida y salud que me brinda día a día a mí y a toda mi familia; y por haberme permitido ser parte de esta prestigiosa institución Universidad Nacional de Chimborazo, quien me abrió las puertas para estudiar la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico, a sus autoridades y docentes, quienes me brindaron su tiempo y paciencia para llenarme de conocimiento, valores y principios éticos, a más de los consejos llenos de sabiduría y experiencia para lograr mi anhelado objetivo.

A mi tutora Mgs. Aída Mercedes Balladares Saltos, quien fue mi apoyo y guía para el desarrollo de la presente investigación, aportando con sus conocimientos y tiempo para poder culminar con éxito.

Erika Fabiola Saquina Jame

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mis padres Graciela y Carlos quienes con su amor supieron guiarme y educarme, a mis hermanos Jaime y Wellington; a mis abuelitos Rosario y Segundo por ser el pilar fundamental en mi vida; haciendo de mí una mejor persona con principios, valores éticos y espirituales, brindándome así un ejemplo ante el vivir del día a día, para poder transmitir y servir como profesional a la sociedad.

Especialmente lo dedico a mi hija Andrea Valentina, que con su llegada se convirtió en fuente de mi inspiración y quien es y será el motor principal que me da fuerzas cuando más lo necesito, a toda mi familia por acompañarme y motivarme en los buenos y malos momentos.

Erika Fabiola Saquina Jame

ÍNDICE

ACEPTACIÓN DEL TRIBUNAL	I
CERTIFICADO DEL TUTOR	II
DERECHO DE AUTORÍA	III
RESUMEN	IX
ABSTRAC	X
Capítulo I. INTRODUCCIÓN	1
Coagulación sanguínea	3
Dímero D	4
Métodos de Laboratorio para el análisis de Dímero D	4
Tiempo de protrombina (TP)	5
Plaquetas	5
Coronavirus.....	6
Cepas de la familia de <i>Coronaviridae</i>	7
COVID-19	7
Progreso del virus COVID-19	8
Tormenta de citoquinas.....	9
Coagulación y COVID-19	10
Complicaciones infecciosas en pacientes críticos.....	11
Capítulo II. METODOLOGÍA.....	15
Capítulo III. DESARROLLO.....	19
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	35

Índice de Tablas

Tabla N° 1: Rango de edad y género de pacientes infectados por COVID-19.....	19
Tabla N° 2: Enfermedades predisponente para desarrollar una afección grave por COVID-19	21
Tabla N° 3: Valores de Dímero D en pacientes infectados por COVID-19	22
Tabla N° 4: Valores de TP en pacientes infectados por COVID-19.....	24
Tabla N° 5: Valores de plaquetas en pacientes infectados por COVID-19	25

Índice de Anexos

Anexo 1: Técnica semicuantitativa Minutex D-Dimer para la determinación de Dímero D.	35
Anexo 2: Técnica cuantitativa (Inmunoensayo) para la determinación de Dímero D.	37
Anexo 3: Técnica cuantitativa (Inmunoturbidimétrico) para la determinación de Dímero D.	39
Anexo 4: Inserto para la determinación de Tiempo de Protrombina.....	41
Anexo 5: Guía de observación.	42

RESUMEN

El virus COVID-19 pertenece a la familia *Coronaviridae* de género beta, presenta signos y síntomas clínicos como la tos seca, fatiga, fiebre, disnea, etc., aunque también se han presentado casos asintomáticos. Ha logrado propagarse por todo el mundo por lo que la OMS decidió declararlo como pandemia, infectando a una gran cifra de personas en diferentes países y continentes, reportándose hasta el 16 de julio 5 502 fallecidos a nivel mundial por causa de la enfermedad, dato que se tomó de la página OMS. La cifra de contagio que ha producido el virus COVID-19 para la misma fecha es de 132 700 en América. El objetivo de la investigación es interpretar la relación los valores del Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19. Se realizó un estudio de tipo descriptivo, documental de 58 bibliografías para recopilar información entre libros, artículos científicos y portales Web. Según los artículos analizados el virus influye en los resultados hematológicos, entre ellos, alteraciones en los valores de biomarcadores como el Dímero D, TP y plaquetas, los datos encontrados eran especialmente de pacientes que tuvieron que ingresar al área de UCI por tener un mal pronóstico e incluso esta alteración se pudo determinar en pacientes que lamentablemente fallecieron. Desde los inicios de la pandemia el rango de edad que afectaba el virus se establecía a partir de los 50 años y personas que presentaban enfermedades predisponentes, eran consideradas de riesgo y podían desarrollar un mal pronóstico de la enfermedad.

Palabras claves: Biomarcadores, COVID-19, Parámetros de coagulación.

ABSTRAC

The COVID-19 virus belongs to the Coronaviridae family of the beta genus. It presents clinical signs and symptoms such as dry cough, fatigue, fever, dyspnea, although asymptomatic cases have also been presented. It has managed to spread throughout the world. For this reason, the WHO decided to declare it a pandemic, infecting a large number of people in different countries and continents, reporting up to July 16 5502 deaths worldwide due to the disease, data took from the WHO page. The number of contagions that the COVID-19 virus has produced for the same date is 132,700 in America. The research objective is to interpret the relationship between DDimer values, prothrombin time, and platelets in the evaluation of the patient with COVID-19. A descriptive, documentary study of 58 bibliographies was carried out to collect information between books, scientific articles, and Web portals. According to the articles analyzed, the virus influences the hematological results, including alterations in biomarkers' values such as Ddimer, PT, and platelets. The data found were especially from patients who had to enter the ICU area for having a poor prognosis. Even this alteration could be determined in patients who unfortunately died. Since the beginning of the pandemic, the age range affected by the virus was established from 50 years, and people who had predisposing diseases were considered at risk and could develop a poor prognosis of the disease.

Keywords: *Biomarkers, COVID-19, Coagulation parameters*

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lorena Solís V', written over a horizontal line.

Reviewed by: Solís, Lorena

LANGUAGE CENTER TEACHER

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

Con la aparición y propagación del nuevo coronavirus en la ciudad de Wuhan- China, el análisis realizado por parte del área de laboratorio clínico formó parte esencial para el diagnóstico definitivo y posteriormente el tratamiento para el paciente¹. El virus SARS-CoV-2 fue denominado COVID-19, el mismo que llevo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) declare este suceso como pandemia emergente en todo el mundo el 30 de enero del 2020, ya que se ha extendido a más de 100 países comenzando por China, España, Estados Unidos, Brasil, América Latina y entre otros, afectando en la salud de las poblaciones como también en su economía y en su diario vivir².

El virus COVID-19 pertenece a la familia *Coronaviridae* del género beta, es denominado de esta manera porque en su estructura presenta viriones, los cuales se comparan a una imagen solar que de superficie sobresalen proyecciones que es su característica principal. Son virus zoonóticos que se caracterizan por las afecciones que puede producir en los seres humanos, tales como síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y del síndrome respiratorio del Cercano Oriente (MERS)³. En diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, Hubei, nación de China se informó por primera vez algunos casos de neumonía que se desconocía su origen, para enero del 2020 los investigadores a cargo reportaron un nuevo coronavirus que llamaron SARS-CoV-2, también denominado COVID-19.

Este virus tiene la característica de producir la enfermedad con una sintomatología parecida a una enfermedad respiratoria que conlleva a una neumonía grave⁴. La afección del SARS-CoV-2 por coronavirus 2019 (COVID-19), trae consigo un amplio conjunto de signos y síntomas clínicos que abarcan como característica principal a la tos seca, fatiga, fiebre, disnea, mialgia y afectación pulmonar, aunque también se han presentado casos asintomáticos⁵. El virus COVID-19 ahora ya declarado como una pandemia emergente ha llegado a varios países del mundo como América, Europa, Asia entre otros. Infectando a personas de todas las edades y con enfermedades prevalentes como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, arteriales y otras afecciones que están asociadas con el sistema inmunitario.

La propagación del SARS-CoV-2 resulta por medio de partículas respiratorias y por ende el contacto con personas que se encuentran con la infección es un ente principal, las personas que son asintomáticas también son consideradas como fuente de transmisión del virus⁶. La situación del virus COVID-19 puede conllevar a una gravedad de la enfermedad, comprometiendo la respiración o también llamada dificultad respiratoria aguda (SDRA) que viene acompañada con una insuficiencia multiorgánica (MOF), seguida por coagulación intravascular que son afecciones principales que se presentan después que el virus coloniza el organismo⁷. El porcentaje de personas que fallece por síndromes relacionados se encuentra alrededor del 10% SARS, y para MERS o síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio está cerca del 40%, hay que tomar en cuenta que la pandemia originada por el COVID-19 ha logrado expandirse por todo el mundo y por lo cual las cifras de contagio y fallecidos se encuentran en aumento⁵.

Se determinaron biomarcadores que han sido utilizados como destreza para diagnosticar pacientes con evolución de la enfermedad de alto riesgo y para sobrellevar el cuadro de la infección, los que han sido utilizados como referencia se encuentran el Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas⁶. La enfermedad por COVID-19 está estrechamente relacionada con la variación de los parámetros de la coagulación establecidos, incluye las siguientes características como es el aumento significativo del nivel en plasma del dímero D, incremento del fibrinógeno, alargamiento del tiempo de protrombina (TP) y por ende los pacientes tienen predisposición a trombocitosis moderada⁸.

Algunos parámetros presentan alteraciones que están estrictamente relacionadas con el cuadro crítico de la enfermedad por COVID-19, respectivamente los aumentos de los niveles del Dímero D y la prolongación en el tiempo de (TP), se pueden observar particularmente en los pacientes que tuvieron que ingresar a las Unidades de Cuidados Críticos (UCI) e incluso en aquellos que fallecieron, según las investigaciones realizadas manifiestan un riesgo elevado en el progreso de complicaciones cardiovasculares, especialmente en la enfermedad tromboembólica venosa⁹.

América Latina presenta un alto nivel de vulnerabilidad a la pandemia por COVID-19, esto se debe a que gran parte de la población padece de problemas de agua potable, una infraestructura carente de saneamiento y un acceso condicionado al personal de salud apto y por ende un inadecuado manejo de la transmisión de la enfermedad. En Latinoamérica el primer caso de COVID-19 se presentó en Brasil, desde allí la propagación del virus ha logrado expandirse en muchas más regiones, presentándose Argentina en ser el primer país en notificar una víctima mortal por el nuevo virus COVID-19. En Sudamérica y todo el mundo, la curva de contagiados y fallecidos sigue creciendo¹⁰. En Ecuador se presentó la misma situación, el número de personas que presentaron esta afección y las víctimas mortales aumentaron en una cifra significativa, en la actualidad el número de víctimas han disminuido en un porcentaje, pero a pesar de ello aún no existen investigaciones publicadas respecto al Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19.

Coagulación sanguínea

La coagulación sanguínea es el proceso por el cual la sangre pasa de un estado líquido a sólido, impidiendo así que se origine un daño mayor en los vasos sanguíneos y que así se induzca a pérdidas hemáticas en gran cantidad¹¹. En el proceso de coagulación normal se presenta la función que desempeñan las plaquetas ante una lesión de un vaso sanguíneo, la formación del tapón plaquetario sigue su proceso hasta formar el coágulo de fibrina, que ayuda a fortificar una hemostasia más duradera¹².

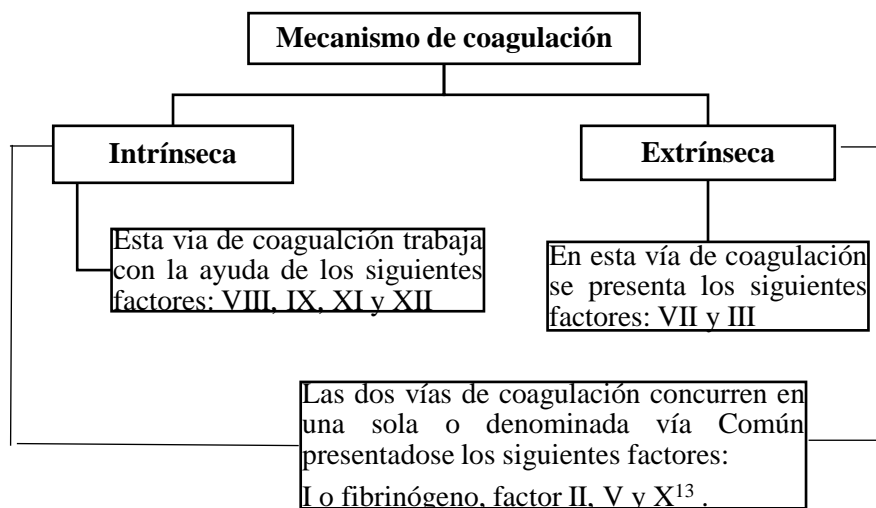


Figura 1. Mecanismos de coagulación.

Para la formación de la fibrina se debe dar un proceso de coagulación el cual involucra a diferentes vías que involucran diferentes factores, como se presentan en la Figura 1¹³. Además, uno de los elementos importantes de la sangre y que son fundamentales en el proceso de coagulación son las plaquetas, que se caracterizan por su tamaño pequeño en relación a otros elementos formes como los glóbulos blancos y glóbulos rojos, miden aproximadamente de 2 a 3 micras¹⁴.

Dímero D

El Dímero D es el producto final de la degradación de la fibrina que se da por medio de la plasmina y ayuda a que se dé la formación y producción de trombos, los valores que se obtienen en su medición hace referencia a la activación que se produce por parte de la fibrina al localizarse en la circulación de la sangre, cuando existe una alteración en sus valores se debe a diferentes causas como es la trombosis, la fibrinólisis, traumatismos, neoplasias, tromboembolismo venoso agudo, procesos de coagulación intravascular diseminada y coronarios¹⁵.

Métodos de Laboratorio para el análisis de Dímero D

En el laboratorio clínico existen varios métodos para el análisis de Dímero D entre ellas se encuentran las metodologías semicuantitativas y cuantitativas cada una de ellas presenta diferentes técnicas para realizar su determinación.

Técnica semicuantitativa: se caracteriza por ser un ensayo donde se da una aglutinación y expone anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos para Dímero D, es una técnica rápida y económica como es la Minutex D-Dimer **Anexo 1**, pero de baja sensibilidad lo que no es suficiente por lo cual es utilizada como marcador de la formación de fibrina y descartar algunas patologías, por esta característica no es recomendable su utilización.

Técnica cuantitativa: esta técnica es muy específica y sensible a diferencia de la anterior, existen dos técnicas que son muy óptimas la primera es la enzimoimmunoensayo **Anexo 2**, y la siguiente es la inmunoquimioluminiscencia, inmunturbidimetría o inmunofluorescencia **Anexo 3**, se caracterizan por ser técnicas automatizadas, que utilizan distintos anticuerpos monoclonales

para su análisis y por ende se obtienen resultados en diferentes unidades sus valores de referencia oscilan entre 0-100 ng/mL¹³.

Existen varios factores que pueden modificar los valores de Dímero D, entre ellos están el suero lipémico, icterico, hemolizado y los niveles elevados se presentan comúnmente en una fibrinólisis, embolia pulmonar, trombosis venosa, coagulación intravascular diseminada, entre las patologías más relevantes¹⁶.

Tiempo de protrombina (TP)

El tiempo de protombina es la medición del lapso que transcurre para que el plasma se coagule y se lo determina por un método estándar denominado Quick que valora la vía extrínseca y sus factores de coagulación como son protrombina, fibrinógeno, factor V, factor VII y factor X, su valor de referencia oscila entre 11,0-13,0 segundos¹⁷. Para su evaluación, la sangre no debe coagularse por lo cual debe encontrarse con el anticoagulante de citrato de sodio que impide que este proceso suceda, el plasma se enfrenta al factor III o factor tisular tromboplastina, la coagulación se produce por la acción de un factor natural o recombinante incluyendo en esta reacción Ca^{2+} , la manipulación de este conjunto da como respuesta la formación del coagulo de fibrina y por ende su medición. Un tiempo prolongado de TP puede darse por una actividad deficiente de algunos factores que interviene en la coagulación como los factores II, V, VII, X o del fibrinógeno¹⁸ **Anexo 4**.

Plaquetas

Las plaquetas o también conocidas como trombocitos, poseen características principales para su reconocimiento es que no poseen núcleo, se originan mediante un proceso denominado trombopoyesis en la medula ósea, desde la desintegración del citoplasma del megacariocito, su producción se encuentra mediada por la proteína llamada trombopoyetina, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa por lo que su periodo de vida oscila entre 8-12 días y su valor de referencia se encuentra entre 140 000-400 000/mm³¹⁹. 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, liberación granular y por último la agregación plaquetaria¹⁷.

El análisis de plaquetas para lo que refiere la hemostasia primaria se realiza un recuento de plaquetas es decir se realizara una observación al microscopio de un frotis de sangre periférica y para la medición del tiempo de sangrado en casos de trombocitopatías se debe realizar la técnica de agregometría plaquetaria, la cual inicia con una centrifugación para la obtención de un plasma rico en plaquetas, el mismo que será sometido al método de absorbencia agregando sustancias como la epinefrina, el factor activador de plaquetas, la ristocetina fibrinógeno, adenosín difosfato, entre otras para poder evaluar el porcentaje de agregación plaquetaria¹⁹.

Coronavirus

Los virus que producen el resfriado habitual en los seres humanos son muy particulares pues poseen ARN y son conocidos como coronavirus por que presentan un gran tamaño y una envoltura singular, estos virus ocasionan infecciones en la parte inferior del aparato respiratorio y también son causantes de algunas gastroenteritis en los recién nacidos. Los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que presentan, sus viriones son la característica principal ya que se parece a una imagen solar que de superficie sobresalen proyecciones cuando se observan a un microscopio electrónico²⁰.

La enfermedad producida por los coronavirus ha producido varias epidemias, como la que en el 2003 en la ciudad de Guangdong perteneciente a China por el SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) que logró expandirse por un total de 26 países, de la misma manera que el virus COVID-19. Por lo que abarca una similitud pues los pacientes con SARS-CoV-1 presentaban alteraciones y complicaciones en los valores de coagulación hasta producir episodios trombóticos. En el año del 2012 en Arabia Saudita de la misma manera se presentaron caso de neumonía que se desconocía su origen, al identificar el virus se trataba del causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)²¹. El SARS-CoV-1, MERS-CoV y COVID-19 presentan complicaciones en común tanto en los signos y síntomas, en los trastornos de coagulación y por ende la alteración de sus valores hematológicos.

Cepas de la familia de *Coronaviridae*

Las cepas que se han descrito en la familia de *Coronaviridae* son aquellas que producen el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio del Cercano Oriente (MERS)²². La morfología que presenta esta clase de virus hace posible que sean diferenciados, pues son características que han sido usadas por el virus como estrategias para la replicación de su ARN, secuenciación del nucleótido, y distribución del genoma²³.

Los géneros que se presentan en la familia *Coronaviridae* son seis como son el Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus, Bai nivirus y Torovirus, pero 3 de los géneros ya mencionados particularmente infectan únicamente solo a los seres humanos, ellos son Alphacoronavirus como es α 229E y NL63, Betacoronavirus como β OC43, HKU1 y Torovirus. Hay que recalcar que también están incluidas el SARS-CoV y MERS-CoV como otros géneros que ocasionan este tipo de afecciones²⁴.

COVID-19

La palabra COVID-19 proviene del término corona “co”, virus “vi”, enfermedad “d” y el número 19 que indica el año de su aparición²⁵, es un nuevo virus que se caracteriza por su alto riesgo de contagio, ya que si este logra colonizar el organismo puede resultar en un cuadro grave de la enfermedad, es transmisible por las partículas que logran ser inhaladas por las mucosas de la nariz, es decir pueden ingresar por el tracto respiratorio por lo cual el contacto con las personas infectadas es un riesgo de transmisión²⁶.

La propagación del nuevo coronavirus por el aparato respiratorio y varios órganos como los riñones, el sistema cardiovascular, el intestino delgado y el sistema nervioso central, es significativa pues contienen un alto grado de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Por lo que estos tejidos son más vulnerables para que se dé la entrada y unión del nuevo virus COVID-19 a las células del paciente infectado²⁷. Al inicio y durante la pandemia del COVID-19 se presentaron signos y síntomas que sobresalieron, después del periodo de incubación que varía entre 2 semanas, la mayoría de los pacientes presentan síntomas como son la fiebre que se

pudo identificar en el 99% de los pacientes, tos en un 50% y la dificultad respiratoria en un 33% que son los más relevantes²⁸.

Las personas que son más prevalentes al contagio por el virus COVID-19 son personas que presentan enfermedades preexistentes como puede ser la hipertensión subyacente, diabetes, obesidad y cáncer quienes por lo consiguiente tienen un mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos. La coagulopatía que se presenta durante la infección por coronavirus se asocia ahora con una alta mortalidad y se manifiesta con elevaciones elevadas del Dímero D²⁹. En pacientes con diagnósticos de cáncer precedentes, la infección por COVID-19 compartida y ausencia de oxígeno suficiente o denominada hipoxia los que ubica en un peligro aún mayor de desarrollar e incidir en eventos trombóticos³⁰.

Progreso del virus COVID-19

El 80% de las personas que han sido infectadas presentan síntomas que pueden progresar de leves a moderados, o incluso no pueden presentar síntomas, pero puede evolucionar a una enfermedad grave que inclusive pueden llegar a necesitar hospitalización. Las complicaciones que resaltan son el síndrome de dificultad respiratoria aguda o daño alveolar difuso y el síndrome respiratorio del Medio Oriente. Las causas que podrían afectar el pronóstico de los pacientes con COVID-19, se encuentran: la edad avanzada, sobrepeso, alteración en la medición de la presión arterial media, bilirrubina sérica, recuento de plaquetas; y el dímero D superior a 1 µg/ml, que puede conllevar incluso a la muerte³¹.

Se debe tomar en cuenta que el progreso del virus no se limita solo al aparato respiratorio, pues presenta inclinación por aquellos órganos que poseen la enzima ACE2, el virus COVID-19 al ingresar al organismo lo coloniza y se dispersa por el torrente sanguíneo, principalmente en los pulmones, el tracto gastrointestinal y el corazón, presumiblemente concentrados en los tejidos que expresan ACE2, el receptor del SARS-CoV-2³².

El virus al colonizar el organismo pasa por una fase de incubación y una fase temprana de la enfermedad. La fase de incubación toma de 1 a 14, para que aparezcan los síntomas los mismos

que después de varios estudios se han logrado clasificarlos el primero es el nivel ligero donde los síntomas del paciente son escasos y no se encuentran anomalías en las radiografías; posteriormente sigue el nivel moderado, aquí el paciente presenta síntomas comunes como es la tos y la fiebre parecidas a una neumonía; el nivel grave de la enfermedad presentara una porcentual insuficiencia respiratoria, medición alterada de la presión arterial y por ende la saturación de oxígeno; por último el nivel crítico mostrara una insuficiencia respiratoria marcada que incluso requerirá ventilación mecánica, existe difusión orgánica e ingreso al área de unidad de cuidados intensivos³³, se debe tener en cuenta que lo antes descrito puede variar según el paciente.

Tormenta de citoquinas

El SARS-CoV-2 o COVID-19 es un virus que se diferencia de los demás por presentar fisiopatología y características clínicas que son el resultado de la infección, los signos y síntomas se asemejan considerablemente a una neumonía que puede ser producida por cualquier tipo de virus, es allí donde actúan las citoquinas y juegan un papel muy importante, el virus al colonizar el organismo como respuesta inicial del sistema inmune se da una producción exagerada de citoquinas³⁴.

La respuesta que se da por parte del sistema inmune ante la presencia del virus es la tormenta de citoquinas que es la sobreproducción y liberación de interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, quimiocinas entre otros. Al producirse el proceso inflamatorio aparecen algunas interleucinas (IL-1 β , IL-8, IL-6), interferón γ (FN γ), factor de necrosis tumoral α (TNF α) como también factores antiinflamatorios como IL-1RA e IL-10 lo que se puede observar en un análisis de sangre periférica³⁵.

Esta alteración que se produce en la tormenta de citoquinas proinflamatorias incrementa el riesgo en ciertas patologías para que se produzca sucesos como la hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica e incluso la muerte; lo cual se puede dar cuando estas concentraciones perduran por mucho tiempo e inclusive pueden no desaparecer³⁶. Al darse la replicación sin medida del virus COVID-19 en el organismo puede incluso causar la muerte de células

epiteliales y endoteliales en grandes cantidades como también la fuga vascular, esto da como resultado la sobreproducción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias a lo que se relaciona un mal funcionamiento pulmonar de ACE2 precisamente en aquellos órganos que son ricos de esta enzima tales como cerebro, el corazón, el tracto gastrointestinal, el riñón y el hígado³⁷.

Coagulación y COVID-19

Las personas que sufren esta afección pueden presentar síntomas que van desde leves a moderados o incluso pueden no presentarlos, la evolución de la enfermedad se puede dar en algunos pacientes hasta desarrollar un síndrome respiratorio agudo (SDRA) y otras patologías como los fenómenos trombóticos en sangre periférica. Incluso se pueden observar proceso de coagulación que se debe al SDRA o sepsis que produce el virus³⁸.

Desde los inicios de la afección por el virus COVID-19 se reportaron anomalías en el proceso de coagulación lo cual se encuentra asociada con un mal pronóstico en la gravedad de la enfermedad de los pacientes, se han desarrollado estudios para establecer a los trastornos de la coagulación como un factor principal que se encuentra involucrado en la colonización del organismo y a la alta mortalidad por COVID-19³⁹. Al pasar el suceso de la enfermedad en el paciente el valor de las citoquinas cuando se realiza su medición resulta encontrarse por encima de su rango de referencia, lo que viene acompañada con el daño en la función de ciertos órganos principales del cuerpo humano a lo cual se relaciona los procesos trombóticos que al no ser tratados y controlados pueden resultar estados de hipercoagulabilidad o isquemia⁴⁰⁻⁴¹.

Se ha descrito biomarcadores como son: El Dímero D es un marcador del proceso de fibrinólisis y con su nivel alto se ha podido determinar que se encuentra asociado con la infección que produce el virus y el tromboembolismo venoso, se debe tomar en cuenta que es un parámetro inespecífico y que se deberá primero descartar cualquier otra patología. También se encuentra al tiempo de protombina (PT), utilizada para valorar el proceso de coagulación en especial la vía extrínseca, por su característica que determina el tiempo que pasa para que el plasma se coagule, se puede encontrar elevada cuando se presenta una coagulación intravascular

diseminada como también es un signo de una enfermedad hepática⁴² por ende se debe realizar un análisis adecuado para su diagnóstico.

Estudios realizados han demostrado que un porcentaje de los pacientes con COVID-19 desarrollan trombocitosis, coagulación intravascular diseminada lo que se ha establecido como relación con la concentración en sangre, la lesión endotelial vascular y el estado hipercoagulable de los pacientes que padecen COVID-19, existen factores que perjudican el estado del paciente estos son el reposo en cama, la obesidad y la edad avanzada, con estos estadios el riesgo de trombosis aumenta aún más⁴³. Estos pacientes presentan una reducción del flujo venoso debido al prolongado reposo en cama, los cambios protrombóticos y un daño endotelial a la unión del virus al receptor de la enzima de conversión de la ACE2³⁹.

En los pacientes con COVID-19 lo que comúnmente se observa es la alteración de los mecanismos de coagulación entre ellos se puede observar el incremento de la concentración de dímero D, una disminución relativamente moderada en el recuento de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina, aunque se debe tomar en cuenta que pueden variar⁴⁴. Existen otros factores de riesgo que son significativos y de alto riesgo para los pacientes con COVID-19 grave estos son la enfermedad cardiovascular, inmunodepresión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica⁴⁵.

Complicaciones infecciosas en pacientes críticos

Las complicaciones infecciosas en pacientes críticos han revelado la activación del sistema de coagulación múltiple y por ende las respuestas de defensa del huésped o paciente, que puede conllevar a una coagulopatía intravascular diseminada (CID)²¹⁻⁴⁶. Un elemento importante dentro de la hemostasia se encuentra la valoración de las plaquetas, las cuales están relacionadas con procesos infecciosos o patológicos. La disminución de plaquetas o trombocitopenia se puede encontrar por la disminución de su producción, así como mayor destrucción y mayor consumo de plaquetas⁴⁷.

El aumento de Dímero D y TP se encuentran asociados con la patología producida por el virus COVID-19, esto es más visible en los pacientes que han ingresado a la unidad de cuidados intensivos, en la lesión aguda del miocardio y también en la muerte intrahospitalaria. El recuento de plaquetas puede encontrarse disminuidas en muchas afecciones como la anemia, la coagulación intravascular diseminada e insuficiencia medular, su recuento se encuentra asociada con el COVID-19 cuando en los pacientes se ha producido una lesión aguda del miocardio⁴⁸.

En los estudios analizados las anomalías que se presentan en los valores de los parámetros de coagulación se dieron notablemente en especial de dímero D, TP y una disminución en las plaquetas, lo que se encuentran asociadas a los pacientes que tuvieron que ingresar al área de unidad de cuidados intensivos e incluso esta alteración se determinó en pacientes que fallecieron a causa de la propagación del virus dentro del organismo⁴⁹.

Por consiguiente, la infección por SARS-CoV-2 inicia cuando esta infecta a una persona, la propagación en el organismo es muy amplia. El virus al colonizar el organismo causa ciertas manifestaciones entre las principales esta la fiebre, fatiga, diarrea, disnea entre otros síntomas inespecíficos.

El proceso que pasa el virus COVID-19 en el torrente sanguíneo logra complicar varios órganos especialmente los pulmones, el tracto gastrointestinal e incluso el corazón, y comprometiendo tejidos que expresan ACE2 que es un receptor del SARS-CoV-2. Esta fase sucede alrededor del séptimo a catorceavo día después del inicio de los síntomas, cuando el virus inicia el segundo ataque al organismo, que es la causa primordial de un cuadro grave en el paciente presentando los síntomas característicos. Después de lo ocurrido se pueden observar las lesiones que se desarrollaron en los pulmones mediante tomografías computarizadas⁵⁰.

Una de las causas encontradas en pacientes con COVID-19 es la coagulopatía que al estar asociados originan altas tasas de complicaciones trombóticas, aumentan la morbilidad y la mortalidad, se indica de la misma manera que la edad y las enfermedades predisponentes es un factor importante, considerándose de alto riesgo para generar un cuadro grave de la enfermedad.

Estas alteraciones se relacionan ya que fueron encontradas en muchos pacientes con formas graves de esta enfermedad, su reconocimiento en una etapa temprana es primordial para reducir la tasa de mortalidad. Uno de los mejores indicadores es la medición de la respuesta macrofágica descontrolada que puede existir en estos pacientes, como también la activación patológica de la trombina, desarrollando varios cuadros donde se producen coágulos de sangre que interfieren con la circulación denominado episodio trombótico y puede producir desde una isquemia periférica, el tromboembolismo pulmonar, hasta la coagulación intravascular diseminada. Para la detección de estas patologías el parámetro analizado en el área de laboratorio es el Dímero D por encima de sus valores de referencia es indicativo por lo que es recomendable y apropiado realizar su medición y análisis en sospecha de estos cuadros⁵¹.

Como consecuencia de la infección por el virus SARS-CoV-2 responsable del COVID-19 ha afectado a varios países del mundo, los reportes sobre la enfermedad han dado lugar a evidencia en el crecimiento de cuadros tromboembólicos en los pacientes que han padecido esta afección. Las infecciones son una de las complicaciones de las enfermedades graves, que pueden estar relacionadas con la activación de la coagulación, caracterizada por el aumento de la generación de trombina y disminución de las defensas naturales o anticoagulantes que posee el organismo⁵¹.

El proceso de coagulación es uno de los más importantes del organismo en el fibrinógeno pasa a ser fibrina mediante la trombina enzima sustancial para el proceso, lo mismo que ocurre con el Dímero D es un producto de degradación de la proteína fibrina, por lo cual el sistema de coagulación y el sistema inmune están relacionadas pues dan respuesta a ciertas colonizaciones por microorganismos para que no se propague en el organismo. Los parámetros establecidos y recomendados para el análisis-diagnóstico de COVID-19 son: Dímero-D, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas.

Por las razones que se han descrito anteriormente se ha decidido realizar la presente investigación misma que permitirá determinar la relación de los valores de Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en los pacientes con COVID-19, lo cual ayudara a que los profesionales de la salud tomen en cuenta dichas características para los pacientes que se encuentran en UCI o no, además de analizar el estudio que se ha desarrollado en nuestro país

sobre el tema. Los resultados de esta investigación quedarán plasmados en documentos que servirán de fuente de consulta a los profesionales de salud.

Por consiguiente, esta investigación tiene como objetivo general interpretar la relación de dichos parámetros con la evolución del virus COVID-19 en los pacientes, para mejorar el diagnóstico y tratamiento pertinente de pacientes que padecen esta afección y por lo tanto evitar la mortalidad o secuelas graves que conlleva la evolución del virus COVID-19. La investigación de Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19, está estructurado de la siguiente manera:

El capítulo I estará conformado por la introducción, marco teórico sobre el tema de la investigación que incluyen los antecedentes del estudio, la fundamentación teórica y las definiciones conceptuales, lo cual permitirá comprender el porqué de la relación de dichos parámetros con el virus COVID-19, se encuentra planteado el problema en su contexto y origen; también se exponen las causas y consecuencias, su delimitación y evaluación; su objetivo e importancia sobre el Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19.

En el capítulo II, se encuentra establecido la metodología utilizada para el desarrollo de la investigación bibliográfica, detallando el estudio de la sistemática utilizada en la ejecución del tema, revelando la información encontrada al lector de una manera clara y precisa.

En el Capítulo III se compondrá por el desarrollo en el cual se expondrá los resultados obtenidos de la investigación realizada como también las respectivas conclusiones que irán acorde a los objetivos establecidos para la investigación.

Capítulo II. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, documental y retrospectivo, basado en una revisión bibliográfica con el propósito de recopilar información que ayuden a interpretar la relación del Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19.

Efectuando una búsqueda de información basándose en una Guía de observación **Anexo 5**. Para la selección de la población se escogieron libros, manuales, sitios web, artículos científicos e investigaciones de revistas indexadas de las bases de datos electrónicos de plataformas digitales reconocidas a nivel mundial como fuente confiable de almacenamiento y reposición de contenido científico.

Se realizó una búsqueda minuciosa en Google Académico, Biblioteca Virtual en Salud, Scientific Electronic Library Online (SciELO), las cuales permitieron el acceso a páginas y revistas indexadas de salud como: Scopus, Pubmed, MedLine, Dialnet, Redalyc, ELSEVIER, Medigraphic, Science Direct además de consultar páginas web oficiales de instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), que proporcionan información sobre el Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19.

En el universo de estudio se tomó en cuenta la totalidad de documentos disponibles en acceso abierto, relativos a la temática del Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19 teniendo como resultado más de 15.300 resultados en 0.17 segundos, para el rango comprendido entre 2015 y 2020.

La población quedó conformada por 70 referencias bibliográficas publicadas en revistas indexadas pertenecientes a las bases mundiales y regionales antes dichas, con información que aborda la temática que se ubican en Pubmed 20, Medline 4, Wiley Online Library 7, Acta Académica 2, Medigraphic 3, Science Direct 4, Scielo 10, Scopus 5, LILACS 3, Latindex 4, Proquest Ebook Central 3, Libros de Microbiología Medica 3, Libros sobre Hematología 3, sitio web oficial de la OPS 2 y 2 en la OMS.

Para la selección de la muestra se siguió un muestreo por medio de la observación y conveniencia tomando la bibliografía relevante para la investigación, mediante el cual se escogieron 58 publicaciones conformada por libros, artículos científicos, sitios web oficiales y publicaciones por parte de la Organización Panamericana de Salud, de las 58 bibliografías se ubican en Se seleccionaron 58 artículos publicados que se ubican en Pubmed 20, Medline 3, Wiley Online Library 4, Acta Académica 2, Medigraphic 3, Science Direct 2, Scielo 6, Scopus 3, LILACS 2, Latindex 2, Proquest Ebook Central 3, Libros de Microbiología Medica 3, Libros sobre Hematología 3, sitio web oficial de la OPS 1 y 1 en la OMS.

Se incluyeron aquellos artículos de abordaje metodológico diverso que en su contenido posean resumen, introducción, datos estadísticos, definiciones, manifestaciones clínicas, publicados en los últimos 5 años en el caso de artículos científicos e investigaciones y 10 años para libros, disponibles en el formato de texto completo, con acceso libre en idiomas inglés, brasileño, chino, portugués además del español.

Se excluyeron los documentos que no guardaron relación con la temática desarrollada, artículos incompletos o que no disponían de acceso gratuito al texto completo, libros, protocolos, manuales que fueron publicados en años anteriores al año 2010, que corresponden de Medline 1, Wiley Online Library 3, Science Direct 2, Scielo 4, Scopus 2, LILACS 1, Latindex 2, sitio web oficial de la OPS 1 y 1 en la OMS.

La estrategia utilizada para filtrar la búsqueda de artículos incluidos en esta revisión, se han establecido distintas cadenas de búsqueda definidas en las diferentes bases de datos ya mencionadas, utilizando los operadores booleanos “and”, “y”, “o” mismas que al aplicarlas a la temática quedaron conformadas como:

- Epidemiología principal de COVID-19 o SARS-CoV-2.
- COVID-19 o SARS-CoV-2.
- Dimer D and prothrombin time in patients with COVID-19.
- Plaquetas and COVID-19.
- Assessment and diagnosis in patients with COVID-19.

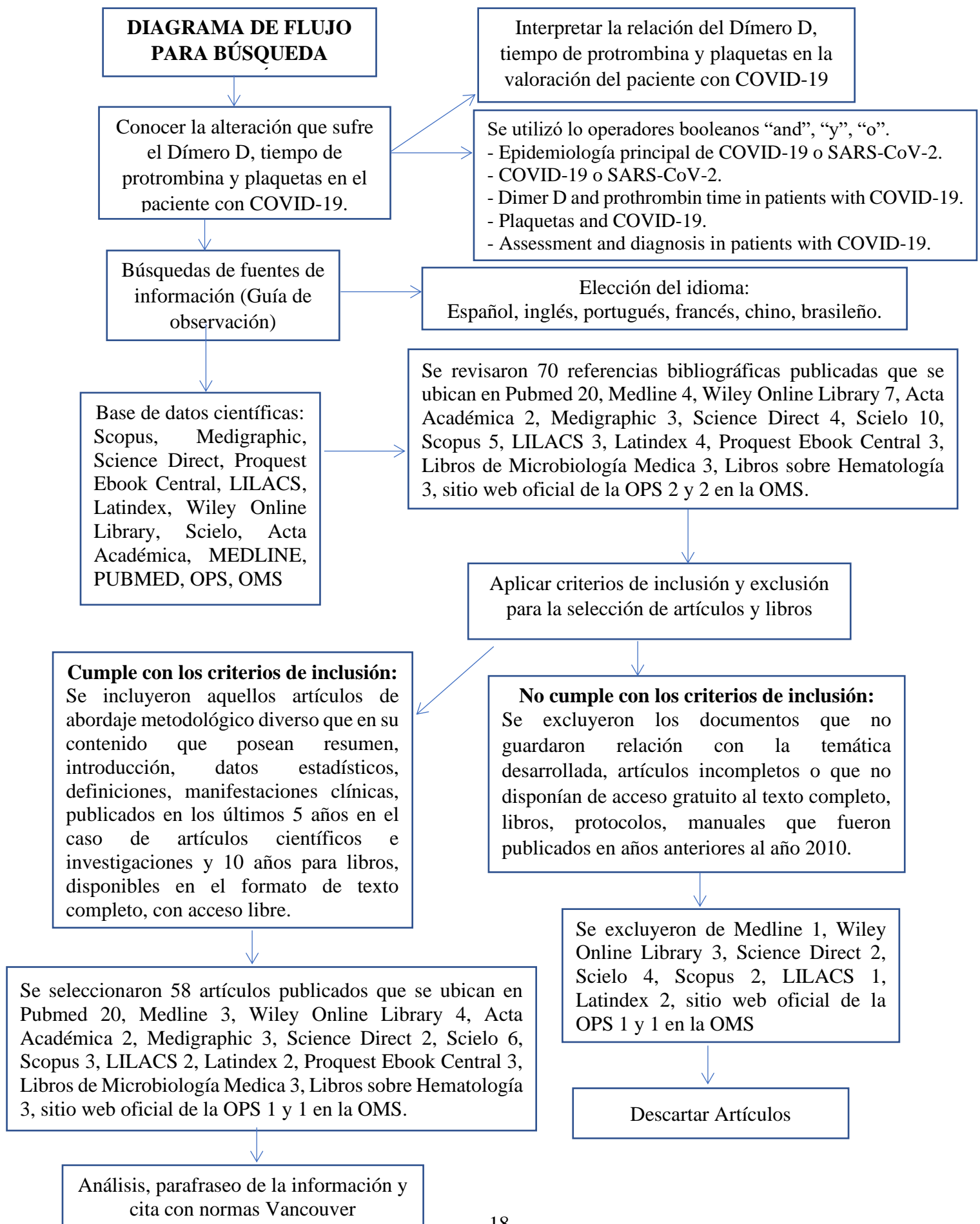
- Coagulopatías en pacientes con COVID-19 y mortalidad o morbilidad.
- Plaquetas y su función en los pacientes con COVID-19.

El análisis de la información se realizó en dos fases la primera en donde las publicaciones fueron escogidas leídas y analizadas para obtener una muestra de acuerdo a los autores, objetivos de estudio, características metodológicas, resultados y conclusiones, dando como resultado una muestra no probabilística de 58 documentos, los que se escogieron de acuerdo a los criterios establecidos.

La segunda fase se desarrolló mediante la revisión de la información obtenida y razonada de los diferentes autores citados, en donde se tomó en cuenta aspectos como: los conceptos principales del tema, valoración de los parámetros de coagulación, diagnóstico en los pacientes con COVID-19, signos y síntomas en los pacientes con esta afección, alteración de los parámetros estudiados en los pacientes con COVID-19.

Además, se analizó la metodología que utilizan los autores, la teorizante sobre el COVID-19 o SARS-CoV-2 y como manejan la pandemia en diferentes lugares del mundo, identificándose semejanzas y diferencias entre los estudios, con énfasis de interpretar la relación del Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19

De los 58 documentos revisados, 51 se emplearon para la elaboración de la introducción, planteamiento del problema, se analizaron 25 artículos científicos en español, 7 en inglés, 2 en portugués, 2 en brasileño, 2 en chino, 2 manuales, 9 libros y 2 portales Web. Finalmente, el análisis y presentación de resultados de los datos obtenidos se realizó de forma descriptiva lo cual ayudó a determinar el crecimiento sobre el manejo científico de Dímero D, tiempo de protrombina y plaquetas en la valoración del paciente con COVID-19, lo que se plantea en el capítulo III.



Capítulo III. DESARROLLO

Tabla N° 1: Rango de edad y género de pacientes infectados por COVID-19.

Autores	Edad en pacientes con COVID-19	Género de pacientes con COVID-19	
		Masculino	Femenino
Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.	19-94 años	98	85
Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.	25-64 años	30	11
Zheng Y., Xu H., Yang M., y col.	3 meses-87 años	51	48
Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.	59-75 años	20	2
Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.	51-72 años	171	86

Fuente: Revistas científicas sobre COVID-19.

Autor: Erika Saquina

Discusión

En los inicios de la pandemia la edad y género de los pacientes variaba, al ser un virus que se desconocía su patogenicidad tal cual como lo describe Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.⁵²; que realizaron un estudio el 19 de febrero del 2020 donde se analizaron a pacientes de 19 a 94 años y reportándose 98 pacientes del género masculino y del género femenino 85 pacientes de su totalidad que fue de 183 presentando una sintomatología parecida a una neumonía, para el 21 de febrero del 2020 Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.⁵³; reportaron que en su estudio se encontraron pacientes de 25 a 64 años, tanto que al género 30 pacientes eran del género masculino y 11 del género femenino estudio que se realizó en 41 pacientes, mientras el virus seguía propagándose se convertía más exigente pues para el 06 de abril Zheng Y., Xu H., Yang

M., y col.⁵⁴; en su estudio se obtuvieron pacientes desde los 3 meses hasta los 87 años y 51 pacientes del género masculino y 48 pacientes del género femenino de una totalidad de 99 pacientes, Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.⁵⁵; para el 21 de abril del 2020 se encontraron con pacientes en un rango de 59 a 75 años de edad y 20 pacientes del género masculino y 2 del género femenino de una totalidad de 22 pacientes, el 01 de junio Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.⁵⁶; se reportaron casos en pacientes de 51 a 72 años de edad y 171 pacientes del género masculino y 86 pacientes de género femenino, en las investigaciones realizadas existe una correlación en las edades pues los que están más prevalentes a contagiarse por el nuevo virus COVID-19 oscila entre los 31 años a los 78 años de edad tomando la media de las edades que se obtuvieron en las presentes investigaciones, esto se debe a que las edades presentadas son más vulnerables ante el contagio por el virus COVID-19; como también en el género existe una correlación, pues los que están más prevalentes a contagiarse por el nuevo virus COVID-19 según las investigaciones son los del género masculino, lo que se puede encontrar relacionado con las enfermedades predisponentes y en ciertos casos sin ningún control en los pacientes reportados.

Tabla N° 2: Enfermedades predisponente para desarrollar una afección grave por COVID-19

Autores	Enfermedades predisponentes
Askin O., Tanrıverdi., Askin H.	Diabetes mellitus, comorbilidades cardiovasculares.
Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.	Hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad cardíaca crónica, diabetes.
Feng Y., Ling Y., Bai T., y col.	Hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia maligna, enfermedad cerebrovascular, inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y nefropatía crónica.

Fuente: Revistas científicas sobre COVID-19.

Autor: Erika Saquinga

Discusión

El virus COVID-19 por sus características virológicas es altamente contagioso, por aquello varios autores han descritos que algunas enfermedades predisponente son consideradas como factores para la evolución y colonización grave del virus en el organismo, entre los que están Askin O., Tanrıverdi., Askin H.⁵⁷; Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.⁵⁶; Feng Y., Ling Y., Bai T., y col.³³; que en sus investigaciones reportaron pacientes que padecían enfermedades como: hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia maligna, enfermedad cerebrovascular, inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y nefropatía crónica, que son patologías que favorece al virus para un contagio breve, una gravedad de la afección y posterior para un mal estado de salud, lo que se relaciona también con la edad y prevalencia de las patologías antes mencionadas a nivel mundial, en gran porcentaje de los pacientes principalmente con edad avanzada ya presentan este tipo de enfermedades. Esta forma de accionar del virus en las personas que padecen enfermedades predisponentes, se debe en la mayor parte de los casos a la enzima ACE2 que es el receptor que facilita la entrada del coronavirus en las células y la cual se encuentra en los órganos como el corazón, el hígado, los pulmones, el cerebro, etc.

Tabla N° 3: Valores de Dímero D en pacientes infectados por COVID-19

Autores	Valor de Dímero D en pacientes con COVID-19	Valor de referencia utilizado
Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.	0,77-5,27 ($\mu\text{g/mL}$)	<0,50 ($\mu\text{g/mL}$)
Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.	0,6–14,4 (mg/L)	0.0005 (mg/L)
Zheng Y., Xu H., Yang M., y col.	0,23-17,70 ($\mu\text{g/mL}$)	<0,50 ($\mu\text{g/mL}$)
Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.	5,343 \pm 2,099 (ng/L)	500 (ng/L)
Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.	0,9–3,5 ($\mu\text{g/mL}$)	<0,50 ($\mu\text{g/mL}$)

Fuente: Revistas científicas sobre COVID-19.

Autor: Erika Saquina

Discusión

En la pandemia por COVID-19 se evaluaron diferentes parámetros los mismos que fueron propuestos como biomarcadores para un pronto diagnóstico y un correcto manejo del paciente con COVID-19, entre ellos se plantearon los parámetros de coagulación entre ellos el Dímero D que en las investigaciones realizadas se obtuvieron los siguientes resultados Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.⁵²; el 19 de febrero del 2020 en su estudio reportaron 0,77-5,27 ($\mu\text{g/mL}$) de Dímero D en sus pacientes, para el 21 de febrero del 2020 Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.⁵³; encontraron que en su estudio se obtuvieron resultados de Dímero D de 0,6–14,4 (mg/L) en sus pacientes, el 06 de abril Zheng Y., Xu H., Yang M., y col.⁵⁴; en su estudio reportaron pacientes con resultados de Dímero D de 0,23-17,70 ($\mu\text{g/mL}$) en la totalidad de sus pacientes, Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.⁵⁵; para el 21 de abril del 2020 encontraron que sus pacientes reportaban 5,343 \pm 2,099 (ng/L) de valores de Dímero D, el 01 de junio Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.⁵⁶; hallaron valores de Dímero D de 0,9–3,5 ($\mu\text{g/mL}$) en sus pacientes. En

las investigaciones realizadas existe una correlación en la alteración que se da en los valores de Dímero D que se reportaron en los diferentes estudios a pesar que las fechas de publicación varían notablemente, esto se debe que hasta este momento se conoce que el virus al colonizar el organismo causa una tormenta denominada la tormenta de citoquinas y por ende se activa la cascada de coagulación, es por ello que los valores que se han reportado son elevados y en algunos casos los pacientes han necesitado ingresar al área de Unidad de Cuidados Intensivos y muchos de ellos fallecieron.

Tabla N° 4: Valores de TP en pacientes infectados por COVID-19

Autores	Valor de TP en pacientes con COVID-19	Valor de referencia utilizado
Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.	14,4-16,3 (seg.)	11,5-14,5 (seg.)
Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.	11,2–13,4 (seg.)	11,5-14,5 (seg.)
Zheng Y., Xu H., Yang M., y col.	11.50-17.40 (seg.)	11,5-14,5 (seg.)
Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.	93 ± 10 %	73-100 %
Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.	14,0–15,8 (seg.)	11,5-14,5 (seg.)

Fuente: Revistas científicas sobre COVID-19.

Autor: Erika Saquina

Discusión

Los valores de Tiempo de protombina es uno más de los parámetros de coagulación que es importante evaluar y es un biomarcador para el diagnóstico y manejo de los pacientes con COVID-19, como lo plantean los siguientes autores en las investigaciones realizadas Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.⁵²; el 19 de febrero del 2020 en su estudio reportaron 14,4-16,3 (seg.) de TP en sus pacientes, para el 21 de febrero del 2020 Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.⁵³; en su investigación se obtuvieron resultados de TP de 11,2–13,4 (seg.) en sus pacientes, el 06 de abril Zheng Y., Xu H., Yang M., y col.⁵⁴; los resultados de TP de 11.50-17.40 (seg.) que presentaron la totalidad de sus pacientes, Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.⁵⁵; para el 21 de abril del 2020 encontraron que sus pacientes reportaban 93 ± 10 % de valores de TP, el 01 de junio Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.⁵⁶; reportaron valores de TP de 14,0–15,8 (seg.) en sus pacientes. En las investigaciones descritas los valores que se obtuvieron de TP elevados, se relacionan con un mal pronóstico de los pacientes que desarrollaron patologías como una trombosis venosa, coagulación intravascular diseminada entre otras por lo que incluso muchos de ellos fallecieron.

Tabla N° 5: Valores de plaquetas en pacientes infectados por COVID-19

Autores	Valor de plaquetas en pacientes con COVID-19
Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.	165–263x10 ⁹ /L
Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.	249 ± 119 × 10 ⁹ /L
Chen W., Li Z., Yang B., y col.	212,08 ± 67,79× 10 ⁹ /L
Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.	148–270 x10 ³ /uL

Fuente: Revistas científicas sobre COVID-19.

Autor: Erika Saquina

Discusión

La valoración de las plaquetas también es considerado como uno de los biomarcadores importantes entre los parámetros de coagulación a evaluar, como lo manifiestan Huang Ch., Wang Y., Li X., y col.⁵³; el 21 de febrero del 2020 reportaron que en su estudio se obtuvieron resultados de plaquetas de 165–263x10⁹/L en sus pacientes, Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col.⁵⁵; el 21 de abril del 2020 encontraron que sus pacientes reportaban 249 ± 119 × 10⁹/L de valores de plaquetas, el 26 de mayo del 2020 Chen W., Li Z., Yang B., y col.⁵⁸; encontraron resultados de TP de 212,08 ± 67,79× 10⁹/L en sus pacientes, el 01 de junio Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col.⁵⁶; obtuvieron valores de plaquetas de 148–270 x10³/uL en sus pacientes. En las investigaciones descritas los valores que se obtuvieron de plaquetas se relacionan con un valor sobre los niveles de referencia, las plaquetas son las encargadas de formar el trombo plaquetario y al existir una alteración en su función puede desarrollarse varias patologías lo que lleva al paciente con COVID-19 a empeorar su cuadro y en mucho de los casos fallecen.

CONCLUSIONES

- Para realizar el análisis de las revisiones bibliográficas sobre las pruebas de coagulación en la valoración del paciente con COVID-19, se procedió a recopilar la información necesaria de diferentes paginas oficiales, las mismas que dieron como resultados artículos referidos a los parámetros de coagulación con mayor importancia clínica, los cuales se han establecido como biomarcadores para evaluar el estado de los pacientes con COVID-19 estos son el Dímero D, Tiempo de protrombina y plaquetas.
- Desde los inicios de la pandemia el rango de edad que afectaba el virus se establecía en las personas a partir de los 50 años que eran consideradas prevalentes para progresar la enfermedad a un estadio más grave, en el análisis realizado de las investigaciones se obtuvo rangos de edad desde 3 meses hasta 94 años, lo cual claramente se puede determinar que el virus no tiene determinada una edad para que se pueda desarrollar la afección.
- Los diferentes estudios realizados han demostrado que los parámetros de coagulación como es el Dímero D, Tiempo de protrombina y plaquetas tienen una importancia clínica, en los valores obtenidos en los análisis se presentaban alteraciones lo cual se encuentra relacionados con el cuadro grave de algunos pacientes con COVID-19, esto se debe a que ciertos pacientes tenían enfermedades predisponentes como hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia maligna, enfermedad cerebrovascular, inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y nefropatía crónica, cierto es que es un aspecto a evaluar porque las enfermedades mencionadas depende de su prevalencia que existe a nivel mundial.
- En los resultados que se obtuvo del análisis de las investigaciones, los valores de los parámetros de coagulación con importancia clínica en especial de Dímero D, TP y plaquetas se encontraron alterados especialmente en pacientes que tuvieron que ingresar al área de Unidad de cuidados intensivos por tener un mal pronóstico, e incluso estas alteraciones presentaron aquellos pacientes que fallecieron a causa de la colonización del virus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio: Manual. [Internet]. 2016. [consultado el 01 Ago 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252631/9789243548272-spa.pdf;jsessionid=9EBD54E6A99C68EDEA64B6DEF84B959F?sequence=1>
2. Silva J., Almeida J., Conceição J., y colaboradores. COVID-19: manifestaciones clínicas y de laboratorio en la nueva infección por coronavirus. J. Bras. Patol. Medicina. Laboratorio. [Internet]. 2020 [consultado el 09 de Jul de 2020]; 56: e3232020. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442020000100302&lang=es
3. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. [Internet]. 2020. [consultado el 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51894>
4. Jiang F., Deng L., Zhang L., y colaboradores. Revisión de las características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). J GEN INTERN MED [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 35: 1545-1549. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133578/>
5. Shi Y., Wang G., Cai X., y colaboradores. Una visión general de COVID-19. J Zhejiang Univ Sci B [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 21 (5): 343-360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425000/>
6. Jin Y., Yang H., Ji W., y colaboradores. Virología, epidemiología, patogénesis y control de COVID-19. Viruses [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 12 (4): 372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>
7. Shi Y., Wang G., Cai X., y colaboradores. Una descripción general de COVID-19. J Zhejiang Univ Sci B. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 21 (5): 343-360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205601/>
8. Terpos E., Stathopoulos I., Elalamy I., y colaboradores. Hallazgos hematológicos y complicaciones de COVID-19. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 95 (7): 834-847. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262337/>

9. Bertolletta L., Montanic F., Sanchez P. Tromboembolismo venoso y COVID-19. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590041220300143?via%3Dihub>
10. Loaiza J., Kosagisharaf R., Eskildsen G., y colaboradores. Pandemia de COVID-19 en Panamá: lecciones de los riesgos únicos y oportunidades de investigación para América Latina. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 44. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2020.v44/e86/en>
11. Ulloa B., Tapia M. y colaboradores. Fundamentos de Hematología. Quito: Edimec; 2017.
12. Hall J., Guyton A. Compendio de Fisiología Médica. 13th.ed. Barcelona - España: ELSEIVER; 2016
13. Van E., Laoposata M. Coagulación, fibrinólisis e hipercoagulación. En: Henry J, director. Laboratorio en el Diagnóstico Clínico. Marban; 2010. p. 642-658
14. Quezada N., Maguiña C., González J., y colaboradores. Texto de Hematología Clínica. 1th.ed. Perú: Logargraf; 2017
15. Rodgers G., Young N. Bethesda Manual de Hematología Clínica. 4th.ed. España: Wolter Kluwer; 2019
16. Deska K., James T., Pagana T. Guía de Pruebas Diagnósticas Y de Laboratorio. 13a.ed. España. ELSEIVER; 2015
17. Jaime J., Almaguer D. Hematología La sangre y sus enfermedades. 3th.ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2012
18. Tello A., Rubio B., Franco P. y colaboradores. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. Medigraphic [Internet]. 2011 [consultado el 30 Jun 2020]; VI (1): 51-58. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2011/rr111i.pdf>
19. García-Frade Ruiz LF. Tratado de trombosis. México, D.F.: Editorial Alfil, S. A. de C. V.; 2015.
20. Murray P., Rosenthal K., Pfaller M. Microbiología Médica. 8va.ed. España: Elseiver; 2017
21. Giannis D., Ziogas I., Gianni P. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV y lecciones del pasado. J Clin

- Viol [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 127: 104362. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305883/>
22. Silva J., Almeida J., Conceição J., y colaboradores. COVID-19: manifestaciones clínicas y de laboratorio en la nueva infección por coronavirus. J. Bras. Patol. Med. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 56: e3232020. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442020000100302&lang=es
23. Carroll K., Morse S., Mietzner T., Miller S. Microbiología Médica. 27^a. ed. México: Mc Graw-Hill/Iteramericana; 2016
24. Brooks G., Carroll K., Butel J., Morse S., Mietzner T. Medical Microbiology. 26th.ed. España: Mc Graw-Hill/Iteramericana; 2013
25. Falci L., Emery E., Andriolo A. COVID-19: diagnóstico de laboratorio para médicos. Un artículo actualizado. Sao Paulo Med. J. [Internet]. 2020 consultado el 25 Jul 2020]; 138 (3): 259-266. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802020005012108&lang=es
26. Gao Y., Li T., Han M., y colaboradores. Utilidad diagnóstica de las determinaciones de datos de laboratorio clínico para pacientes con COVID - 19 grave. Med Virol. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 92:791–796. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25770>
27. Frolidi G., Dorigo P. Disfunción endotelial en la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): influencias de género y edad. ELSEIVER. [Internet]. 2020 [consultado el 25 Jul 2020]; 144. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720315334>
28. Suradkar P. Evaluación breve sobre COVID-19: La epidemia de 2020 causada por SARS-CoV-2. SSRN [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3631751>
29. Carvalho R., Cezarotti M., Azevedo P., y colaboradores. Epidemiology, diagnosis, treatment, and future perspectives concerning SARS-COV-2: a review article. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2020 [consultado el 26 de Jul 2020]; 66 (3): 370-374.

Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000300370&lang=es

30. Asokan I., Rabadia S., Yang E. La pandemia de COVID-19 y su impacto en la población de cardio-oncología. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 22 (9): 60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462289/>
31. Connors M., Levy J. COVID-19 y sus implicaciones para la trombosis y la anticoagulación. *Blood* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 135 (23) 2033-2040. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339221/>
32. Frolidi G., Dorigo P. Disfunción endotelial en la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): influencias de género y edad. *Chinese Journal of Hematology* [Internet]. 2020 [consultado el 27 de Jul 2020]; 41 (03): 185-191. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720315334>
33. Feng Y., Ling Y., Bai T., y colaboradores. COVID-19 con diferentes severidades: un estudio multicéntrico de características clínicas. *Chinese Journal of Hematology* [Internet]. 2020 [consultado el 27 de Jul 2020]; 4: 187. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
34. Ye Q., Wang B., Mao J. La patogenia y el tratamiento de la 'Tormenta de citocinas' en COVID-19. *Journal of Infection*. [Internet]. 2020 [consultado el 27 de Jul 2020]; 80 (6): 607-613. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30165-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30165-1/fulltext)
35. Vellas C., Delobel P., Souto Barreto P. & Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. Springer. [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 24, 685 - 691. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-020-1416-2>
36. Jose R., Manuel A. Tormenta de citocinas COVID-19: la interacción entre la inflamación y la coagulación. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185942/>
37. Prakash S., Pritam M., Pandey B., Prasad T. Microestructura, fisiopatología y posibles terapias de COVID-19: una revisión completa. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 1–25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26254>

38. Lima B., Pinheiro P., Zanetti G., Marchiori E. COVID-19 y embolia pulmonar aguda: ¿qué se debe considerar para indicar una tomografía computarizada de angiografía pulmonar? *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 53: e20200267. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100712&lang=es
39. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. y colaboradores. COVID-19 y el sistema cardiovascular. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 17, 259–260. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
40. Paiter J., Oliveira B., Carmo P., y colaboradores. COVID-19 y el estado de hipercoagulabilidad: una nueva perspectiva terapéutica. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 114 (5): 829-833. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000600829&lang=es
41. Fletcher-Sandersjö A., Bellander B. ¿La trombosis asociada a COVID-19 es causada por la sobreactivación de la cascada del complemento? Una revisión de la literatura. *Thromosis Research* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 194: 36-41. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30269-3/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30269-3/fulltext)
- Vivas D., Roldán V., Esteve-Pastor M. y colaboradores. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista española de Cardiología* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893220302062>
42. Heng M., Yu H. Análisis de causa y estrategia de diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía en pacientes con nueva neumonía por coronavirus (COVID-19). *Chinese Journal of Hematology* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 41 (03): 185-191. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/CN121090202003/1190311.htm>
43. Levi M., Thachil J., y colaboradores. Anomalías de la coagulación y trombosis en pacientes con COVID-19. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020];

- 7(6): e438–e440. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213964/>
44. Al-Samkari H., Karp R., Dzik W., y colaboradores. COVID-19 y coagulación: hemorragia y manifestaciones tromboticas de la infección por SARS-CoV-2. *Blood* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 136 (4): 489–500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378457/>
45. Słomka A., Kowalewski M., Żekanowska E. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una breve revisión sobre las manifestaciones hematológicas. *Pathogens* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 9 (6): E493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575786/>
46. Magro G. COVID-19: Revisión de los últimos medicamentos y terapias disponibles contra el SARS-CoV-2. La coagulación y la inflamación se cruzan. *Virus Res* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 286: 198070. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305708/>
47. Aboughdir M., Kirwin T., y col. Valor pronóstico de biomarcadores cardiovasculares en COVID-19: una revisión. *Virus* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020]; 12 (5): 527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403242/>
48. Thachil J., Tang N., Gando S., y col. Guía provisional de ISTH sobre reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID - 19. *Journal of thrombosis and haemostasis* [Internet]. 2020 [consultado el 30 Jun 2020] 18:5, Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14810?fbclid=IwAR3nCm8YIc8ujaYyDxZmKWIBKJOxJ7_jqUfKUqQdKDtc9jwass25OYJxKLY
49. Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 9 (1): 687-690. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1741327>
50. San Juan J., Gauna M., & Bernava. L. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombotica en pacientes con COVID-19. *Acta Académica* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 66: 109-122. Disponible en: <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/345/344>

51. Frater J., Zini G., D'Onofrio G., Rogers H. COVID-19 y el Laboratorio de Hematología Clínica. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 42: 11-18. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijlh.13229>
52. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Los parámetros anormales de la coagulación están asociados con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus novedoso. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 18:844–847. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>
53. Huang Ch., Wang Y., Li X., y colaboradores. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 395 (10223): 497–506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
54. Zheng Y., Xu H., Yang M., y colaboradores. Características epidemiológicas y características clínicas de 32 casos críticos y 67 no críticos de COVID-19 en Chengdu. Elsevier [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 127 (104366). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220301086?via%3Dihub>
55. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col. Hipercoagulabilidad severa relacionada con COVID-19 en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 120 (6). Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710018>
56. Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y colaboradores. Epidemiología, curso clínico y resultados de adultos críticos con COVID-19 en la ciudad de Nueva York: un estudio de cohorte prospectivo. *medRxiv* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276994/>
57. Askin O., Tanriverdi., Askin H. El efecto de la enfermedad por coronavirus 2019 en las enfermedades cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2020 [consultado el 29 Jun 2020]; 114 (5): 817-822. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000600817&lang=es
58. Chen W., Li Z., Yang B., y col. Trombocitopenia de fase tardía en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19). *BJHaem* [Internet]. 2020 [consultado

el 29 Jun 2020]; 190, 179–184. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16885>

ANEXOS

Anexo 1: Técnica semicuantitativa Minutex D-Dimer para la determinación de Dímero D.



Minutex® D-Dimer

REF 150707

ESPAÑOL

USO PREVISTO

Minutex D-Dimer es un ensayo de aglutinación por látex para la determinación semicuantitativa del dímero D de la fibrina.

RESUMEN Y PRINCIPIO

Los fragmentos que contienen dímero D se forman por la acción de la plasmina al degradar la fibrina estabilizada por el Factor XIIIa. Niveles elevados de dímero D pueden observarse en patologías clínicas tales como la trombosis venosa profunda (DVT), el embolismo pulmonar (PE) y la coagulación intravascular diseminada (DIC).^{1,2} Los niveles de dímero D aumentan durante el embarazo, estando asociados los niveles altos a complicaciones.² En **Minutex D-Dimer** se utiliza un anticuerpo monoclonal que reacciona con el dímero D o el fragmento D de la fibrina pero no con el fibrinógeno,³ lo que permite la determinación del dímero D en el plasma humano. También pueden utilizarse muestras de suero adecuadas para el análisis FDP.

Actualmente no existe un patrón internacional para el dímero D. En cuanto a los valores numéricos, Tcoag ha ajustado **Minutex D-Dimer** a los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) disponibles en el mercado.

REACTIVO

Reactivos para 80 determinaciones.

Exclusivamente para diagnóstico *in vitro*.

DESCRIPCIÓN DEL REACTIVO

Minutex D-Dimer Latex, 1 x 1,7 ml, 150707A

Suspensión de perlas de látex. Las perlas están recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-dímero-D 8D3 dirigido contra el dímero D y suspendidas en tampón HEPES, pH 8,2, con 0,2 g/L de azida sódica.

Minutex D-Dimer Saline Solution, 2 x 8 ml, 150707B

Solución salina tamponada, pH 7,3, con 0,2 g/L de azida sódica.

Minutex D-Dimer Positive Control Plasma, 1 x 0,2 ml, 150707C

Plasma humano liofilizado enriquecido con dímero D de fibrina.

Minutex D-Dimer Negative Control Plasma, 1 x 0,2 ml, 150707D

Plasma humano liofilizado.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

Antes de su uso deberá esperarse a que los viales alcancen la temperatura ambiente (18-25°C) (mín. 10 minutos).

Añadir 0,2 ml (200 µl) de D-Dimer Saline Solution a cada uno de los viales de D-Dimer Negative Control Plasma y D-Dimer Positive Control Plasma. El D-Dimer Control Plasma puede conservarse a 4°C durante 1 mes. Tras la apertura de los viales de control puede desecharse el tapón de caucho.

Agitar el D-Dimer Latex invirtiendo repetidamente el vial durante 5 segundos justo antes de usarlo.

Materiales suministrados

- 1 D-Dimer Latex
- 2 D-Dimer Saline Solution
- 1 D-Dimer Positive Control Plasma
- 1 D-Dimer Negative Control Plasma
- 50 pabillos para mezclar
- 16 tarjetas de ensayo para 6 muestras cada una.

Materiales necesarios pero no suministrados:

Pipetas para 20, 100 y 200 µl
Puntas de pipeta
Tubos de ensayo de 3 ml
Temporizador

ALMACENAJE Y ESTABILIDAD

Los reactivos deben conservarse a una temperatura entre 2°C y 8°C y ser utilizados antes de la fecha de caducidad que figura en el envase.

Los D-Dimer Control Plasmas, una vez reconstituidos, pueden conservarse a 4°C durante 1 mes.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Se deben obtener nueve volúmenes de sangre en un volumen de citrato de sodio al 3,2% (0,109 M). Inmediatamente después de obtener las muestras de sangre, las muestras se centrifugan a 1500 x g durante 15 minutos. Consulte la versión más reciente del documento H21 de CLSI para obtener instrucciones adicionales sobre la obtención y el almacenaje de muestras.⁷

PROCEDIMIENTO

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

MATERIAL BIOLÓGICO POTENCIALMENTE PELIGROSO. D-Dimer Negative Control Plasma y D-Dimer Positive Control Plasma son de origen humano. Los materiales originales con los que se han preparado estos productos se consideraron negativos en cuanto al antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) y en cuanto a anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C (HCV), y contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) y Tipo 2 (VIH-2) tras su análisis con métodos aprobados. Debido a que ningún método de prueba puede ofrecer completa seguridad de que no existan agentes infecciosos, este producto debe manipularse siguiendo las precauciones normales ejercidas en la manipulación de material potencialmente infeccioso.

AZIDA SÓDICA. Tanto la D-Dimer Saline Solution como la D-Dimer Latex contienen azida sódica, la cual puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre formando compuestos metálicos altamente explosivos. Cuando se eliminan productos por el desagüe deberá añadirse abundante agua para evitar la acumulación de azida en las tuberías.

El ensayo debe utilizarse conjuntamente con las observaciones clínicas y con los resultados de otros ensayos de laboratorio.

Método Cualitativo

1. Aplicar en círculos 20 µl de los D-Dimer Positive Control Plasma y D-Dimer Negative Control Plasma sobre una tarjeta de ensayo.
2. Aplicar 20 µl de la suspensión de D-Dimer Latex en las proximidades de cada círculo.
3. Mezclar rápidamente la muestra y el D-Dimer Latex utilizando un pabillo de mezclar limpio para cada muestra. Poner en marcha el temporizador.
4. Balancear suavemente la tarjeta de ensayo y leer la aglutinación al cabo de 180-200 segundos. La aglutinación positiva (+) o negativa (-) se compara con los resultados obtenidos con los D-Dimer Controls. El uso del D-Dimer Positive Control es puramente cualitativo y no debe diluirse más. Un D-Dimer Latex no aglutinado significa que la muestra es normal, por lo que no es necesario realizar más ensayos.

Método Semicuantitativo para realizar únicamente en muestras que han dado positivo.

1. Realizar diluciones seriadas de 100 µl de la muestra a 1:2, 1:4 y 1:8 con 100 µl de D-Dimer Saline Solution utilizando tubos de ensayo pequeños.
2. Marcar las posiciones de las diluciones de la muestra en la tarjeta de ensayo y mezclar con suspensión de D-Dimer Latex de acuerdo con el punto Método Cualitativo. La concentración de dímero D puede determinarse con la tabla de la sección 'RESULTADOS ESPERADOS'.

CONTROL DE CALIDAD

Para el control de calidad de cada kit se utilizarán el D-Dimer Positive Control y el D-Dimer Negative Control suministrados. Se recomienda valorar tanto el D-Dimer Positive Control y el D-Dimer Negative Control cada vez que se utiliza el kit. Si el D-Dimer Positive Control o el D-Dimer Negative Control no proporciona una respuesta adecuada, deberán descartarse los resultados del paciente obtenidos en esa ocasión y el kit deberá ser eliminado o devuelto a Tcoag.

RESULTADOS

RESULTADOS ESPERADOS

La aglutinación se produce a los 180-200 segundos en aquellas muestras que contienen más de 250 ng/ml de dímero D. Si se analizan plasmas diluidos en serie, pueden obtenerse resultados semicuantitativos.

(ng/ml)	Nivel de dímero D (ng/ml)			
	Sin diluir	1:2	1:4	1:8
< 250	-	-	-	-
250-500	+	-	-	-
500-1000	+	+	-	-
1000-2000	+	+	+	-
> 2000	+	+	+	+

La aglutinación puede ser más pronunciada y aparece más rápidamente con concentraciones mayores de dímero D. Si desea expresar los resultados en unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) deberá multiplicar por 2 los niveles de dímero D de la tabla anterior, p. ej., <250 ng/ml = <500 FEU. Como se ha debatido en varios informes,⁴ algunos ensayos de látex comerciales no presentan la sensibilidad declarada cuando se comparan con el método ELISA comercial.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La aglutinación se produce al cabo de 180-200 segundos en aquellas muestras que contienen más de 250 ng/ml de dímero D. El nivel medio de dímero D en una población sana se encuentra entre 8 y 135 ng/ml aprox. y el plasma puro de sujetos normales sanos no debe aglutinarse. El valor negativo predictivo de **Minutex D-Dimer** para la trombosis es elevado.⁵ La semivida circulatoria del dímero D es de aproximadamente 12 horas. Por ello los niveles elevados de dímero D pueden persistir durante algún tiempo después de cesar el proceso activo.

En estudios clínicos con sujetos normales, pacientes con DVT confirmada fleboográficamente, pacientes con DIC y pacientes con pre-eclampsia (Pre-EC) se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestras	n	Minutex Resultados de dímero D†				
		-	1:1	1:2	1:4	≥1:8
Normal	101	100	1*	-	-	-
DVT	48	3	10*	7*	14*	14*
DIC	29	0	3	3	4	19
Pre-EC	6	2	1	3	-	-

† Los símbolos n y - indican el número de pacientes y un resultado negativo con **Minutex D-Dimer**, respectivamente. Los títulos indican la máxima dilución a la cual la muestra presenta aglutinación.

* La aglutinación se vio inhibida por la adición del anticuerpo MA-8D3 específico del dímero D (0,2 mg/ml) pero no por la de un anticuerpo PAM-1 no relacionado.

LIMITACIONES

1. Un resultado de dímero D negativo no excluye totalmente una trombosis. Con el kit **Minutex D-Dimer** el valor predictivo negativo para pacientes con sospecha de DVT obtenido ha sido del 94%.⁵ Para establecer un diagnóstico deberá tenerse en cuenta la detección de niveles elevados de dímero D junto con el resto de la información clínica.
2. A veces puede producirse una aglutinación en muestras que contienen niveles de dímero D normales causada por una inespecificidad.
3. Algunas muestras cuando son mezcladas con latex pueden presentar copos blancos que no deben confundirse con una aglutinación.

CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

Especificidad

El anticuerpo monoclonal utilizado en este ensayo, MA-8D3, es específico para el dímero D en virtud del método de criba utilizado para la selección de hibridomas.³ Se seleccionó un hibridoma que secreta anticuerpos que reaccionan positivamente con el dímero D purificado pero no así con el fibrinógeno completo o con el fragmento D del fibrinógeno. No se observó reactividad cruzada con el fibrinógeno o con el des-AA-fibrinógeno cuando en este ensayo se sustituyeron los analitos por plasma. Al analizar con el ensayo **Minutex D-Dimer** plasma de 16 pacientes con artritis reumatoide, 14 de ellos no presentaron aglutinación. Los dos casos de aglutinación pudieron ser inhibidos al añadir anticuerpo monoclonal MA-8D3 específico del dímero D pero no así al añadir el monoclonal IgG_{1k} (PAM-1) del mismo subgrupo. Esto sugiere que el **Minutex D-Dimer** es insensible a los trastornos del factor reumatoide.

Reproducibilidad

Para valorar la reproducibilidad del ensayo se seleccionaron tres muestras de plasma. Cada muestra se analizó 10 veces en cada uno de los 3 días. Cada vez que se obtuvo un resultado positivo se tituló la muestra. Los resultados de dímero D (ng/ml) obtenidos son los siguientes:

Muestra	Nivel de dímero D	Resultado
Normal	<250 ng/ml	negativo
Intermedio	3000 ng/ml	título 1:8
Alto	>16 000 ng/ml	título 1:64

Exactitud

El kit **Minutex D-Dimer** se comparó con otro látex de dímero D disponible en el mercado. Ambos productos dieron una reacción negativa cuando se utilizaron en 25 muestras normales. Cuando se analizaron con ELISA y **Minutex D-Dimer** 30 muestras de plasma de pacientes, todas las muestras con valores ELISA superiores a 225 ng/ml presentaron aglutinación con **Minutex D-Dimer**.

Anexo 2: Técnica cuantitativa (Inmunoensayo) para la determinación de Dímero D.



AXIS-SHIELD

AxSYM® D-dimer

REF 3L85-20

ABOL013/R2



AxSYM® D-dimer

Customer Service

United States: 1-877-4ABBOTT

International: Call your Abbott Representative

This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

©2006 Axis-Shield / Printed in UK
April 2006

Key to symbols used

REF	List Number		Expiration Date
IVD	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device	LOT	Lot Number
	Store at 2-8°C	STANDARD CAL A	Standard Calibrator (A-F)
	Store at 15-30°C	CONTROL L	Control Low, High (L, H)
	Upper limit of storage temperature (-20°C)	REAGENT PACK	Reagent Pack
	CAUTION: Consult accompanying documents	SAMPLE CUPS	Sample Cups
	Manufacturer	MATRIX CELLS	Matrix Cells
	Consult Instructions for Use	REACTION VESSELS	Reaction Vessels

Distributed by:
Abbott Laboratories Inc.
Abbott Park, IL, 60064, USA
and
ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany

See **REAGENTS** section for a full explanation of symbols used in reagent component naming.

Axis-Shield Diagnostics Ltd, The Technology Park, Dundee, DD2 1XA, UK

NAME

D-dimer

INTENDED USE

AxSYM® D-dimer is a Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) for the quantitative determination of D-dimer in human plasma on the AxSYM System. AxSYM D-dimer is indicated for use in conjunction with a pretest probability assessment model to exclude Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE) disease in outpatients suspected of DVT or PE and as an aid in the diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC).

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

D-dimer is a soluble fibrin degradation product released when crosslinked fibrin is degraded by plasmin¹. D-dimer is a coagulation marker that is elevated in several clinical conditions. D-dimer has gained widespread clinical use as a parameter for detection of breakdown of *in-vivo* fibrin formation. Elevated levels are found in many clinical conditions in which fibrin is degraded by plasmin, including Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE).

Numerous studies have indicated that EIA-based D-dimer assays can be used as a reliable marker to rule out DVT and PE in out-patients. For example DVT can be ruled-out in approximately one third of suspected patients reducing the requirement for invasive testing and so reducing total cost of diagnosis.^{2,3} Measurement of D-dimer can also be used as an aid in detecting DIC⁴.

The capture monoclonal antibody (AGEN 3B6) used in the AxSYM D-dimer assay demonstrates reactivity with D-dimer and crosslinked fibrin degradation products (which contain D-dimer), but shows no reactivity with non-crosslinked fibrin or fibrinogen derived material (such as Fragments D or E). Additionally, no cross reactivity was found with intact fibrinogen or with fibrinogen degradation products^{5,6}.

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

AxSYM D-dimer is based on Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) technology. The AxSYM D-dimer reagents and sample are pipetted in the following sequence:

SAMPLING CENTER

- Sample and all AxSYM D-dimer reagents required for one test are pipetted by the Sampling Probe into various wells of a Reaction Vessel (RV).
- A reaction mixture is formed by combining diluted sample and microparticles coated with Anti-D-dimer monoclonal antibody in the sample well of the RV.
- When human D-dimer antigen is present in the sample, it binds to the coated microparticles, forming antigen-antibody complexes on the microparticles.
- The Anti-D-dimer Antibody:Alkaline Phosphatase Conjugate is pipetted into a second well of the RV.
- The D-dimer Wash Buffer is pipetted into a third well of the RV.

The RV is immediately transferred into the Processing Center. Further pipetting is done in the Processing Center by the Processing Probe.

PROCESSING CENTER

- An aliquot of the reaction mixture, containing microparticles and bound antigen-antibody complex, is transferred to the Matrix Cell. The microparticles bind irreversibly to the glass fiber matrix.
- The Matrix Cell is washed to remove materials not bound to the microparticles.
- The Anti-D-dimer Antibody:Alkaline Phosphatase Conjugate is dispensed onto the Matrix Cell and it binds with the antigen-antibody complexes.
- The Matrix Cell is washed to remove conjugate not bound to the microparticles.
- The substrate, 4-Methylumbelliferyl Phosphate, is added to the Matrix Cell. The alkaline phosphatase-labeled conjugate catalyzes the removal of a phosphate group from the substrate, yielding the fluorescent product, 4-Methylumbelliferone. This fluorescent product is measured by the MEIA optical assembly.

For further information regarding MEIA technology, refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

REAGENT PACK, 100 Tests

AxSYM D-dimer Reagent Pack (3L85-20)

- 1 Bottle (13.2 mL) Wash Buffer containing detergent. Preservative: Benzoin® 300 (Reagent Bottle 1)
- 1 Bottle (12.9 mL) Anti-D-dimer Antibody:Alkaline Phosphatase Conjugate in TRIS buffer with protein (Bovine) stabilizers. Minimum concentration 0.5 µg/mL. Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 2)
- 1 Bottle (15.3 mL) Anti-D-dimer (Mouse, Monoclonal) Coated Microparticles in TRIS buffer with protein (Bovine) stabilizers. Minimum concentration 0.075% solids (w/v). Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 3)

CALIBRATORS**AxSYM D-dimer Standard Calibrators (3L85-01)**

6 Bottles (2.8 mL each) of AxSYM D-dimer Standard Calibrators. Calibrator A contains processed human plasma/phosphate buffer. Calibrators B-F contain D-dimer in processed human plasma/phosphate buffer to yield the concentrations (ng/mL FEU) in the following table. Infection risk.

Standard Calibrator	D-dimer Concentration (ng/mL FEU)
STANDARD CAL A	0
STANDARD CAL B	450
STANDARD CAL C	1200
STANDARD CAL D	2300
STANDARD CAL E	4500
STANDARD CAL F	9000

Preservative: Sodium Azide.

Human plasma nonreactive for HBsAg, HIV-1 Ag or HIV-1 RNA, anti-HIV-1/HIV-2, and anti-HCV or HCV RNA.

The AxSYM D-dimer Standard Calibrators are traceable to internal reference standards which underwent a one-time value assignment to align with another commercially available assay which reports results in ng/mL FEU.

CONTROLS**AxSYM D-dimer Controls (3L85-10)**

6 Bottles (1.0 mL each) of AxSYM D-dimer Controls prepared from processed human plasma with added constituents of human and animal (Bovine) origin and preservative. Infection risk.

CONTROL L**CONTROL H**

Contains preservative.

Human plasma nonreactive for HBsAg, HIV-1 Ag or HIV-1 RNA, anti-HIV-1/HIV-2, and anti-HCV or HCV RNA.

For concentration values refer to the lot specific D-dimer Control Package Insert.

OTHER REAGENTS**AxSYM Probe Cleaning Solution (9A35-05)**

PROBE CLEANING SOLUTION 2 Bottles (220 mL each) AxSYM Probe Cleaning Solution containing 2% Tetraethylammonium Hydroxide (TEAH).

Solution 1 (MUP) (8A47-04)

SOLUTION 1 | MUP 4 Bottles (230 mL each) Solution 1 (MUP) containing 4-Methylumbelliferyl Phosphate, 1.2 mM, in AMP buffer. Preservative: Sodium Azide.

Solution 3 (Matrix Cell Wash) (8A81-04)

SOLUTION 3 | MATRIX CELL WASH 4 Bottles (1000 mL each) Solution 3 (Matrix Cell Wash) containing 0.3 M Sodium Chloride in TRIS buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.

Solution 4 (Line Diluent) (8A46)

SOLUTION 4 | LINE DILUENT 1 Bottle (10 L) Solution 4 (Line Diluent) containing 0.1 M Phosphate buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.

Anexo 3: Técnica cuantitativa (Inmunoturbidimétrico) para la determinación de Dímero D.



D-Dimer

Método inmunoturbidimétrico con látex para la determinación cuantitativa de dímero D

SIGNIFICACION CLINICA

El proceso de coagulación culmina con el clivaje del fibrinógeno en monómeros de fibrina, los cuales espontáneamente se agregan para generar fibrina. Luego y por acción del factor XIII activado, se produce el entrecruzamiento de dos dominios D de los mismos mediante enlaces covalentes resultando un coágulo sólido y estable. El sistema fibrinolítico activa la conversión del plasminógeno en plasmina que a su vez cliva la malla de fibrina en fragmentos más pequeños. Estos contienen un nuevo determinante antigénico dado por los dominios D entrecruzados (dímero D), resistente a la acción de la plasmina. El término dímero D abarca una mezcla de fragmentos y complejos de distinto peso molecular y su aumento es un indicador de una coagulación exacerbada.

Niveles elevados de dímero D se asocian a enfermedades tromboticas como trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), CID, infarto de miocardio, enfermedades malignas, complicaciones obstétricas, embarazo, cirugías y postrauma.

En pacientes en los que se sospecha un desorden trombotico, un resultado negativo en combinación con una baja probabilidad clínica "pretest" tiene un alto valor predictivo negativo.

FUNDAMENTOS DEL METODO

El dímero D presente en la muestra, es capaz de aglutinar las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-dímero D. La turbidez causada por la aglutinación de las partículas de látex es proporcional a la concentración de dímero D en la muestra y puede ser medida espectrofotométricamente.

REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: solución de buffer HEPES 100 mmol/l.

B. Reactivo B: suspensión de partículas de látex, recubiertas con anticuerpos anti-dímero D en buffer HEPES 10 mmol/l.

C. Reactivo C: solución de buffer fosfatos 20 mmol/l.

Calibrator: plasma humano liofilizado adicionado con dímero D. Ver el valor de dímero D asignado en el rótulo.

REACTIVOS NO PROVISTOS

- Agua destilada o desionizada

- **D-Dimer Control** de Wiener lab.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos A, B y C: listos para usar.

Previo al uso se aconseja dejar equilibrar a la temperatura de trabajo. El Reactivo B debe ser homogeneizado varias veces por inversión suave, antes de usar.

Calibrator: reconstituir con 1 ml de agua desionizada. Tapar y dejar a temperatura ambiente entre 15 - 30 minutos. Antes de usar, homogeneizar varias veces por inversión, evitando la formación de espuma.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

Los reactivos contienen azida de sodio. Evitar el contacto con la piel y los ojos. Además, la azida puede reaccionar con las cañerías de cobre y plomo formando azidas de metal altamente explosivas.

Todas las muestras de pacientes deben manipularse como si fueran capaces de transmitir infección.

El Calibrator ha sido examinado para HBsAg, HCV y HIV, encontrándose no reactivo. No obstante, debe ser empleado como si se tratara de material infeccioso.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de química clínica.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Reactivos Provistos: estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. No congelar. Una vez abiertos, son estables por 4 semanas a 2-10°C.

El Calibrator reconstituido es estable 12 horas a 2-10°C o 4 semanas mantenido a -20°C. Evitar congelar y descongelar más de una vez.

MUESTRA

Plasma citratado

a) Recolección: obtener sangre cuidadosamente, evitando estasis o espuma, y colocarla en un tubo con anticoagulante en proporción 9 + 1 (ejemplo: 4,5 ml de sangre + 0,5 ml de anticoagulante). Mezclar suavemente. Centrifugar y separar el plasma antes de los 30 minutos. La extracción se debe efectuar con jeringas plásticas.

b) Aditivos: para obtener el plasma puede emplearse **Anticoagulante TP** de Wiener lab. o citrato de sodio 3,8% o 3,2%. No utilizar EDTA o heparina.

c) Sustancias interferentes conocidas: muestras hemolizadas, lipémicas o contaminadas pueden interferir con la determinación.

No se observan interferencias por bilirrubina hasta 21 mg/dl, triglicéridos hasta 350 mg/dl, y hemoglobina hasta 250 mg/dl. Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: una vez separado el plasma es estable 8 horas entre 15-25°C, 24 horas a 2-10°C o 4 semanas a -20°C. Si el plasma se va a congelar, el tiempo transcurrido desde la toma de muestra no debe superar las 4 horas.

CONDICIONES DE REACCION

Parámetros generales para coagulómetros

Nombre del test	D Dimer
Long. de onda primaria	405 ó 575 nm
Temperatura	37°C
Volumen de muestra	25 ul
Volumen de Reactivo A	100 ul
Volumen de Reactivo B	50 ul
Tiempo de Incubación	
Reactivo A + Muestra	30 segundos
Tiempo de lectura - ΔTpo	180 segundos

Solicitar adaptaciones para los analizadores comercializados por Wiener lab. Las adaptaciones no provistas por Wiener lab deben ser validadas.

CALIBRACION

Diluir el Calibrator en las siguientes proporciones: 1/1, 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 empleando Reactivo C como diluyente. Graficar el cambio de absorbancia registrado en función de la concentración de cada punto de dilución, aplicando un ajuste "log-log linear". La concentración de dímero D se determina por interpolación en la curva de calibración. En coagulómetros de la línea COR Series la calibración es realizada en forma automática por el instrumento.

Se debe realizar una nueva curva de calibración cada vez que se cambie de lote de reactivo o calibrador.

METODO DE CONTROL DE CALIDAD

D-Dimer Control de Wiener lab.

Los Controles son procesados de la misma manera que las muestras.

VALORES DE REFERENCIA

<0,40 ug/mL FEU

Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio valor de referencia.

Tabla de conversión de unidades

ng/ml DDU	ug/ml o mg/l DDU	ug/ml o mg/l FEU
200	0,20	0,40

DDU: Unidades de dímero D

FEU: Unidades equivalente de Fibrinógeno

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA.

Una nueva calibración debe realizarse cada vez que se cambie de lote de reactivos, o cuando los resultados del control de calidad interno estén fuera del intervalo considerado aceptable. Se recomienda que la calibración se repita cada 2 meses.

Las muestras lipémicas pueden dar resultados falsamente elevados.

La presencia de factor reumatoideo y de anticuerpos HAMA, puede causar sobrestimación de los valores de dímero D. Los resultados para dímero D deben ser interpretados conjuntamente a otros datos clínicos y complementados con alguna imagen diagnóstica.

El agua destilada empleada para la reconstitución del Calibrator debe ser libre de preservativos y contaminación microbiana, de lo contrario pueden obtenerse resultados poco confiables.

PERFORMANCE

a) Precisión:

Muestras	Media ug/ml FEU	D.S. _w	C.V. _w (%)	D.S. _T ug/ml FEU	CV _T (%)
Nivel 1	0,807	0,062	7,7	0,089	7,6
Nivel 2	1,934	0,062	4,6	0,088	4,6

b) Sensibilidad: el límite de detección es 0,16 ug/mL FEU.

c) Rango de medición: 0,25 - 12,0 µg/mL FEU.

Las muestras por encima de 12,0 µg/mL FEU, deben ser diluidas 1+3 con Reactivo C y analizadas nuevamente. Multiplicar el resultado por 4.

d) Efecto prozona: no se evidencia efecto prozona hasta 120 ug/ml FEU

PRESENTACION

40 determinaciones:

2 x 2,5 ml Reactivo A

2 x 1 ml Reactivo B

1 x 6 ml Reactivo C

1 x → 1 ml Calibrator

(Cód. 1705026)

BIBLIOGRAFIA

- Armando Tripodi, "D-Dimer testing in Laboratory Practice" Clinical Chemistry 57:9, 1256-1262 (2011).
- B. H. Mavromatis, C.M Kessler, "D-Dimer testing: the role of the clinical laboratory in the diagnosis of pulmonary embolism" J. Clin. Pathol. 2001; 54:664-668.
- W.A.M. Lucassen, "Qualitative point of care D-Dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care" Journal of Thrombosis and Haemostasis 13: 1004-1009.
- M. Di Nisio, "Diagnostic accuracy of D-Dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review" Journal of Thrombosis and Haemostasis 5; 296-304 (2006).
- Tripodi Armando, "Performance of quantitative D-Dimer methods: results of the Italian external quality assessment scheme". Journal of Thrombosis and Haemostasis 5, 184-185.
- Curtin N., Highe G. Harris, "Extensive evaluation of the IL test D-Dimer immunoturbidimetric assay on the ACL 9000. determines de D Dimer cut off value for reliable exclusion of venous thromboembolism" Lab. Hematol. 2004, 10(2):88-94.

Anexo 4: Inserto para la determinación de Tiempo de Protrombina.



CE

PT

PT

Tromboplastina cálcica

Determinación cuantitativa del Tiempo de Protrombina (PT)

IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

Los factores extrínsecos de la coagulación se activan en presencia de tromboplastina cálcica en plasma citratado. El proceso de medición del tiempo de protrombina en una etapa única, mide el tiempo de coagulación del plasma después de la adición del reactivo.

SIGNIFICADO CLINICO

Desde su descripción por Quick en 1935, el Tiempo de Protrombina (PT) o Tiempo de Quick ha servido para determinar trastornos de la coagulación, la PT es la determinación más frecuente junto con la APTT.

La PT es sensible a las anomalías de los factores extrínsecos de la coagulación (Factor II, V, VII, X y fibrinógeno), así como sus inhibidores. Es, además, un indicador de enfermedades hepáticas.

Se utiliza frecuentemente para la monitorización de las terapias con anticoagulantes^{1,2,3}.

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

REACTIVOS

R	Tromboplastina cálcica liofilizada, extracto de acetona deshidratada de cerebro de conejo y CaCl ₂ . Tampón y conservantes.
Opcional	CONTROL NORMAL REF: 1709104 CONTROL PATHOLOGIC REF: 1709106

PREPARACION

R: Reconstituir (→) el contenido del vial con 2.0 mL de agua destilada. Tapar y mezclar suavemente evitando la formación de espuma hasta disolver el total del contenido, 15 minutos. Estabilidad: 7 días a 2-8°C.

Introducir el agitador magnético en el vial antes de usar el reactivo del analizador.

La posición del reactivo está definida en el apartado de reactivos del Biobas1000.

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.

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

- 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%.

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

Centrifugar la muestra a 1500 x g 15 min. y transferir el plasma a contenedores de vidrio silicónado 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 4 horas a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

El procedimiento a usar está definido en el analizador. Seguir las instrucciones de preparación y asignación de reactivos.

CALIBRACIÓN

Usar el calibrador de coagulación de Spinreact, Ref. 1709101.

Asignar el valor de ISI específico del lote de reactivo e introducir el valor del calibrador.

Introducir los valores de la curva de calibración indicados en la tabla:

Dilución del Calibrador	100 %	50 %	25 %	0 %
-------------------------	-------	------	------	-----

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 y 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

Es posible dar los resultados en segundos, en porcentaje del normal, en tasa de protrombina, dividiendo los resultados de la muestra (seg) por los resultados del COAGULATION CAL (seg) o en Tasa Normalizada Internacional (INR).

PT (segundos) 13-17 seg

PT (porcentaje) 70-120%

PT (tasa) 0.9 – 1.2

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

CARACTERISTICAS DEL METODO

Precisión: Los resultados dependen de múltiples factores como el instrumento, la técnica y el reactivo usado. La precisión ha sido asignada ensayando plasmas normales y patológicos, en diferentes instrumentos, obteniendo los siguientes resultados:

	Intraserie (n= 20)	
Plasma	Normal	Patológico
CV (%)	1.95	2.9

Sensibilidad:

%Factor	PT (seg)			
	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X
100	11.6	11.6	11.8	11.7
50	11.7	13.9	12.8	13.3
40	12.3	14.9	13.5	14.1
30	12.8	15.9	13.9	14.8
20	14.1	18.3	15.2	17.0
10	16.6	22.2	17.1	20.4

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

INTERFERENCIAS

No usar como anticoagulante oxalato sódico, EDTA o heparina.

Anticoceptivos orales, corticoides o terapias con anticoagulantes pueden influir en los resultados.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en su determinación^{3,4}.

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. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
2. Arkin C et al. One stage PT and APTT; Approved Guideline vol 16 nº 3 NCCLS 996.
3. Erichetti, A.M ET AL. Management of Oral Anticoagulant Therapy : Experience with an Anticoagulation Clinic, 1984. Arch Inter Med 144: 1966-68.
4. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
5. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.

PRESENTACION

Ref: 1709226

Cont.

10 x 2 mL

Anexo 5: Guía de observación.

Tema/artículo científico	Autor(es)	Resumen	Introducción	Resultados	Conclusiones	Discusión
Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica	Tello A., Rubio B., Franco P. y colaboradores. 25 de abril 2011	X	X			
Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio: Manual	Organización Mundial de la Salud 2016	X	X			
Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV)	Organización Panamericana de la Salud 01 de febrero 2020		X			
Los parámetros anormales de la coagulación están asociados con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus novedoso.	Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. 19 de febrero 2020	X	X	X	X	
Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China	Huang Ch., Wang Y., Li X., y col. 21 de febrero 2020	X	X	X		X
Revisión de las características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Jiang F., Deng L., Zhang L., y colaboradores 04 de marzo 2020	X	X	X	X	
COVID-19 y el sistema cardiovascular.	Zheng Y., Ma Y., Zhang J. y colaboradores. 05 de marzo 2020	X	X		X	
Pandemia de COVID-19 en Panamá: lecciones de los riesgos únicos y oportunidades de investigación para América Latina.	Loaiza J., Kosagisharaf R., Eskildsen G., y colaboradores. 09 marzo 2020	X	X		X	
Análisis de causa y estrategia de diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía en pacientes con nueva neumonía por coronavirus (COVID-19)	Heng M., Yu H. 14 de marzo 2020	X	X		X	X

Utilidad diagnóstica de las determinaciones de datos de laboratorio clínico para pacientes con COVID - 19 grave	Gao Y., Li T., Han M., y col. 17 marzo 2020	X	X	X		
Observación clínica y manejo de pacientes con COVID-19	Li T., Lu H., Zhang W. 25 de marzo 2020	X	X			
Guía provisional de ISTH sobre reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID - 19	Thachil J., Tang N., Gando S., y col. 25 de marzo 2020	X	X	X	X	
Virología, epidemiología, patogénesis y control de COVID-19	Jin Y., Yang H., Ji W., y colaboradores. 27 de marzo 2020	X	X		X	
Características epidemiológicas y características clínicas de 32 casos críticos y 67 no críticos de COVID-19 en Chengdu	Zheng Y., Xu H., Yang M., y col. 06 de abril 2020	X	X			
Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV y lecciones del pasado	Giannis D., Ziogas I., Gianni P. 09 de abril de 2020	X	X		X	
COVID-19 con diferentes severidades: un estudio multicéntrico de características clínicas	Feng Y., Ling Y., Bai T., y col. 10 de abril 2020	X	X			X
COVID - 19 y el laboratorio de hematología clínica.	Frater J., Zini G., D'Onofrio G., Rogers H. 20 de abril 2020	X	X	X		
Hipercoagulabilidad severa relacionada con COVID-19 en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda	Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., y col. 21 de abril 2020	X	X	X	X	
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19.	Vivas D., Roldán V., Esteve-Pastor M. y colaboradores. 22 de abril 2020	X	X		X	
Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19.	San Juan J., Gauna M., & Bernava. L.	X	X		X	

	25 de abril 2020					
Tormenta de citocinas COVID-19: la interacción entre la inflamación y la coagulación	Jose R., Manuel A. 27 de abril de 2020		X	X		
Confirmación de la alta incidencia acumulada de complicaciones trombóticas en pacientes críticos en UCI con COVID-19: un análisis actualizado	Klok A., Kruij M., Meer N., y col. 30 de abril 2020	X	X			
Tromboembolismo venoso y COVID-19	Bertoletta L., Montanic F., Sanchez P. Abril 2020	X	X			
Una descripción general de COVID-19	Shi Y., Wang G., Cai X., y colaboradores. 08 mayo 2020	X	X		X	
COVID-19 y ECMO: la interacción entre la coagulación y la inflamación: una revisión narrativa	Kowalewski M., Fina D., Słomka A., y col. 8 de mayo 2020	X	X		X	
Valor pronóstico de biomarcadores cardiovasculares en COVID-19: una revisión	Aboughdir M., Kirwin T., y col. 11 de mayo 2020	X	X			
COVID-19: progresión de la enfermedad y coagulación intravascular: estado actual y perspectivas futuras	Harenberg J., Favaloro E. 14 de mayo de 2020	X	X	X	X	
Hallazgos hematológicos y complicaciones de COVID-19	Terpos E., Stathopoulos I., Elalamy I., y col. 23 de mayo 2020	X	X	X	X	
Trombocitopenia de fase tardía en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19)	Chen W., Li Z., Yang B., y col. 26 de mayo 2020	X	X	X		X
La pandemia de COVID-19 y su impacto en la población de cardio-oncología.	Asokan I., Rabadia S., Yang E. 28 de mayo 2020	X	X		X	
COVID-19 y embolia pulmonar aguda: ¿qué se debe considerar para indicar una tomografía computarizada de angiografía pulmonar?	Lima B., Pinheiro P., Zanetti G., Marchiori E. 01 de junio 2020	X	X	X	X	X

El efecto de la enfermedad por coronavirus 2019 en las enfermedades cardiovasculares	Askin O., Tanrıverdi., Askin H. 01 de junio 2020	X	X	X	X	
COVID-19 y el estado de hipercoagulabilidad: una nueva perspectiva terapéutica	Paiter J., Oliveira B., Carmo P., y colaboradores. 01 de junio 2020	X	X	X	X	
COVID-19: manifestaciones clínicas y de laboratorio en la nueva infección por coronavirus	Xavier A., Silva J., Almeida J., y colaboradores. 01 de junio 2020	X	X	X		
Anomalías de la coagulación y trombosis en pacientes con COVID-19	Levi M., Thachil J., y col. 01 Junio de 2020		X	X		
Epidemiología, diagnóstico, tratamiento y perspectivas futuras sobre el SARS-COV-2: un artículo de revisión	Cezarotti M., Pires P., Silveira R., y col. 03 de junio 2020	X	X		X	
COVID-19 y coagulación: hemorragia y manifestaciones trombóticas de la infección por SARS-CoV-2	Al-Samkari H., Karp R., Dzik W., y colaboradores. 03 de junio 2020	X	X	X	X	X
COVID-19 y sus implicaciones para la trombosis y la anticoagulación.	Connors M., Levy J. 4 de junio de 2020	X	X		X	
Epidemiología, curso clínico y resultados de adultos críticos con COVID-19 en la ciudad de Nueva York: un estudio de cohorte prospectivo	Cummings M., Baldwin M., Abrams D., y col. 12 de junio 2020	X	X	X		
¿La trombosis asociada a COVID-19 es causada por la sobreactivación de la cascada del complemento? Una revisión de la literatura	Fletcher-Sandersjö A., Bellander B. 16 de junio 2020	X	X			
Disfunción endotelial en la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): influencias de género y edad	Froldi G., Dorigo P. 17 de junio 2020	X	X			
Disfunción de la coagulación: un sello distintivo de COVID-19	Fei Y., Tang N., Liu H., y col. 18 de junio 2020	X	X	X		
COVID-19: Revisión de los últimos medicamentos y terapias disponibles contra el	Magro G. 20 de junio de 2020	X	X	X		

SARS-CoV-2. La coagulación y la inflamación se cruzan						
Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una breve revisión sobre las manifestaciones hematológicas	Słomka A., Kowalewski M., Żekanowska E. 20 de junio 2020	X	X		X	
COVID-19: diagnóstico de laboratorio para médicos. Un artículo actualizado	Falci L., Emery E., Andriolo A. 22 de junio 2020	X	X			
Muertes por COVID-19 en Brasil: ¿cuántas y cuáles estamos identificando?	Barboza E., Harumi L., Azeredo R., y col. 22 de junio 2020	X	X			
COVID-19: una colisión de las vías del complemento, la coagulación y la inflamación	Chauhan A., Wiffen L., Brown T. 30 de junio 2020	X	X	X	X	
Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV y lecciones del pasado	Giannis D., Ziogas I., Gianni P. Junio 2020	X	X		X	X
COVID-19: manifestaciones clínicas y de laboratorio en la nueva infección por coronavirus.	Silva J., Almeida J., Conceição J., y colaboradores. 01 de julio 2020	X	X	X		
Evaluación breve sobre COVID-19: La epidemia de 2020 causada por SARS-CoV-2	Suradkar P. 01 de julio 2020	X	X			
Coagulopatía en COVID-19: Manifestaciones y manejo	Mucha S., Dugar S., McCrae K., y colaboradores. 01 de agosto 2020	X	X	X		X