

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**



“Certeza diagnóstica de la tromboelastografía y las pruebas de coagulación convencionales en alteraciones de la coagulación en pacientes con enfermedad por COVID-19”

Nombre del alumno

Xchelha Martínez Montiel

Que para obtener el título de Especialista en Patología Clínica.

Nombre del tutor y cotutores

Dr. Celso Montoya González

Dra. Marcela Elizabeth Núñez Martínez

Ciudad Universitaria, CD. MX.

Octubre, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'J' and 'O' followed by a long horizontal stroke.

DRA. MARCELA ELIZABETH NUNEZ
JEFA DE SERVICIO DE LABORATORIO CLÍNICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÍA CLÍNICA
CENTRO MÉDICO ABC

A handwritten signature in black ink, featuring a large, circular 'M' and 'E' followed by a vertical line.

DR. CELSO MONTOYA GONZÁLEZ
ASESOR DE TESIS
JEFE DE URGENCIAS MÉDICAS
CENTRO MÉDICO ABC

A handwritten signature in red ink, consisting of a large, circular 'C' and 'M' followed by a horizontal line.

Ciudad de México a 20 de agosto 2021

Dra. Xchelha Martínez Montiel
Investigador Principal

La presente es para informarle que el Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación, en su sesión ordinaria del 9 de agosto 2021 revisaron el protocolo:

“Certeza diagnóstica de la tromboelastografía y las pruebas de coagulación convencionales en alteraciones de la coagulación en pacientes con enfermedad por COVID-19”.

El dictamen de los comités fue:

APROBADO PARA SU REALIZACIÓN EN EL CENTRO MÉDICO ABC

NÚMERO ABC-21-35

Se le solicita un informe mensual, siendo su primer informe para **septiembre 2021**. De ser terminado, suspendido o cancelado dicho protocolo deberá de emitir un informe de forma inmediata a los Comités de Investigación y Ética en Investigación

Atentamente,



[Signature]
Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña
Presidente del Comité
de Investigación
Centro Médico ABC



[Signature]
Dr. José Eduardo San Esteban Sosa
Presidente del Comité de Ética
en Investigación
Centro Médico ABC

Agradecimientos:

En primer lugar, agradezco a dos grandes profesores y guías en la investigación. A la Dra. Ivonne Roy y al Dr. Juan O. Talavera, sin ustedes, sus virtudes, su paciencia y su constancia en la enseñanza este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos siempre fueron útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Han formado parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que los caracterizan. Muchas gracias por estar ahí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas.

A mis profesores de la especialidad que siempre estuvieron ahí, preocupados por mi aprendizaje y motivándome para no rendirme, gracias Dra. América Ramírez, Dra. Marcela Núñez, Q.F.B Javier Bautista, Q.F.B Alma Corona, Dra. Fátima Castillo Dr. Antonio Salas, y Dra. Blanca Velázquez, sus pláticas, consejos y experiencia tratate de llevarlas siempre conmigo.

Sin duda alguna a mis padres. Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños, esperanzas y locuras. Compañía y abrigo durante los días y noches más difíciles desde que emprendí este camino. Siempre han sido mis mejores guías y consejeros de vida. Hoy que concluyo un paso más en mi andar científico, les dedico a ustedes este logro, como una meta más conquistada. Orgullosa de que ustedes sean mis padres y estén a mi lado en todo momento.

A mis amigos y compañeros de viaje que sin ellos esto no hubiese sido divertido, gracias por soportar mis locuras y mis pláticas científico-filosóficas a las dos de la mañana, siempre serán mis hermanos de vida. Eduardo, Miguel, Paulina, Mabel y por su puesto al Dr. Javier Baquera y a Laura García la bióloga molecular más lista que conozco, gracias por comprenderme, tenerme paciencia y enseñarme que en este mundo todavía existen los amigos.

Y por último gracias a Rodrigo Sánchez, mi jugador dos, mi amigo, mi cómplice, mi Dodomeki, por apoyarme, comprenderme y amarme en todas las condiciones que hemos vivido hasta ahora, por levantarme en mis mañanas más pesadas, por la sinceridad con la que apoyas mis proyectos, por ser el quantum que nunca se agota, gracias amor, espero algún día regresar todo lo que has hecho por mí.

También agradezco a Newton cachorro (que, aunque no puede leer porque es un perro) su existencia ha sido fundamental en mi vida ya que sin él todos mis arribos a casa después de una jornada COVID no hubiesen sido las mismas.

Gracias al centro médico ABC por brindarme más que un lugar de enseñanza una segunda casa.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	4
I. INTRODUCCIÓN	5
II. MARCO TEÓRICO.....	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III.1. Pregunta de investigación	20
IV. JUSTIFICACIÓN.....	20
V. OBJETIVOS.....	22
V.1. Objetivo general	22
V.2. Objetivos específicos	22
VI. HIPÓTESIS.....	22
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
VII.1. Diseño de estudio	23
Tamaño de muestra.....	23
VII.2. Población de estudio	24
Criterios de selección.....	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	25
Criterios de eliminación	25
VII.3. Variables de estudio.....	28
VII.4. Estrategia de estudio.....	28
VII.5. Intervención.....	28
VII.6. Recolección de los datos.....	28
Consentimiento informado	28
Variables de posible confusión.....	29
VII. 7. Error de medición.....	30
VII. 8. Análisis estadístico.....	30
VII.9. Aspectos éticos	31
VII. 10. Factibilidad del estudio.....	31
VII.11. Conflicto de intereses.....	32
VIII. RESULTADOS.....	32
IX.DISCUSIÓN	32
X.CONCLUSIÓN	44
XI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	45
VIII. REFERENCIAS	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Síntomas clínicos de paciente con COVID-19.....	9
Tabla 2 Características de laboratorio de pacientes con COVID-19	10
Tabla 3 Complicaciones y tratamiento en los grupos muerte y recuperados con COVID-19.....	11
Tabla 4 Variables independientes, escala y definición	25
Tabla 5 Variables dependientes, escala y definición operacional.....	26
Tabla 6 Características generales de la población	33
Tabla 7 Características generales e intrahospitalarias de la población contra el desenlace	34
Tabla 8 Tiempo de protrombina.....	38
Tabla 9 Tiempo de reacción R	39
Tabla 10 Rango de apertura K	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Odds ratio de las principales variables que predicen un COVID-19 grave.	8
Figura 2 Posibles objetivos terapéuticos para SARS-CoV-2 y COVID-19.....	12
Figura 3 Modelo celular de la coagulación	16
Figura 4 Tromboelastografía normal y parámetros analizados.....	17
Figura 5 Calculo de tamaño de muestra.....	23
Figura 6 Diseño arquitectónico del estudio.....	27
Figura 7 Grafico de cajas, variables significativas en el desarrollo de coagulopatías... ..	35
Figura 8 Curvas ROC.....	37
Figura 9 Normograma de Fagan de la protrombina.....	39
Figura 10 Normograma de Fagan del tiempo de reacción R.....	40
Figura 11 Normograma de Fagan de la reacción de apertura K.....	41

ABREVIATURAS

ACE2 = Receptor de enzima convertidora de angiotensina.

CID = Coagulación Intravascular Diseminada

COVID-19 = Coronavirus Disease 2019

FV = Factor cinco

FIXa = Factor nueve activado

FXI = Factor once

FXa = Factor diez activado

FXIII = Factor trece

HAS = Hipertensión Arterial Sistémica

INR = Radio Internacional Normalizado

IP = Insuficiencia pulmonar

LDH = Deshidrogenasa Láctica

LRA = Lesión Renal Aguda

NK = Célula asesina natural

OMS = Organización Mundial de la Salud

PCR = Proteína C Reactiva

PCR-RT = Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

PDF = Producto de degradación de fibrina

SARS-CoV-2 = Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SDRA = Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

TEG = Tromboelastografía

TF = Factor Tisular

TMPRSS = Enzima serina proteasa celular

TP = Tiempo de protrombina

TTPa = Tiempo de tromboplastina parcial activado

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

vWF = Factor de Von Willebrand

RESUMEN

La enfermedad COVID-19, es una patología emergente, secundaria a la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, caracterizada por la presencia de un conjunto de signos y síntomas como fiebre, tos, cefalea, mialgias, saturación de oxígeno alterada entre otros, provocando un síndrome respiratorio agudo, en ocasiones severo. En marzo de año 2020 la OMS declaró estado de pandemia por esta enfermedad, convirtiéndose en un problema mundial. Hasta el mes de mayo 2021 ha causado 3.3 millones de muertes a nivel mundial. En México se presentan 18,696 casos nuevos por 1 millón de personas o 704 casos nuevos por día. Si bien no es una enfermedad con alta mortalidad en personas menores de 65 años este panorama se modifica en personas que superan esta edad aumentando el riesgo si presentan comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus o enfermedades de origen inmunológico.

A medida que el SARS-CoV-2 se distribuye por todo el mundo, su heterogeneidad clínica se vuelve más evidente. Observando que los pacientes infectados con el virus tienen una mayor incidencia de complicaciones trombóticas conduciendo al desarrollo de coagulopatías, en su mayoría un estado de hipercoagulabilidad o en su punto más grave coagulopatía intravascular diseminada.

Dados estos retos diagnósticos la caracterización temprana de la coagulopatía específica del paciente puede no solo evitar incidentes iatrogénicos, sino también mejorar los resultados, especialmente si se tiene en cuenta que la coagulopatía por Covid-19 puede conducir de manera insidiosa a complicaciones respiratorias, renales, coagulación intravascular diseminada y finalmente la muerte.

El énfasis en la elevación de los marcadores relacionados con la coagulación, como el dímero D, la proteína C reactiva (PCR), los tiempos de coagulación y los productos de degradación de la fibrina se encuentran típicamente alterado en pacientes con trombosis, sin embargo, también pueden indicar un estado inflamatorio, pero no reflejan las complejidades de las alteraciones en las coagulopatías ocasionadas por esta enfermedad.

La tromboelastografía (TEG), al ser un estudio de sangre total, resulta ser más inclusivo ya que evalúa la contribución global de las células sanguíneas, plaquetas y plasma durante la formación del coágulo. Por lo tanto, la TEG podría contemplarse como otra herramienta útil en la pandemia actual. Teniendo en cuenta las posibles ventajas, la TEG podría guiar mejor el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Este estudio de proceso de tipo observacional y retrospectivo se realizará con la finalidad de identificar que estudio de laboratorio tiene la mayor certeza diagnóstica en las coagulopatías por COVID-19 si las pruebas convencionales de coagulación o la tromboelastografía.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 es una patología emergente causada por un coronavirus y conocida actualmente como COVID-19, esta se caracteriza por la presencia de un conjunto de signos y síntomas como fiebre, tos, cefalea, mialgias, saturación de oxígeno alterada entre otros, provocando un síndrome respiratorio agudo, en ocasiones severo. En marzo de año 2020 la OMS declaró estado de pandemia por esta enfermedad, convirtiéndose en un problema mundial. Hasta el mes de mayo 2021 ha causado 3.3 millones de muertes a nivel mundial. En México se presentan 18,696 casos nuevos por 1 millón de personas o 704 casos nuevos por día. Si bien no es una enfermedad con alta mortalidad en personas menores de 65 años este panorama se modifica en personas que superan esta edad aumentando el riesgo si presentan comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus.

A medida que el SARS-CoV-2 se propaga a nivel mundial, su heterogeneidad clínica se vuelve más evidente. Además del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia respiratoria, también se ha observado que los pacientes infectados con el virus tienen una mayor incidencia de complicaciones trombóticas conduciendo al desarrollo de coagulopatías, en su mayoría un estado de hipercoagulabilidad o en su punto más grave coagulopatía intravascular diseminada. Los informes de autopsias realizados en pacientes infectado con

COVID han demostrado que se generan depósitos de fibrina intraalveolar, daño endotelial y trombosis generalizada con microangiopatía sin formación de membrana hialina y/o invasión neutrofilica observada en otras formas de SDRA.

Dados estos retos diagnósticos y por ende manejos complejos del paciente, se ha llegado a implementar un tratamiento empírico o preventivo con anticoagulantes. Aunado a esto además de los estados trombóticos, los pacientes con enfermedad por COVID pueden desarrollar complicaciones hemorrágicas, las cuales han sido subestimadas, ya que algunos pacientes presentan eventos cerebrovasculares, manifestaciones hemorrágicas gastrointestinales y/o pulmonares, y en estas circunstancias un tratamiento anticoagulante incorrecto podría ser fatal. La caracterización temprana de la coagulopatía específica del paciente puede no solo evitar incidentes iatrogénicos, sino también mejorar los resultados, especialmente si se tiene en cuenta que la coagulopatía por Covid-19 puede conducir de manera insidiosa a complicaciones respiratorias, renales, coagulación intravascular diseminada y finalmente la muerte(1).

El énfasis en la elevación de los marcadores relacionados con la coagulación, como el dímero D, la proteína C reactiva (PCR), los tiempos de coagulación y los productos de degradación de la fibrina se encuentran típicamente alterado en pacientes con trombosis, sin embargo, también pueden indicar un estado inflamatorio, pero no reflejan las complejidades de las alteraciones en las coagulopatías ocasionadas por esta enfermedad. Y lo que es más relevante, estas variables de laboratorio no caracterizan las multifacéticas anomalías de la actividad plaquetaria, como agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad. En general los diversos componentes de las coagulopatías por Covid-19 ya sea trombótica o hemorrágica, siguen siendo un reto en el diagnóstico y en el tratamiento.

La tromboelastografía (TEG), al ser un estudio de sangre total, resulta ser más inclusivo ya que evalúa la contribución global de las células sanguíneas, plaquetas y plasma durante la formación del coágulo, imitando los procesos de coagulación in vivo (2). La TEG puede medir profundas alteraciones hemostáticas, e identifica los componentes disfuncionales clave, desde la fase de inicio de la coagulación hasta la fase de fibrinólisis. Por lo tanto, la TEG podría contemplarse

como otra herramienta útil en la pandemia actual. Teniendo en cuenta las posibles ventajas, la TEG podría guiar mejor el tratamiento de los pacientes con disfunción plaquetaria. Hasta el momento la poca evidencia reportada sugiere que la TEG es un estudio más específico para el diagnóstico de coagulopatías, alteraciones plaquetarias y plasmáticas, aunque no existe ningún estudio que compare estas dos pruebas de laboratorio en pacientes con Covid-19.(3) Por lo tanto, con este estudio se busca evaluar que examen de laboratorio evalúa de mejor manera la función plaquetaria, si las pruebas convencionales de coagulación o la tromboelastografía (TEG).

II. MARCO TEÓRICO

En diciembre 2019 surgió un brote de una enfermedad causada por un coronavirus, llamada COVID-19, por sus siglas en inglés de *coronavirus disease 2019*, debido a que es causado por un coronavirus y su presentación clínica es semejante al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) se le denominó SARS-CoV-2; esta enfermedad comenzó en la provincia de Wuhan, China y se extendió rápidamente por todo el mundo. Esta epidemia fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el día 12 de marzo de 2020(4). Las tasas brutas de mortalidad de esta enfermedad, varían globalmente de 5.6 a 15%, con un mayor riesgo de muerte para personas mayores de 65 años y personas portadoras de comorbilidades, como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad e inmunodeficiencias. (5) Un estudio en 46,248 casos demostró que la hipertensión arterial sistémica (HAS) (17%, con un intervalo de confianza [IC] de 95%: 14-22%), diabetes mellitus (8%, IC del 95%: 6-11%), enfermedad cardiovascular (5%, IC del 95%: 4-7%) y la mortalidad respiratoria (2%, IC 95%: 1-3%) son las comorbilidades más prevalentes, mientras que fumar y la obesidad parecen aumentar el riesgo de resultados adversos en COVID-19(6).

Otro estudio reporta que 269 sujetos (49.1%) de 548 catalogados como casos graves desde su ingreso; caracterizados por edad avanzada, HAS y algunos marcadores bioquímicos alterados, como los niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL-2R. IL-6, IL-10 y TNF-a) y el nivel alto de lactato

deshidrogenasa (LDH) se asociaron significativamente como factores de riesgo para presentar una enfermedad grave, donde la mortalidad estimada fue del 1.1% en pacientes no severos y 32.5% en casos severos en un lapso de 32 días de seguimiento, mientras que el análisis de supervivencia reveló que los hombres, la edad avanzada, la leucocitosis, el nivel de LDH, la lesión cardiaca, la hiperglucemia, el uso de dosis altas de corticoesteroides y el Dímero D se asociaban a un desenlace fatal(6), como se observa en la Figura 1.

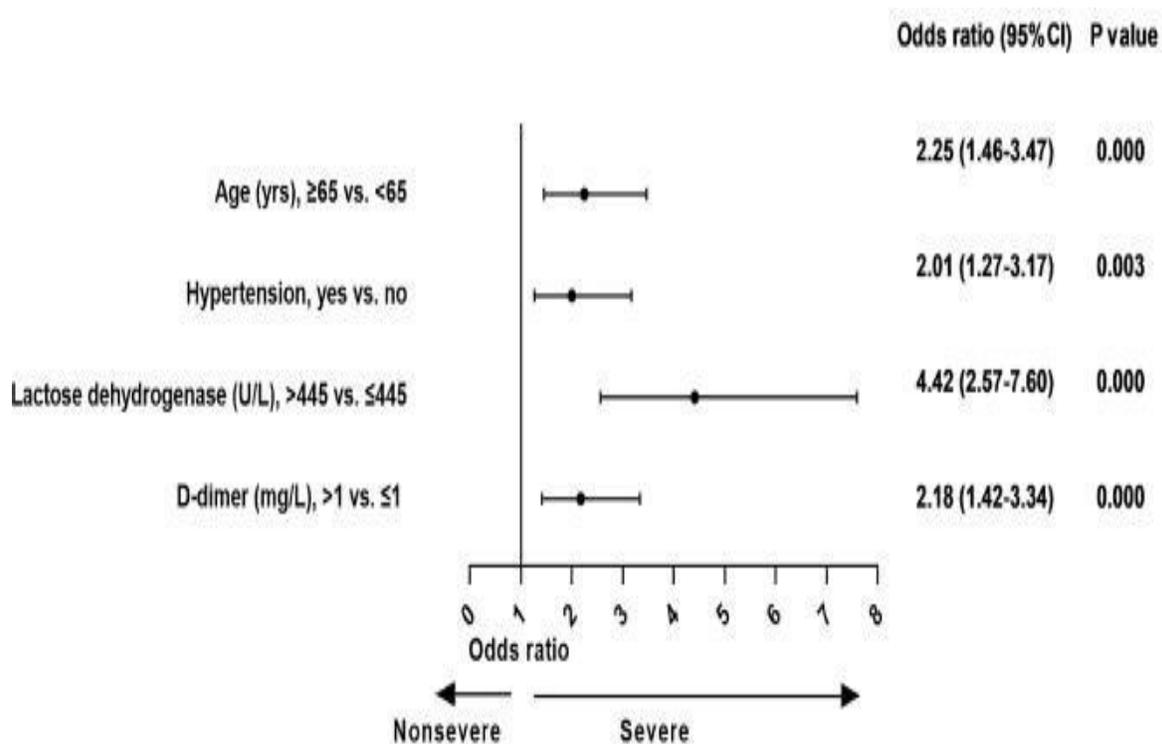


Figura 1 Odds ratio de las principales variables que predicen un COVID-19 grave (6). En este grafico de Forest plot podemos observar que las principales variables para la exacerbación de la COVID-19 son Edad > a 65 años, presentar hipertensión arterial, aumento en la deshidrogenasa láctica (DHL) >445U/L, y niveles elevados de Dímero D >1mg/L. Haciendo énfasis en que al tener la DHL elevada aumenta 3 veces más la posibilidad de complicación, y con las variables que restan solo aumenta 1 vez más la posibilidad de complicación. Aunque todas las variables resultaron significativas.

Aunado a esto también se describe el tiempo de inicio de la sintomatología tendiendo una mediana de 6 días, con una incidencia de enfermedad grave del 18.6%, donde los principales síntomas fueron fiebre, tos, disnea, dolor muscular, dolor de cabeza, diarrea, astenia y nauseas Tabla 1. Mientras que, en comparación con el grupo menos grave, el primero mostró significancia estadística en a edad avanzada, HAS, opacidad bilateral en la radiografía de tórax, disminución en el recuento linfocitario, aumento de la PCR, AST, LDH, dinero D y creatinina quinasa. Tabla 2

	All patients (N=161)	Non-severe (N=131)	Severe (N=30)		<i>p</i> -value
Fever	122 (75.8%)	93 (71%)	29 (96.7%)	8.766	<0.05
Cough	101 (62.7%)	80 (61.1%)	21 (70%)	0.833	0.361
Dyspnea	23 (14.3%)	14 (10.7%)	9 (30%)	7.435	<0.05
Muscle ache	18 (11.2%)	14 (10.7%)	4 (13.3%)	0.172	0.678
Headache	12 (7.5%)	8 (6.1%)	4 (13.3%)	1.848	0.174
Diarrhea	17 (10.6%)	16 (12.2%)	1 (3.3%)	2.038	0.153
Fatigue	64 (39.8%)	49 (37.4%)	15 (30%)	1.617	0.204
Nausea	6 (3.7%)	6 (4.6%)	0	1.427	0.232

Tabla 1 Síntomas clínicos de pacientes con COVID-19(6). En esta tabla podemos observar los principales síntomas clínicos que presentaron los pacientes en dicho estudio, ya sea en pacientes con COVID severo y con COVID no severo, donde se realizó una correlación con los síntomas clínicos y la severidad de a enfermedad, demostrando que los síntomas significativos son disnea y fiebre.

Dentro de las principales complicaciones que presentaron los pacientes se encuentran: Síndrome de dificultad respiratorio aguda (SDRA), lesión cardiaca aguda, lesión renal aguda, shock y coagulación intravascular diseminada (CID) Tabla3.

	All patients (N=161)	Non-severe (N=131)	Severe (N=30)		p-value
White blood cell count ($\times 10^9/L$)	4.36 (3.33, 5.42)	4.17 (3.33, 5.24)	4.76 (3.18, 5.74)	-0.768	0.442
<4.0	66 (41.0%)	57 (43.5%)	9 (30%)	2.841	0.242
4.0-10.0	92 (57.1%)	71 (54.2%)	21 (70%)		
>10.0	3 (1.9%)	3 (2.3%)	0		
Hemoglobin (g/L)	130 (120,141)	131 (121,141)	126 (118,141)	-0.912	0.362
<110	13 (8.1%)	11 (8.4%)	2 (6.7%)	0.098	0.754
Platelet count ($\times 10^9/L$)	168 (131,220)	171 (137,221)	160 (133,214)	-0.708	0.479
<100	11 (6.8%)	8 (6.1%)	3 (10%)	0.581	0.446
Lymphocyte count ($\times 10^9/L$)	1.07 (0.77, 1.43)	1.12 (0.84, 1.45)	0.85 (0.69, 1.06)	-3.304	<0.05
<0.8	42 (26.1%)	29 (22.1%)	13 (43.3%)	5.688	<0.05
Oxygenation index	366 (316,393)	373 (345,400)	259 (247,278)	-8.425	<0.05
Alanine aminotransferase (u/L)	20.3 (15.0, 24.5)	19.3 (14.6, 17.8)	23.9 (17.6, 35.3)	-2.197	0.28
>40	13 (8.1%)	8 (6.1%)	5 (16.7%)	3.667	0.055
Aspartate aminotransferase (u/L)	25.1 (19.9, 32.8)	23.4 (19.0, 28.8)	31.6 (25.9, 49.36)	-4.307	<0.05
>40	22 (13.7%)	10 (7.6%)	12 (40%)	21.676	<0.05
Total bilirubin (umol/L)	10.9 (8.37, 15.43)	10.7 (8.18, 15.3)	12.7 (9.2, 16.9)	-1.257	0.209
>20.5	9 (5.6%)	6 (4.6%)	3 (10%)	1.359	0.244
Serum creatinine (umol/L)	48.2 (38.9, 58.2)	48.3 (38.8, 57.9)	47.5 (39.2, 64.2)	-0.195	0.845
>87	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (3.3%)	1.314	0.252
Creatine kinase (u/L)	72.9 (45.4, 72.2)	68.7 (43.2, 111.3)	100.3 (61.3, 398.6)	-2.802	<0.05
>190	17 (10.6%)	8 (6.1%)	9 (30%)	14.705	<0.05
Lactate dehydrogenase (u/L)	177.1 (141.0, 221.9)	162.0 (133.7, 208.5)	226.2 (193.5, 315.1)	-5.407	<0.05
>225	38 (23.6%)	23 (17.6%)	15 (50%)	14.248	<0.05
C-reactive protein, mg/L	17.9 (8.1, 36.7)	15.4 (5.8, 24.9)	52.2 (28.8, 75.1)	-6.095	<0.05
>8	121 (75.2%)	91 (69.5%)	30 (100%)	12.189	<0.05

Tabla 2 Características de laboratorio de pacientes con COVID-19(6). En esta tabla podemos observar las principales alteraciones en los estudios de laboratorio que presentaron los pacientes en el estudio ya citado, describiendo la correlación que existe entre la alteración de los parámetros con la gravedad de la enfermedad. Donde se analizó que analitos de laboratorios contribuían más la severidad de la enfermedad, demostrando que la linfopenia, la aspartato aminotransferasa (ALT) mayor de 40u/L, la creatinina cinasa mayor a 190mg/dL, la lactato deshidrogenasa (LDH) mayor a >225u/L y la proteína C reactiva >8mg/L. Resultaron estadísticamente y clínicamente significativos para la exacerbación de la COVID-19.

Complications and treatment	Death group (n=109)	Recovered group (n=116)	Statistics	P value
Complications				
Acute respiratory distress syndrome	98 (89.9)	10 (8.6)	148.105*	<0.001
Acute cardiac injury	65 (59.6)	1 (0.9)	93.222*	<0.001
Acute kidney injury	20 (18.3)	0	23.257*	<0.001
Shock	13 (11.9)	0	14.618*	<0.001
Disseminated intravascular coagulation	7 (6.4)	0	7.655*	0.006
Antiviral therapy	90 (82.6)	95 (81.9)	0.017*	0.895
Antibiotics	91 (83.5)	100 (86.2)	0.324*	0.569
High-grade antibiotics	39 (35.8)	21 (18.1)	8.979*	0.003
Antifungal therapy	12 (11.0)	3 (2.6)	5.125*	0.015
Intravenous corticosteroids	88 (80.7)	64 (55.2)	45.820*	<0.001
IVIG	44 (40.4)	44 (37.9)	0.140*	0.708
Respiratory support			132.240*	<0.001
Nasal cannula/mask only	12 (11.0)	103 (88.8)		
Non-invasive ventilation	58 (53.2)	10 (8.6)		
Trans nasal high-flow oxygen	16 (14.7)	3 (2.6)		
Invasive ventilation	21 (19.3)	0		
Extracorporeal membrane oxygenation	2 (1.8)	0		
Length of hospital stay, days	8 (4, 13)	16 (12, 20)	7.858 [†]	<0.001

Data were presented as n (%) or median (Q₁, Q₃). * χ^2 value; [†] Z value. COVID-19: coronavirus disease 2019; IVIG: Intravenous gammaglobulin. High-grade antibiotics refers to carbapenem and/or linezolid. Acute heart injury refers to blood levels of hypersensitive troponin I above the 99th percentile upper reference limit (>28 pg/mL) or new abnormalities shown on electrocardiography and echocardiography.

Tabla 3 Complicaciones y tratamiento en los grupos muerte y recuperados con COVID-19(8). Esta tabla nos muestra el porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones y requerimientos acorde a su desenlace, ya sea muerte o recuperación. Donde se expone que el 89.9% de los pacientes que murieron presentaron síndrome de distrés respiratorio, lesión cardíaca aguda en un 59.6%, lesión renal aguda en un 18.3% y choque en un 11.9%. Así mismo un 80.7% de los pacientes que murieron requirieron corticoesteroides intravenosos y 53.2% soporte ventilatorio invasivo. También nos muestran que los pacientes recuperados presentaron más días de estancia intrahospitalaria que los pacientes que murieron, resultando estadísticamente significativo, pero esto es predecible ya que no están tomando en cuenta la gravedad con la que los pacientes ingresaron al centro hospitalario.

La evidencia molecular sugiere que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para la entrada celular (

Figura), este receptor se expresa en numerosas células, incluidas las células epiteliales de la mucosa oral y los neumocitos tipo 2 productores de tensoactivos.

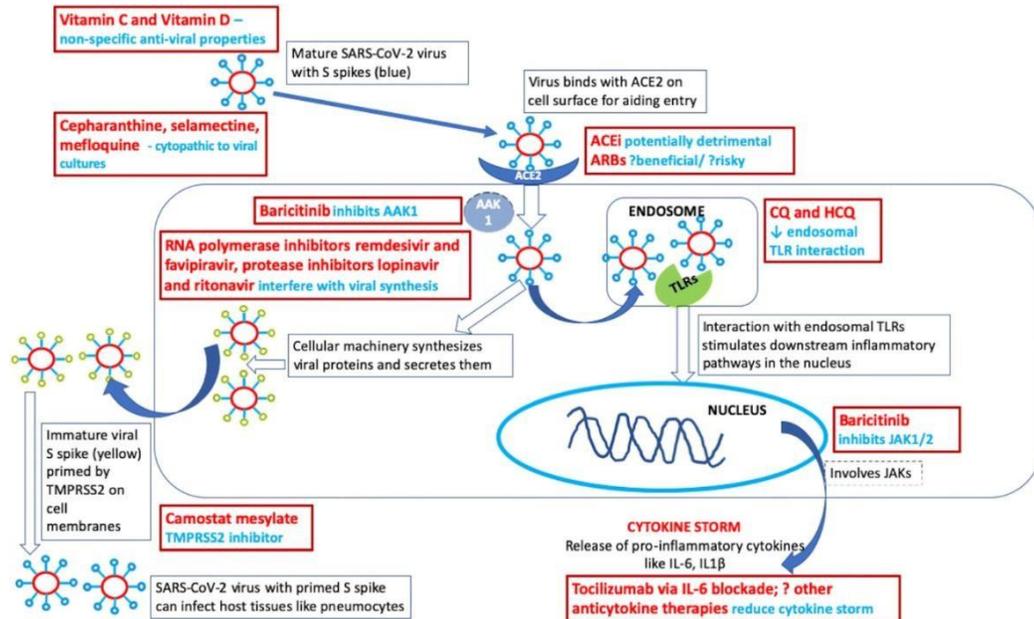


Figura 2. Posibles objetivos terapéuticos para SARS-CoV-2 y COVID-19. Proteína quinasa 1 asociada a AAK1-AP2; ACE: enzima convertidora de angiotensina; Bloqueador del receptor de angiotensina ARB; COVID-19-enfermedad por coronavirus 19; CQ-cloroquina; HCQ-hidroxiclороquina; IL-interleucina; JAK- Janus quinasa; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; TLR -receptor tipo toll; TMPRSS2-enzima serina proteasa(5)

Una vez que el virus del SARS-CoV-2 ingresa a la célula, utiliza la maquinaria celular para sintetizar ARN, proteínas víricas y posteriormente formar un virión maduro. La maduración de la espiga S en el virión (que proporciona la infectividad) se basa en la enzima serina proteasa celular (TMPRSS"). Posteriormente se desencadena algo que se ha descrito como tormenta de citocinas. Esta liberación incontrolada de citoquinas inflamatorias como la interleucina (IL) -1β, IL-6, proteína quimioatrayente monocítica 1, se asocia con un aumento de los niveles de ferritina sérica y una disminución de la función de las células asesinas naturales (NK). Junto

con la inmunosupresión profunda, esto puede sugerir linfocitosis hemofagocítica secundaria (HLH), una entidad también asociada con enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. La evidencia en la literatura sugiere que un subconjunto de pacientes con COVID-19 grave puede tener disfunción miocárdica o miocarditis(5).

Además de lo ya mencionado y reportado en la literatura, se ha demostrado ampliamente que el síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 puede conducir al desarrollo de coagulopatías, en su mayoría un estado de hipercoagulabilidad. Por lo que se ha llegado a adoptar un tratamiento empírico o preventivo con anticoagulantes(n). sin embargo, además de los estados trombóticos, los pacientes con enfermedad grave por SARS-CoV-2 pueden desarrollar complicaciones hemorrágicas, ya sea por la fisiopatología misma de la enfermedad o por los tratamientos empíricos utilizados, estas alteraciones hemorrágicas han sido subestimadas o inadecuadamente estudiadas. Aunque la mayoría de los informes de autopsias describen una alta frecuencia de tromboembolias venosas y arteriales o micro trombos asociados a la insuficiencia pulmonar (IP) y a la lesión renal aguda (LRA), cierto porcentaje de los pacientes presentan manifestaciones cerebrovasculares, gastrointestinales y/o pulmonares(9).

En otro contexto, pero no desfasados del síndrome por COVID-19 es necesario abordar el concepto de coagulopatías ya que es una de las principales causas de morbimortalidad por esta enfermedad. La coagulopatía es una afección sanguínea donde se encuentran afectados los procesos que influyen ya sea en la formación de un coagulo o en la destrucción del mismo. La evidencia actual ha demostrado que la coagulopatía asociada a COVID-19 es una combinación de coagulación intravascular diseminada (CID) de bajo grado y trombótica pulmonar microangiopática, que finalmente podrían tener un impacto significativo en la disfunción orgánica en la mayoría de los pacientes con enfermedad grave. (10)

Tomando en cuenta todas las circunstancias descritas, un tratamiento anticoagulante incorrecto podría ser perjudicial. Por esta razón la caracterización temprana de la coagulopatía específica del paciente evitara incidentes iatrogénicos,

además de que puede mejorar los resultados, especialmente si se tiene en cuenta que la coagulopatía por COVID puede conducir de manera insidiosa a complicaciones respiratorias, renales, coagulación intravascular diseminada (CID) y muerte.

Un estudio transversal realizado en el hospital Universitario de Génova, Italia reporto hallazgos que apoyan una mayor hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos con COVID. Aun no se ha concluido los mecanismos exactos responsables del aumento de la carga micro y macro trombótica se tienen algunas teorías. 1) estado protrombótico secundario a una desregulación inmunitaria grave, 2) deterioro del sistema fibrinolítico, y/o 3) regulación positiva de receptores ACE2 con invasión viral y por ende inflamación perivascular que conduce a una lesión endotelial.

La marcada elevación de los marcadores relacionados con la coagulación, como el Dímero-D, la proteína C reactiva (PCR) y los productos de degradación de la fibrina (PDF) se encuentran normalmente alterados en las personas que padecen trombosis aisladas, lo que sugiere que adoptemos un enfoque diagnóstico similar al evaluar complicaciones relacionadas a coagulopatías observadas en pacientes con COVID-19(9).

Sin embargo, la PCR, el PDF y el dímero-D también pueden indicar un estado inflamatorio y junto con las pruebas de coagulación convencionales, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el cociente internacional normalizado (INR) no reflejan las complejidades que engloban las coagulopatías causadas por la COVID-19. Y lo que es más relevante, estos valores de laboratorio no caracterizan las multifacéticas anomalías de la actividad plaquetaria de la COVID-19(11). Actualmente unos estudios han reportado

alteraciones en la expresión genética de las plaquetas que conduce a un aumento en la agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad. En general, los diversos componentes de la coagulopatía por COVID-19, ya sea trombótica o hemorrágica, continúan siendo un complejo reto diagnóstico y tratamiento.

La tromboelastografía puede medir alteraciones hemostáticas, e identifica los componentes disfuncionales clave, desde la fase de inicio de la coagulación hasta la fibrinólisis. La TEG fue descrita por primera vez por Hartert en Alemania en 1948, como una manera de evaluar alteraciones en los factores de coagulación. Esta se introdujo a Estados Unidos en los 80's por su utilidad en el trasplante hepático y posteriormente fue utilizada en cirugías cardíacas y finalmente en cirugías generales, actualmente se puede utilizar para cualquier alteración en la coagulación ya que identifica componentes disfuncionales en toda la vía celular de la coagulación Figura 3, desde el inicio de esta hasta la fase fibrinolítica (12). En consecuencia, la TEG podría considerarse una herramienta útil para la pandemia actual. De manera que la TEG podría guiar de mejor manera el tratamiento de los pacientes con disfunción plaquetaria, alteraciones en otros componentes sanguíneos y coagulopatías relacionadas a la enfermedad por COVID-19, evitando complicaciones iatrogénicas y probablemente mejorando los resultados en estos pacientes (3).

La tromboelastografía (TEG) es una técnica que describe el proceso fisiológico entre distintos componentes del sistema hemostático, como son factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico, ya que tiene la capacidad de trabajar con sangre total evaluando en tiempo real las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo. Los parámetros que se estudian en la TEG son: tiempo de reacción o R. este es el tiempo transcurrido desde que empieza el estudio, donde se agregan el activador de la coagulación hasta que se alcanza una amplitud de 2mm.

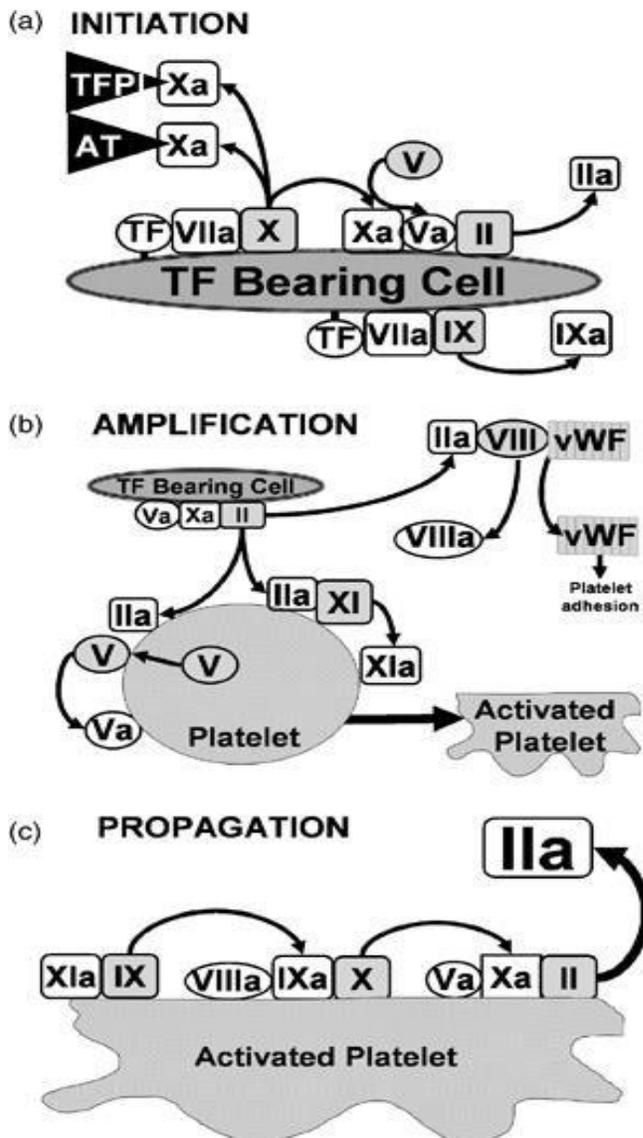


Figura 3. El modelo celular de la coagulación. Incorpora varias superficies celulares a la formación de la fibrina. En este modelo, la generación de trombina se produce en fases superpuestas. (a) fase de iniciación. Esta ocurre en la célula portadora del TF (Factor tisular). Y se inicia cuando la lesión expone a la célula que porta el TF al flujo sanguíneo. Dando como resultado la generación de pequeñas cantidades de FIXa (Factor nueve activado) y trombina que se difunden desde la superficie de la célula portadora de TF hacia las plaquetas. (b) Fase de amplificación. Esta segunda fase, la poca cantidad de trombina sintetizada en la célula portadora del TF activa a las plaquetas y libera el factor de Von Willebrand (vWF) conduciendo a la generación de formas activadas del Factor V, VIII y

XI. (c) Fase de propagación. En esta tercera fase, las múltiples enzimas sintetizadas en las fases previas se ensamblan en la superficie de la membrana procoagulante de la plaqueta activada para formar una tenasa intrínseca, lo que da como resultado la generación de Factor X activado (FXa) en la superficie plaquetaria. El complejo de protrombinasa se forma y da como resultado el estallido de trombina que se genera directamente sobre las plaquetas. (13)

Este parámetro indica el inicio de la formación de la fibrina y de manera indirecta la velocidad de generación de trombina, dependiendo de los factores de coagulación y la presencia de anticoagulantes. Tiempo de apertura, K. Es el tiempo

transcurrido entre los 2mm y 2mm de amplitud de la señal de coagulación. Este parámetro describe la cinética de la formación del coagulo estable por acción de la trombina, las plaquetas activadas y la fibrina. Los factores que determinan la adecuada formación del coagulo son la cantidad de trombina generada, la cantidad de plaquetas y su contribución a la firmeza del coágulo, el nivel de fibrinógeno y su capacidad para polimerizar. El Angulo Alfa (α). Es el ángulo entre el eje medio y la tangente de la curva de coagulación que atraviesa el punto de amplitud de 2mm. Este parámetro describe la cinética de la coagulación. Es un parámetro que se relaciona directamente con el tiempo de apertura K. La firmeza máxima del coagulo se describe con la amplitud máxima y esta se mide en mm. Por lo tanto, nos describe la calidad de coagulo. Los factores que determinan este parámetro son cantidad de plaquetas, fibrinógeno (concentración y capacidad de polimerizar), factor trece (FXIII) y la presencia de fibrinolisis. Los valores A también representan la firmeza del coágulo en un cierto tiempo transcurrido. Los parámetros de lisis que se analizan en la TEG son los siguientes: índice de lisis y lisis máxima Figura 4. (14)

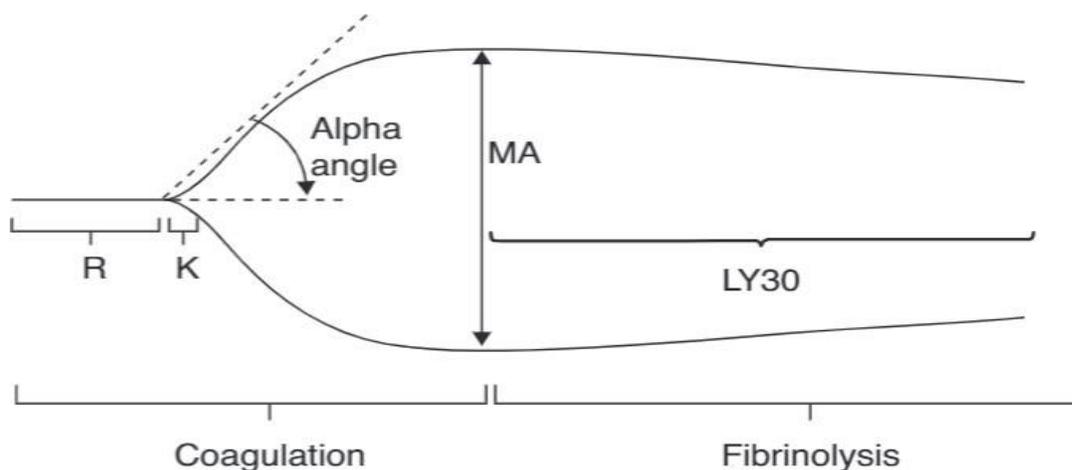


Figura 4. Tromboelastografía normal y parámetros analizados. (14) Este esquema nos brinda un panorama general de una gráfica normal de tromboelastografía, presentando los parámetros principales como R, K, amplitud máxima y el ángulo alfa, previamente descritos en el texto.

Los test y los reactivos depende del tipo de paciente que se esté analizando, ya que para la TEG podemos usar el reactivo con Kaolin que identifica

características hemostáticas subyacentes y riesgo de sangrado o trombosis, o podemos usar el conjunto de Kaolin con heparinasa identificando las mismas anomalías, pero con la presencia o no del anticoagulante heparina u otros heparinoides, también existen otros reactivos como el RapidTEG® que activan el modelo celular de la coagulación utilizando el caolín y el factor tisular.

Las alteraciones en la coagulopatía por SARS-CoV-2 son uno de los mayores contribuyentes a la morbimortalidad del paciente. Las pruebas clásicas o convencionales para el diagnóstico de estas coagulopatías en situaciones de emergencia o primera instancia presentan limitaciones, incluyendo falta de información sobre algunas alteraciones específicas de la coagulación (ej. Lisis del coágulo), falta de aplicabilidad in vivo, y débil habilidad para guiar sobre la transfusión de productos sanguíneos, así como valorar el tratamiento adecuado con anticoagulantes. Las pruebas clásicas de laboratorio a las que hacemos mención son: tiempos de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP), razón internacional normalizada (INR), recuento plaquetario y fibrinógeno plasmático, las cuales son herramientas limitadas para predecir el sangrado o monitorear el manejo de la coagulación en pacientes con sangrado o (CID) en enfermedad por SARS-CoV-2. Lo que se trata de resaltar es que este tipo de pruebas no tiene la capacidad de evaluar el proceso hemostático global. Razón por la cual se recomienda el uso de la TEG, estas recomendaciones están justificadas en las guías de la Sociedad Europea de Anestesiología, para el manejo de sangrado perioperatorio, sangrado severo y/o disfuncionalidad en la coagulación. Este tipo de ensayo clínico está recomendado en múltiples escenarios(14).

A medida que la COVID se expande por el mundo, su heterogeneidad clínica se ha vuelto cada vez más evidente. Reportando una mayor incidencia en complicaciones tromboticas. Los informes de autopsias respaldan estos hallazgos que demuestran depósito de fibrina intraalveolar, lesión endotelial y trombosis generalizadas con microangiopatía. Esta necesidad crítica y urgente de un mejor manejo, así como el entendimiento global de la hemostasia en COVID amerita el estudio con diferentes tipos de ensayos de laboratorio para el mayor abordaje de esta complicación.

III. Planteamiento del problema

La enfermedad por SARS-CoV-2 es una enfermedad emergente con múltiples complicaciones clínicas haciendo que el manejo de esta sea complejo. A medida que el SARS-CoV-2 se distribuye por todo el mundo se ha observado que los pacientes infectados con el virus tienen una mayor incidencia de complicaciones trombóticas conduciendo al desarrollo de coagulopatías, como hipercoagulabilidad o en su punto más grave coagulopatía intravascular diseminada.

Dados estos retos diagnósticos la caracterización temprana de la coagulopatía específica del paciente puede no solo evitar incidentes iatrogénicos, sino también mejorar los resultados, especialmente si se tiene en cuenta que la coagulopatía por Covid-19 puede conducir de manera insidiosa a complicaciones respiratorias, renales, coagulación intravascular diseminada y finalmente la muerte.

El énfasis en la elevación de los marcadores relacionados con la coagulación, como el dímero D, la proteína C reactiva (PCR), los tiempos de coagulación y los productos de degradación de la fibrina se encuentran típicamente alterados en pacientes con trombosis, sin embargo, también pueden indicar un estado inflamatorio, pero estos no reflejan las complejidades de las alteraciones en las coagulopatías ocasionadas por esta enfermedad.

La tromboelastografía (TEG), al ser un estudio de sangre total, resulta ser más inclusivo ya que evalúa la contribución global de las células sanguíneas, plaquetas y plasma durante la formación del coágulo. Por lo tanto, la TEG podría contemplarse como otra herramienta útil en la pandemia actual. Teniendo en cuenta las posibles ventajas, la TEG podría guiar mejor el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Es por esta razón, que el presente estudio pretende evaluar la certeza diagnóstica de la TEG y las pruebas convencionales de coagulación, permitiendo describir que prueba nos lleva a un adecuado diagnóstico y al mejor manejo dirigido y más específico en el paciente con COVID-19 y coagulopatía.

III.1. Pregunta de investigación

P = Pacientes hospitalizados con COVID-19

I = Tromboelastografía

E = Pruebas de coagulación convencionales

S = Certeza diagnóstica en coagulopatías, sensibilidad y especificidad

¿Qué prueba diagnóstica es la que tiene mayor certeza en la identificación de coagulopatías en pacientes con COVID-19, la tromboelastografía o las pruebas de coagulación convencionales?

IV. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 es una patología emergente que se caracteriza por la presencia de un conjunto de signos y síntomas como fiebre, tos, cefalea, mialgias, saturación de oxígeno alterada entre otros, provocando un síndrome respiratorio agudo, en ocasiones severo. En marzo de año 2020 la OMS declaró estado de pandemia por esta enfermedad, convirtiéndose en un problema mundial. Hasta el mes de mayo 2021 ha causado 3.3 millones de muertes a nivel mundial. En México se presentan 18,696 casos nuevos por 1 millón de personas o 704 casos nuevos por día. Si bien no es una enfermedad con alta mortalidad en personas menores de 65 años este panorama se modifica en personas que superan esta edad aumentando el riesgo si presentan comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus.

A medida que el SARS-CoV-2 se propaga a nivel mundial, su heterogeneidad clínica se vuelve más evidente. Además del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia respiratoria, también se ha observado que los pacientes infectados con el virus tienen una mayor incidencia de complicaciones trombóticas conduciendo al desarrollo de coagulopatías, en su mayoría un estado de hipercoagulabilidad o en su punto más grave coagulopatía intravascular diseminada.

Diagnosticar las coagulopatías en pacientes con COVID-19 se ha vuelto un reto al igual que el manejo de estas complicaciones, por lo que se ha

llegado a implementar un tratamiento empírico o preventivo con anticoagulantes, que en ocasiones se vuelve perjudicial para el paciente ya que los pacientes con enfermedad por covid pueden desarrollar complicaciones hemorrágicas, las cuales han sido subestimadas. Las patologías hemorrágicas reportadas en la literatura son, eventos cerebrovasculares, hemorragias gastrointestinales y/o pulmonares, y dadas estas circunstancias un tratamiento anticoagulante incorrecto podría ser fatal. La caracterización temprana de la coagulopatía específica del paciente puede no solo evitar incidentes iatrogénicos, sino también mejorar los resultados, especialmente si se tiene en cuenta que la coagulopatía por Covid-19 puede conducir de manera insidiosa a complicaciones respiratorias, renales, coagulación intravascular diseminada y finalmente la muerte(1).

El énfasis en la elevación de los marcadores relacionados con la coagulación como dímero D, PCR, tiempos de coagulación entre otros, pueden indicar un estado inflamatorio, pero no reflejan las complejidades de las alteraciones en las coagulopatías ocasionadas por esta enfermedad. Y lo que es más relevante, estas variables de laboratorio no caracterizan las multifacéticas anomalías de la actividad plaquetaria, como agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad. En general los diversos componentes de las coagulopatías por Covid-19 ya sea trombótica o hemorrágica, siguen siendo un reto en el diagnóstico y en el tratamiento.

La tromboelastografía (TEG), al ser un estudio de sangre total, resulta ser más inclusivo ya que evalúa la contribución global de las células sanguíneas, plaquetas y plasma durante la formación del coágulo, imitando los procesos de coagulación in vivo (2). La TEG puede medir profundas alteraciones hemostáticas, e identifica los componentes disfuncionales clave, desde la fase de inicio de la coagulación hasta la fase de fibrinólisis. Por lo tanto, la TEG podría contemplarse como otra herramienta útil en la pandemia actual. Teniendo en cuenta las posibles ventajas, la TEG podría guiar mejor el tratamiento de los pacientes con coagulopatías. Hasta el momento la poca evidencia reportada sugiere que la TEG es un estudio más específico para el diagnóstico de

coagulopatías, alteraciones plaquetarias y plasmáticas, aunque no existe ningún estudio que compare estas dos pruebas de laboratorio en pacientes con Covid-19.(3) Por lo tanto, con este estudio se busca evaluar que examen de laboratorio evalúa de mejor manera la función de la coagulación, si las pruebas convencionales de coagulación o la tromboelastografía (TEG), evitando la solicitud de exámenes en exceso.

V. Objetivos

V.1. Objetivo general

Evaluar que estudio es más certero para el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con COVID-19, si las pruebas de coagulopatía convencionales o la tromboelastografía, con la finalidad de proporcionar un manejo más específico y menos riesgoso en esta complicación.

V.2. Objetivos específicos

Describir los hallazgos más frecuentemente encontrados por TEG y por pruebas de coagulación convencionales en coagulopatías por COVID.

Identificar la prevalencia de las coagulopatías en pacientes diagnosticados y hospitalizados por COVID-19.

Determinar los puntos de corte en donde se obtenga la certeza diagnóstica más elevada.

Describir los diferentes tratamientos proporcionados a los pacientes con coagulopatías.

Realizar un modelo de regresión logística para determinar que hallazgos tienen mayor fuerza de asociación con las coagulopatías por COVID.

VI. HIPÓTESIS

La tromboelastografía es más certera para el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con COVID-19, en comparación con las pruebas de coagulación convencionales.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Diseño de estudio

Se realizará un estudio de prueba diagnóstica, comparativo, observacional y retrospectivo.

La elección de este tipo de estudio se realizó por la disponibilidad de los sujetos de estudio, así como la existencia de las pruebas diagnósticas, tanto de la tromboelastografía (TEG) como de las pruebas de coagulación convencionales. Además de que el Centro Médico ABC es un centro de concentración COVID, haciendo factible encontrar un número importante de pacientes con las complicaciones buscadas (15). En segundo lugar, debido a la condición clínica de los pacientes y el juicio médico, así como la no injerencia en el tratamiento farmacológico implementado, se optó por un diseño no experimental, ya que este podría comprometer la evolución del paciente y finalmente se eligió un diseño que nos permitiera calcular la mayor certeza, sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

Tamaño de muestra

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			57
Porcentaje de Expuestos positivos			92
Odds Ratio:			8.7
Razón de riesgo/prevalencia			1.6
Diferencia riesgo/prevalencia			35

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	25	24	29
Tamaño de la muestra- No expuestos	25	24	29
Tamaño total de la muestra	50	48	58

Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort			
Imprimir desde el navegador con ctrl-P			
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa			

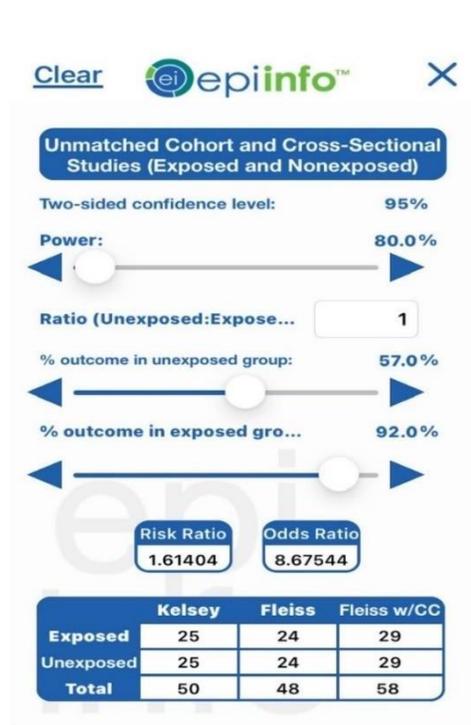


Figura 5. Cálculo de tamaño de muestra utilizando dos aplicaciones (17)(18)

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la calculadora OpenEpi (https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) para estudios de proporciones, se utiliza la diferencia de proporciones entre la especificidad de la Tromboelastografía. (92%) y las pruebas de coagulación convencionales (57%) en pacientes hospitalizados en la terapia intensiva para la detención de coagulopatías(16), esta información fue adaptada en pacientes que tenían un panorama similar y que además eran portadores de COVID, obteniendo un resultado de 58 pacientes con un intervalo de confianza del 95%, un error alfa del 5%, y un poder estadístico del 80%.

Se estudiarán los puntos de corte para las pruebas de coagulación convencionales TP, TTPa, Dímero D, INR y Fibrinógeno en comparación con los parámetros de la tromboelastografía R tiempo de reacción, K tiempo de apertura, ángulo alfa, AM tiempo de apertura los cual permitirá determinar en cuál de los puntos de corte se obtiene la certeza diagnóstica más elevada.

VII.2. Población de estudio

Los participantes que seleccionaran para el presente estudio serán pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC observatorio, con resultado positivo en la prueba PCR SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea y que ingresen a hospitalización con diagnóstico de Neumonía por COVID-19. Low cuales se dividirán en grupos, con base en la gravedad de los síntomas, serán pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida y los que no requirieron ventilación mecánica asistida.

1. Pacientes con neumonía + ventilación mecánica asistida
2. Pacientes con neumonía sin ventilación mecánica asistida

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Edad > 18 años
- Neumonía por COVID-19
- Uso de oxígeno suplementario

Ventilación mecánica asistida

Uso de anticoagulante

Pacientes tratados con inmunomoduladores

Pacientes tratados con corticoesteroides

Pacientes tratados con corticoesteroides

Contar con tromboelastografía y pruebas convencionales de coagulación.

Criterios de exclusión

Pacientes portadores de coagulopatías con diagnóstico y tratamiento previo al COVID, como eventos cerebrovasculares previos, Síndrome antifosfolípidos, insuficiencia vascular arterial y/o venosa, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, aneurismas, y enfermedades hereditarias como Hemofilia, deficiencia del factor Von Willebrand e hipertrigliceridemia familiar) y cáncer. Pacientes con sintomatología leve por COVID-19 Embarazadas portadoras de COVID-19

Criterios de eliminación

Pacientes que no se les haya solicitado tromboelastografía y/o pruebas de coagulación convencionales, antecedentes de evento cerebrovascular, pacientes portadores de algún tipo de cáncer.

Elección del paciente.

VII.3. Variables de estudio (ver Figura 6).

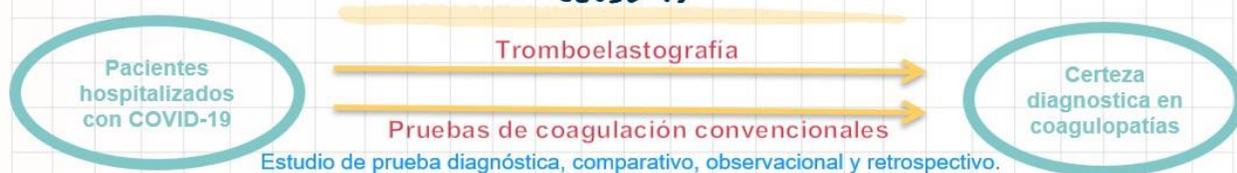
Tabla 4. Variables independientes, escala y definición operacional		
Variable	Escala	Definición operacional
Edad (años)	Cuantitativa	Se refiere a la edad biológica del paciente
Sexo (masculino o femenino)	Nominal	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos
Peso (kg)	Cuantitativa	Se refiere a la masa corporal de una persona
Talla (cm)	Cuantitativa	Estatura de una persona
Tiempo de evolución (días)	Cuantitativa	Tiempo de evolución de la enfermedad

Comorbilidades (si, no)	Nominal	Enfermedades presentes
DM tipo 2 (si, no)	Nominal	Comorbilidad
HAS (si, no)	Nominal	Comorbilidad
Enfermedad cardiovascular (si, no)	Nominal	Comorbilidad
Enfermedad cerebrovascular (si, no)	Nominal	Comorbilidad
Obesidad (si, no)	Nominal	Comorbilidad
IRC (si, no)	Nominal	Comorbilidad
Asma (si, no)	Nominal	Comorbilidad
EPOC (si, no)	Nominal	Comorbilidad
Tabaquismo (si, no)	Nominal	Habito
Tocilizumab (si, no)	Nominal	Fármaco coadyuvante en el tratamiento de COVID-19
Esteroides (si, no)	Nominal	Fármaco coadyuvante en el tratamiento de COVID-19
Antibióticos (si, no)	Nominal	Fármaco coadyuvante en el tratamiento de COVID-19

Tabla 5. Variables dependientes, escala y definición operacional		
Variable	Escala	Definición operacional
Días de estancia hospitalaria (días)	Cuantitativa	Permanencia bajo cuidado médico
Ingresos a UTI (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Requerimiento de soporte ventilatorio		
No invasivo (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Invasivo (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Requerimientos de medicamentos de soporte		
Vasoconstrictores (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Vasodilatadores (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Inotrópicos (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19

Sedación (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Anticoagulantes (si, no)	Nominal	Complicación intrahospitalaria secundaria a COVID-19
Dosis de anticoagulante	Cuantitativa	Dosis de anticoagulante usada
Pruebas de coagulación convencionales		
Dímero D	Cuantitativa	Producto de la degradación fibrinolítica
Fibrinógeno	Cuantitativa	Es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado.
INR	Cuantitativa	El <i>International Normalized Ratio</i> (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina
TP	Cuantitativa	Tiempo de protombina
TTPa	Cuantitativa	Tiempo parcial de tromboplastina activado
Tromboelastografía TEG		
Tiempo e reacción R	Cuantitativa	Parámetro tromboelastográfico
Apertura K	Cuantitativa	Parámetro tromboelastográfico
Angulo alfa	Cuantitativa	Parámetro tromboelastográfico
Amplitud máxima	Cuantitativa	Parámetro tromboelastográfico
Lisis Máxima	Cuantitativa	Parámetro tromboelastográfico

Certeza diagnóstica de la tromboelastografía y las pruebas de coagulación convencionales en alteraciones de la coagulación en pacientes con enfermedad por COVID-19



<p>Demarcación diagnóstica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Universo de trabajo Centro médico ABC Observatorio - Criterios diagnósticos de la enfermedad PCR positiva para SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea - Criterios de selección Edad > 18 años N neumonía por COVID-19 Uso de oxígeno suplementario Ventilación mecánica asistida Uso de anticoagulante Pacientes tratados con inmunomoduladores Pacientes tratados con corticosteroides Contra con TEG y pruebas de coagulación convencionales - Criterios de exclusión Pacientes portadores de coagulopatías con diagnóstico y tratamiento previo al COVID (como EVC, Síndrome por fosfolípidos, insuficiencia vascular, IAM,) Pacientes con sintomatología leve por COVID-19 Embarazadas portadoras de COVID-19 Elección del paciente 	<p>Estratificación pronóstica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cronométrica Edad de 18- 100 - Estatus Sexo: Masculino y Femenino -Constitución física: Peso, talla e IMC indistinto. - Clinica Tos, fiebre, dificultad para respirar y aporte de oxígeno. Morfológica Biometría hemática, Coagulograma, Dímero D, TP, TTPa, Fibrinógeno, INR. Tromboelastografía Tiempo de evolución Temperatura Corporal 	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidades: DM II, HAS, Obesidad, Enfermedad cardiovascular, Enfermedad cerebrovascular, IRC, ASMA, EPOC, Cáncer, Tabaquismo. - Tipo de medicamento relacionados o no a la enfermedad Inmunosupresores, esteroides, antihipertensivos, hipoglucemiantes, diuréticos. - Estilo de vida: indistinto -AHF indistinto 	<p>-Aplicación adecuada de la prueba diagnóstica (toma de muestra)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEG - Pruebas de coagulación convencionales - Maniobras periféricas Tocilizumab Esteroides Anticoagulantes 	<p>Desenlaces primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad Especificidad VPP VPN Razones de verosimilitud Normograma de Fagan <p>Desenlaces secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Hallazgo que tengan mayor asociación con coagulopatías en pacientes con COVID-19
---	---	--	---	---

Talavera JO. Diseños de investigación clínica

Figura 6. Diseño arquitectónico(19). Donde se muestra la demarcación diagnóstica, estatificación pronostica, las variables a estudiar y los posibles desenlaces.

VII.4. Estrategia de estudio

La recolección de los datos se realizará a partir de la revisión de expedientes de pacientes que resultaron positivos a la prueba PCR- SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea y posteriormente fueron ingresados al área de hospitalización por Neumonía relacionada a COVID-19, en pacientes mayores de 18 años de género indistinto y que no cuenten con ningún criterio de exclusión para el protocolo de estudio, así como alguna contraindicación para la toma de muestra como flebitis, infección del área de punción.

Esta recolección de datos se realizara desde que ingresó el paciente a urgencias y se recolectara toda la información de su estancia hospitalaria, aunado a esto se recogerán todos los datos hematológicos y bioquímicos necesarios, así como los eventos clínicos, datos que alimentaran la base de datos, toda esta información se concentrará en una base de datos en SPSS versión 26, la cual e encontrará codificada con las variables de estudio, asignándole al paciente un número de folio para su identificación y protección de datos personales. El desenlace será considerado en el momento en el que paciente comience a presentar coagulopatías y requiera tratamiento anticoagulante, previamente efectuadas las pruebas convencionales de coagulación y una tromboelastografía.

VII.5. Intervención

Al ser un estudio de proceso, comparativo y observacional, no se realizará intervención alguna.

VII.6. Recolección de datos

Se recabarán y concentrarán los datos en una base organizada según las variables ya expuestas en el programa SPSS versión 26. Asignando un número de folio a cada paciente de manera progresiva con el fin de identificarlo y proteger sus datos personales. Esta base de datos se mantendrá bajo la custodia del investigador principal para futuras aclaraciones, en caso de ser necesarias.

Consentimiento informado

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en

Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

"Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado".

Adicionalmente el Centro Médico ABC cuenta con el siguiente Aviso de Privacidad que se proporciona a los pacientes a su ingreso:

"The American British Cowdray Medical Center, I.A.P. (el "Centro Médico ABC"), el responsable para efectos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y sus disposiciones reglamentarias (la "Ley de Datos"), con domicilio en Sur 136 número 116, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01120, en la Ciudad de México, le informa que tratará los datos personales que recabe de Usted con las siguientes:

Finalidades secundarias

- Ocupar sus datos para fines estadísticos, de mejora de procesos de atención, académicos o investigación, para lo cual se tendrá el cuidado de que usted no podrá ser identificado".

Variables de posible confusión

Ya que los pacientes que cursan con COVID-19 se debe de indagar de manera escrupulosa el uso previo de anticoagulantes, con previo nos referimos a prehospitalario, así como el uso de esteroides o algún inmunomodulador, finalmente estas variables se ajustaran en el modelo multivariado.

Mediante la consulta al expediente clínico, tanto físico como electrónico del paciente se recaudará la información de cada una de las variables mencionadas.

VII.7 Error de medición

Sesgo de ejecución: podría existir discrepancia entre a maniobra principal o el Gold estándar con las maniobras periféricas como: medicamentos previamente administrados al paciente, antes de su ingreso hospitalario, así como el uso de terapias intrahospitalarias no estandarizadas.

Sesgo de detección: momento en el cual es diagnosticada la enfermedad por COVID-19, ya que esta es diferente en cada punto de su evolución.

Sesgo de transferencia: pérdida de pacientes por coagulación de las muestras o estudios que no pudieron reportarse.

VII.8. Análisis estadístico.

Para el análisis de datos se utilizará el programa SPSS versión 26.

Las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Se usaran para las variables cuantitativas como edad, IMC, TP, TTPa, Fibrinógeno, INR, Dímero D, y parámetros tromboelastográficos como: tiempo de reacción R, tiempo de apertura K, ángulo alfa, tiempo de apertura o calidad de coagulo, cuantificado por la amplitud máxima (AM), dependiendo de su significancia estadística ($p < 0.05$) se determinara si son de libre distribución o distribución normal, siendo de libre distribución utilizaremos estadística descriptiva con mediana y rango intercuartil (RIC), así como frecuencias y porcentajes para las variables dicotómicas como comorbilidades, uso de anticoagulantes, uso de inmunomoduladores etc.

Para la certeza diagnóstica se usarán cálculos de sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa por medio de curvas ROC y tablas cruzadas, por último, para calcular la probabilidad post prueba se realizaran los Nomogramas de Fagan.

Y por último se realizará un modelo de regresión logística para determinar que hallazgos tienen mayor fuerza de asociación con las coagulopatías por COVID-19.

VII.9. Aspectos éticos

Este protocolo se realizará bajo una selección justa de participantes y será sometido a un comité de ética. Los pacientes, así como su información plasmada en el expediente será tratada con respeto, dignidad y confidencialidad. Este estudio está clasificado según el artículo 17 de la Ley General de Salud como una investigación sin riesgo. Siendo una investigación retroprolectivo sin modificaciones fisiológicas psicológicas o sociales. Tomando en consideración que podría existir la posibilidad de revisión de expedientes activos, se adjunta a este documento el consentimiento informado en caso de requerirlo para el tipo de expediente ya mencionado.

VII.10. Factibilidad del estudio

La elección de este tipo de estudio se realizó por la disponibilidad de los sujetos de estudio, así como la existencia de las pruebas diagnósticas, tanto de la tromboelastografía (TEG) como de las pruebas de coagulación convencionales.

Además de que el Centro Médico ABC es un centro de concentración COVID, haciendo factible encontrar un número importante de pacientes con las complicaciones buscadas

En segundo lugar, debido a la condición clínica de los pacientes y el juicio médico, así como la no injerencia en el tratamiento farmacológico implementado, se optó por un diseño no experimental, ya que este podría comprometer la evolución del paciente y finalmente se eligió un diseño que nos permitiera calcular la mayor certeza, sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

VII.11. Conflicto de intereses

Al ser un estudio retrospectivo y sin tener ningún patrocinio por la industria no se declara ningún conflicto de interés.

VIII. Resultados

Se incluyeron 107 pacientes hospitalizados por neumonía asociada a SARS-CoV-2, diagnosticada mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), con una edad media de 59.8 años y una DS ± 14.3 de los cuales el 79.8% pertenecían al género masculino y de estos el 84% presento alguna comorbilidad. Las enfermedades concomitantes buscadas de manera intencionada según lo reportado en la literatura médica que representan un riesgo significativo en la gravedad de los pacientes portadores con COVID-19 fueron las siguientes: diabetes mellitus con una frecuencia de 28.7%, hipertensión arterial con una frecuencia del 48.9%, enfermedad cardiovascular 12.8%, obesidad 58.5%, IRC 19.1%, EPOC 19.1% y en toxicomanías el tabaquismo se presentó en el 33% de los pacientes, estos datos se muestran con mayor descripción en la tabla 6. La relación significativa entre el grupo que presentó coagulopatías y el que no presentó, contrastados con las características demográficas generales y las características propias del paciente hospitalizado fueron las siguientes. La relación significativa entre el grupo que presentó coagulopatías y el que no presentó, contrastados con las características demográficas generales y las características propias de la hospitalización dentro de estas, las variables que presentaron una correlación significativa para el desarrollo de coagulopatías fueron el tiempo de evolución en días, las comorbilidades, el uso de esteroides, la dosis de anticoagulante (60mg/día), el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica invasiva y el uso de medicamentos de soporte vascular (aminas), los pacientes que se encontraban con estas características presentaron una correlación significativa en el desarrollo de coagulopatías. En la tabla 7 se expone a detalle cada una de las variables analizadas, así como su prueba estadística y su nivel de significancia, posteriormente en la figura 7. Se muestran los gráficos de 4 variables que resultaron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes.

Tabla 6. Características generales de la población (n= 94)

Variable		
Edad (años)^a	59.8	±14.3
Genero (masculino)^b	75	79.8%
IMC (Kg/m²)^c	27.4	19.3 – 169.4
Tiempo de devolución (días)^b	10	2 – 36
Comorbilidades	79	84%
Diabetes Mellitus^b	27	28.7%
Hipertensión Arterial Sistémica^b	46	48.9%
Enfermedad Cardiovascular^b	12	12.8%
Obesidad^b	55	58.5%
Insuficiencia Renal Crónica^b	18	19.1%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica^b	18	19.1%
Tabaquismo^b	31	33%

a. Variables de distribución normal se muestran con media y DS

b. Variables cualitativas dicotómicas se muestran con frecuencias y porcentajes.

c. Variables de libre distribución se muestran con mediana y RIC.

Tabla 7. Características generales e intrahospitalarias de la población contra el desenlace (n=94)

Variable	Sin		p
	Coagulopatía (n=57)	coagulopatía (n=37)	
Edad (años) ^a	61.2 ±14.2	57.6 ±14.4	<i>ns</i>
Genero (masculino) ^c	45 60%	30 40%	<i>ns</i>
IMC (Kg/m²) ^b	26 (16.4 – 40.9)	28 (21.1 – 48.4)	<i>ns</i>
Tiempo de devolución (días) ^b	12.2 (3 – 36)	8 (2 – 21)	<.05
Comorbilidades	52 91.2%	27 73%	<.05
Diabetes Mellitus ^c	20 35%	7 18.9%	<i>ns</i>
Hipertensión Arterial Sistémica ^c	27 56.1%	18 37.8%	<i>ns</i>
Enfermedad Cardiovascular ^c	8 14%	4 10.8%	<i>ns</i>
Obesidad ^c	30 52.6%	25 67.6%	<i>ns</i>
Insuficiencia Renal Crónica ^c	17 29.8%	1 2.7%	<.05
Tabaquismo ^c	20 35.1%	11 29.7%	<i>ns</i>
EPOC ^c	10 17.5%	8 21.6%	<i>ns</i>
Medicamentos			
Tocilizumab ^c	9 15.8%	3 8.1%	<i>ns</i>
Antirretroviral (Lopinavir/Ritonavir) ^c	23 40.4%	8 21.6%	<i>ns</i>
Esteroides ^c	54 94.7%	29 78.4%	<.05
Antibióticos ^c	57 100%	35 94.6%	<i>ns</i>
Anticoagulantes (enoxaparina) ^c	52 91.2%	30 81.1%	<i>ns</i>
Dosis de Anticoagulante (mg/día) ^b	60 (0 – 80)	40 (0 – 80)	<.05
Ingreso a UCI ^c	48 84.2%	11 29.7%	<.05
Ventilación mecánica invasiva ^c	46 80.7%	9 24.3%	<.05
Medicamentos de soporte vascular (aminas) ^c	45 79.9%	6 16.2%	<.05
Días de estancia intrahospitalaria ^b	20 (2 – 91)	7 (2 – 25)	<.05

- Las variables de distribución normal se muestran con media y desviación estándar, para la prueba de asociación se utilizó t de Student.
- Las variables de libre distribución se muestran con mediana y RIC (rangos Inter cuartiles), para la prueba de asociación se utilizó U de Mann Whitney.
- Las variables dicotómicas se muestran con frecuencias y porcentajes, para la prueba de asociación se utilizó X²

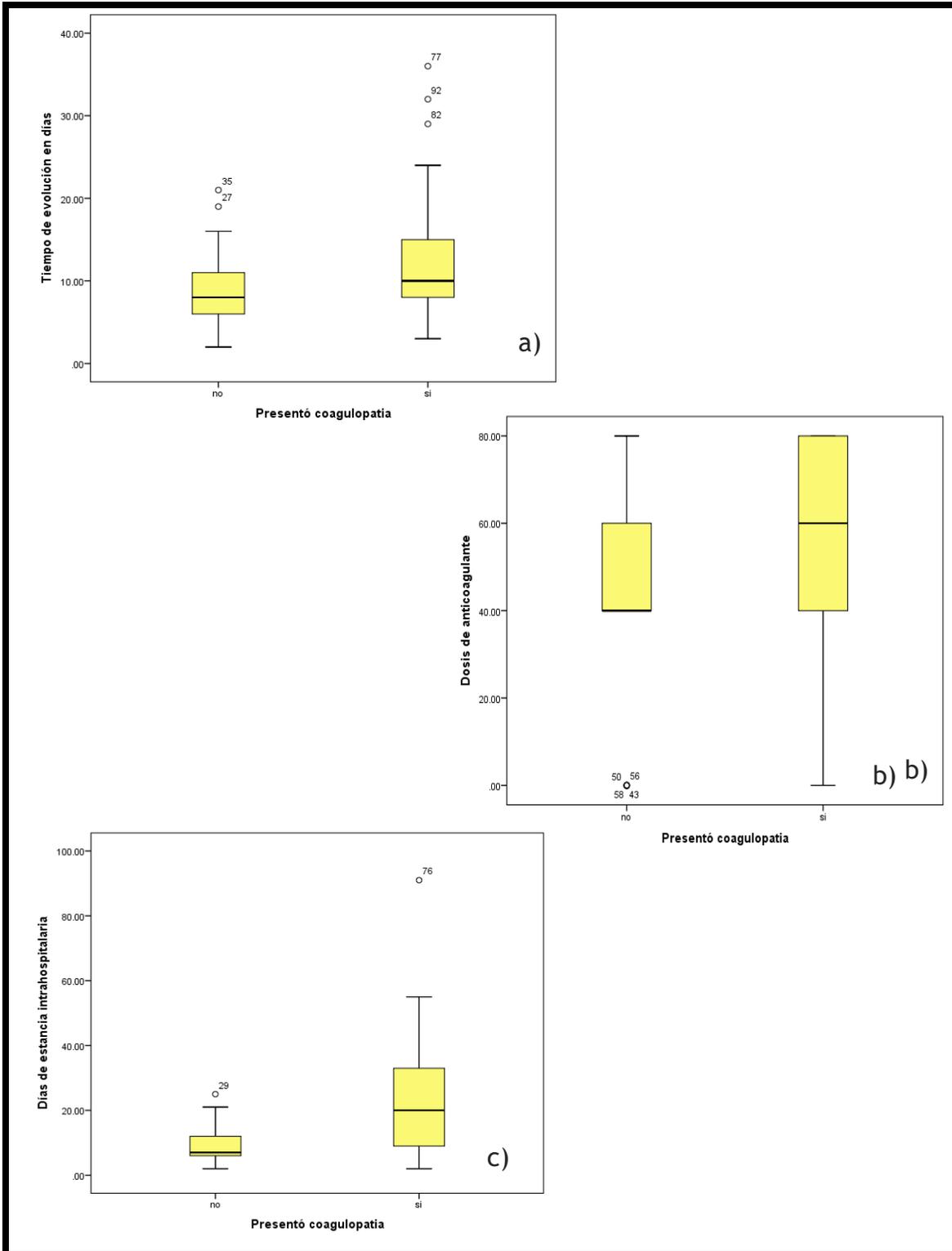
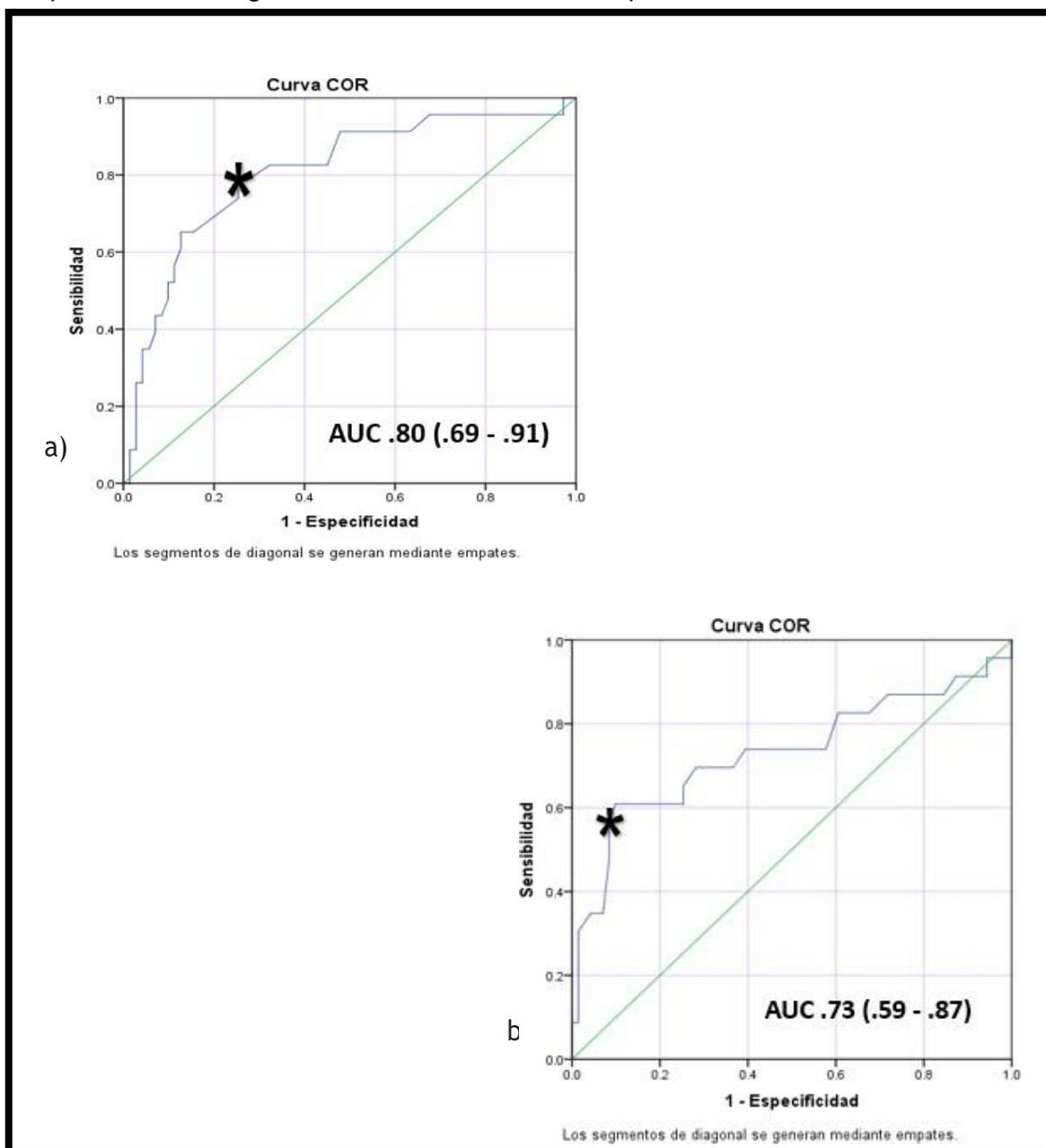


Figura 7. En esta figura se muestran 3 diagramas de cajas que representan algunas de las variables significativas con las cuales se encontró relación con presencia de coagulopatías. Las variables expuestas son: tiempo de evolución en días(a), dosis de anticoagulante(b) y días de estancia intrahospitalaria(c).

Para conocer los diferentes puntos de cohorte que tienen los diferentes parámetros tanto del coagulograma como de la tromboelastografía (TEG) se realizaron las respectivas curvas ROC, donde se obtuvo una significancia estadística en tres parámetros que se relacionan a coagulopatías diagnosticadas clínicamente y por estudios de gabinete, los analitos significativos con base en los resultados del área bajo la curva, y los intervalos de confianza fueron los siguientes; tiempo de protrombina AUC .80 (.69 - .91) punto de cohorte 11.9s, analito propio de las pruebas de coagulación convencionales, tiempo de reacción R en minutos AUC



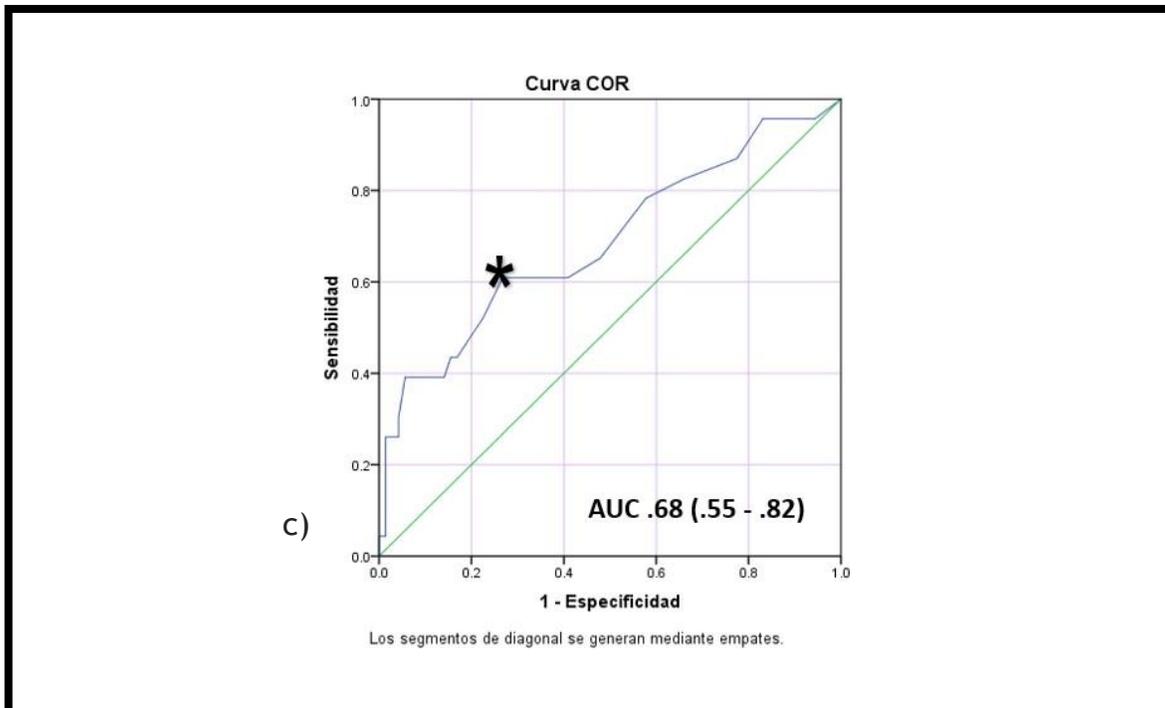


Figura 8. Curvas ROC pertenecientes al a) Tiempo de protrombina, b) Tiempo de reacción R en minutos y c) apertura K en minutos. Donde se resalta con un asterisco el punto de corte seleccionado según el índice de Youden, así mismo se exponen las áreas bajo la curva, área que nos explica la capacidad de discriminar correctamente a los pacientes que presentaron coagulopatías.

.73 (.59 - .87) con un punto de cohorte de 5.35 minutos, y apertura K AUC .68 (.55-.82), con un punto de cohorte 1.75 min. Las curvas ROC de los analitos mencionados se muestran la figura 8 respectivamente. Para conocer el mejor punto de cohorte que tiene cada uno de estos parámetros se obtuvo el índice de Youden el cual para el tiempo de protrombina fue de .52 donde se obtuvo una sensibilidad del 78% y un porcentaje de falsos negativos del 25%. Para el tiempo de reacción R en minutos, parámetro de la TEG se obtuvo un índice de Youden de .41 obteniendo una sensibilidad del 70% y un porcentaje de falsos negativos del 28%. Para la apertura K en minutos, otro parámetro con un área bajo la curva significativa, se obtuvo un índice de Youden de .34, con una sensibilidad del 61% y un porcentaje de falsos negativos de 27%.

Para obtener la sensibilidad, especificidad, prevalencia de la enfermedad y razones de verosimilitud de cada prueba se utilizó la calculadora digital ARAW(20) donde se obtuvieron los siguientes resultados.

	Valor	Interpretación
Sensibilidad	78%	El tiempo de protrombina esta elevado en 78% de los pacientes con coagulopatías por COVID-19.
Especificidad	73%	EL tiempo de protrombina es negativo en el 73% de quienes no tienen coagulopatías por COVID-19.
Valores predictivos positivos	48.8%	Si se tiene una protrombina elevada se tiene un 48% de probabilidad de tener una coagulopatía por COVID-9.
Valores predictivos negativos	91.26%	Si la prueba es negativa se tiene un 91% de probabilidad de estar sano.
Razones de verosimilitud	+LR	2.92 (1.88 - 4.55) - La probabilidad de que un paciente con coagulopatía por COVID-19 tenga una protrombina elevada es del 49% post prueba.
	-LR	.03 (0.13 - 0.65) La probabilidad de que un paciente sea sano al ser negativo a la prueba de protrombina es de 9%

Tabla 8. Tiempo de protrombina. En esta tabla se expresan los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos y razones de verosimilitud (positivas y negativas), así como su respectiva interpretación.

Aunado a esto se obtuvo un normograma de Fagan donde se muestra la probabilidad post prueba de detectar coagulopatías por medio de una elevación de la protrombina figura 9.

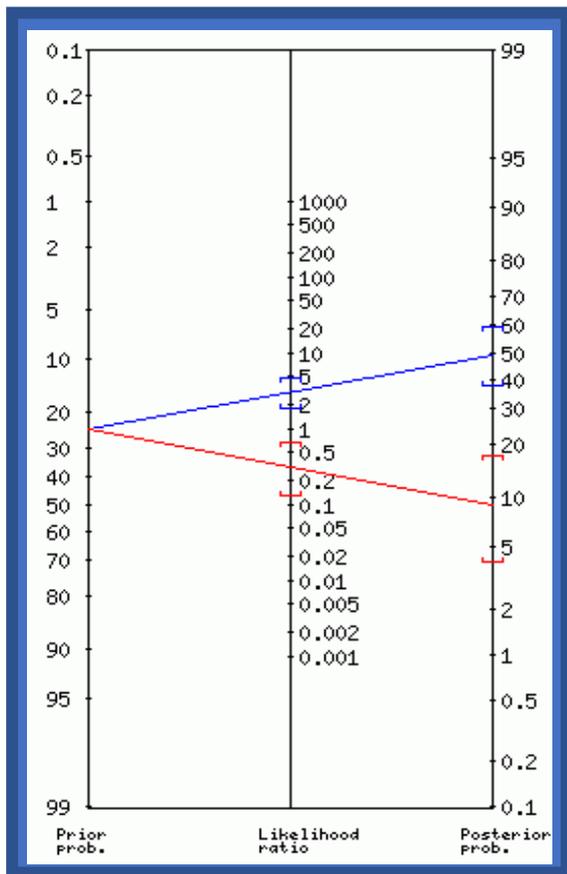


Figura 9. Normograma de Fagan. Donde podemos observar que la prevalencia de las coagulopatías se presenta en el 24% de la población estudiada y a partir de este punto proyectamos una diagonal hacia las razones de probabilidad (tanto positiva como negativa), concluyendo comuna detección post prueba positiva del 49%. Y una probabilidad post prueba negativa del 9%.

Para los parámetros significativos de la TEG que fueron el tiempo de reacción R en minutos y la apertura K en minutos se realizaron las mismas pruebas para obtener sensibilidad y la especificidad (69%, 71%) y (69%, 73%) respectivamente. En las tablas 9 y 10 se explica de manera extensa la interpretación de cada resultado según la prueba analizada.

	Valor	Interpretación
Sensibilidad	69%	El tiempo de reacción R esta alterado en 69% de los pacientes con coagulopatías por COVID-19.
Especificidad	71%	EL tiempo de reacción R no está alterado en el 73% de quienes no tienen coagulopatías por COVID-19.
Valores predictivos positivos	44.35%	Si se tiene un tiempo de reacción R alterado se tiene un 44.3% de probabilidad de tener una coagulopatía por COVID-9.
Valores predictivos negativos	87.97%	Si la prueba es negativa se tiene un 87% de probabilidad de estar sano.
Razones de verosimilitud	+LR	2.47 (1.53 - 3.91)
	-LR	.42 (0.22 - 0.80)

Tabla 9. Tiempo de reacción R en minutos. En esta tabla se expresan los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos y razones de verosimilitud (positivas y negativas), así como su respectiva interpretación.

En este normograma de Fagan podemos observar que la prevalencia continúa siendo de 24 pacientes con presencia de coagulopatía, también se nos muestran la razón de verosimilitud, las cuales nos hablan de la capacidad que tiene la prueba de discriminar a los pacientes con coagulopatías, generando un resultado post prueba positivo del 44% y negativo del 12%.

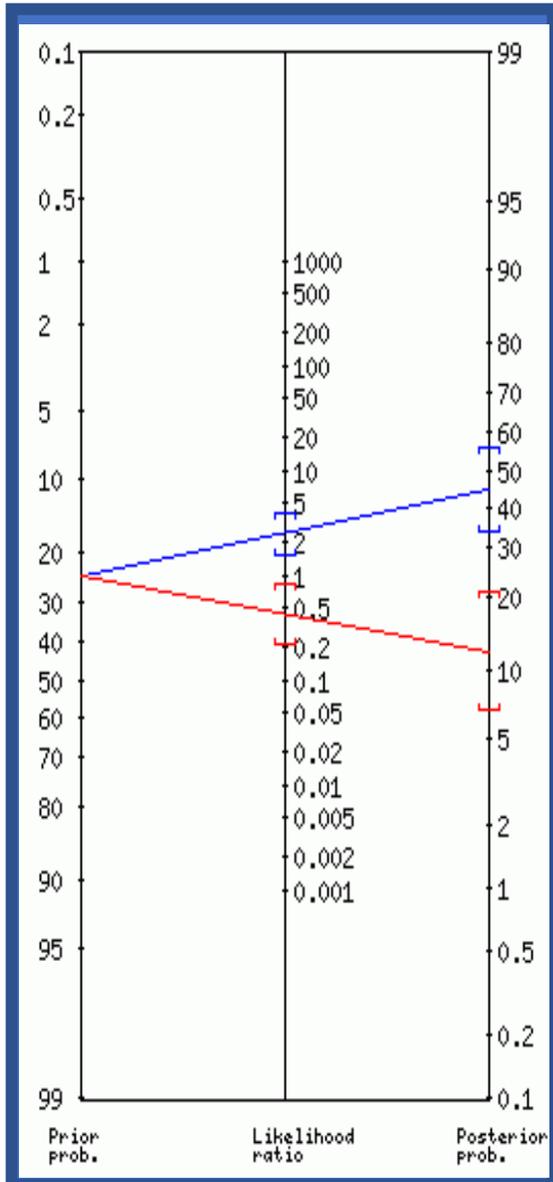


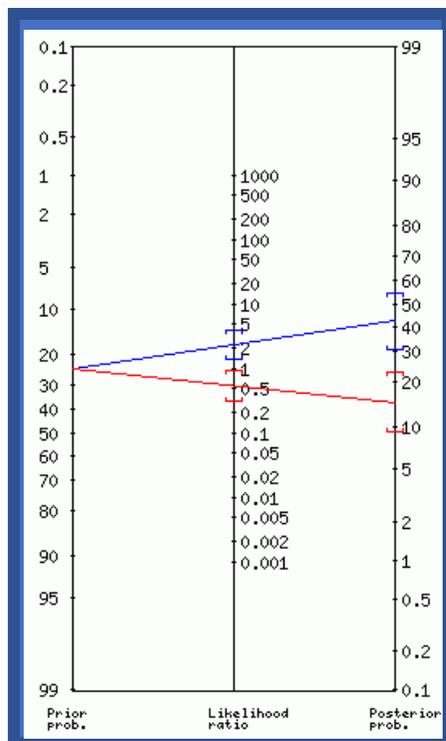
Figura 10. Normograma de Fagan del tiempo de reacción R en la tromboelastografía.

Esto quiere decir que la probabilidad de que un paciente con coagulopatía por COVID-19 tenga un tiempo de reacción R alterado es del 44%, post prueba. Y en el caso de la razón de probabilidad negativa es inversamente proporcional. Figura 10.

El ultimo parámetro significativo dentro del estudio fue el rango de apertura K en minutos, el cual mostro una sensibilidad de 60% y una especificidad del 73%, una LR + de 2.27 y una LR - de 0.53, explicando que la probabilidad de que un paciente con coagulopatía por COVID-19 tenga un rango de apertura K en minutos alterado es del 42%, así mismo la LR - nos dice que la probabilidad de que un paciente sano al no tener una alteración en el tiempo de apertura K en minutos es del 15%.

	Valor	Interpretación
Sensibilidad	60%	El rango de apertura K esta alterado en 60% de los pacientes con coagulopatías por COVID-19.
Especificidad	73%	El rango de apertura K no está alterado en el 73% de quienes no tienen coagulopatías por COVID-19.
Valores predictivos positivos	42.33%	Si se tiene un rango de apertura K alterado se tiene un 42% de probabilidad de tener una coagulopatía por COVID-9.
Valores predictivos negativos	85.49%	Si la prueba es negativa se tiene un 85% de probabilidad de estar sano.
Razones de verosimilitud	+LR	2.27 (1.37 - 3.77) La probabilidad de que un paciente con coagulopatía por COVID-19 tenga un rango de apertura K alterado es del 42% post prueba.
	-LR	.53 (0.31 - 0.91) La probabilidad de que un paciente sea sano al no tener una alteración en el rango de apertura K es de 15%

Tabla 10. Rango de apertura K. En esta tabla se expresan los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos y razones de verosimilitud (positivas y negativas), así como su respectiva interpretación.



En el Normograma de Fagan. Se observa que la prevalencia de las coagulopatías se presenta en el 24% de la población estudiada esta se relaciona al tipo de hospital donde se realizó el estudio, ya que es un hospital de tercer nivel, a partir de este punto proyectamos una diagonal hacia las razones de verosimilitud (tanto positiva como negativa), concluyendo comuna detección post prueba positiva del 42%. Y una probabilidad post prueba negativa del 15%. El normograma de Fagan se muestra en la figura 11.

Figura 11. Normograma de Fagan del rango de apertura K en la tromboelastografía (TEG).

La certeza diagnóstica calculada para cada una de las variables fue la siguiente: para tiempo de protrombina fue de 74%, para el tiempo de reacción R fue de 71%, y por último para el rango de apertura K fue de 70%. Por lo tanto, podemos decir que la certeza diagnóstica radica en los parámetros de las pruebas de coagulación convencionales, sin embargo, los parámetros de la tromboelastografía se representaron con una certeza diagnóstica importante y aquí tendríamos que ponderar que un estudio como la TEG evalúa de manera global la coagulación, aportando más datos al clínico para el tratamiento del paciente. Otra de las opciones que se analizaron dentro de este proyecto fue la elaboración de una regresión logística tomando en cuenta la unión de las dos pruebas, así como los datos diagnósticos significativos analizados en la tabla 7. Por tratarse de una muestra de 94 pacientes donde el desenlace se presenta en 24 pacientes fue posible ajustar por no más de 3 variables, para el modelo multivariado.

El primer modelo de regresión logística analizado incluyó los 3 parámetros de las 2 pruebas en conjunto, explicando el 20.6% (R cuadrado de Nagelkerke) del desarrollo de coagulopatías, posteriormente el mejor modelo analizado incluyó las 2 pruebas diagnósticas y las variables clínicas como comorbilidades obteniendo una R cuadrada de Nagelkerke de 24.5% que explica este mismo porcentaje en el desarrollo de coagulopatías, en pacientes con COVID-19 hospitalizados con enfermedad de moderada a severa, en requerimiento de múltiples fármacos así como de ventilación invasiva y no invasiva con oxígeno suplementario.

IX. Discusión

En este estudio se compararon dos pruebas de laboratorio con el fin de demostrar cuál de estas tenía una certeza diagnóstica más elevada para la detección de coagulopatías en enfermedad por COVID-19. En primer lugar, se realizaron las distintas curvas ROC de los parámetros de las pruebas de coagulación convencional, así como los de la TEG, esto para determinar el mejor punto de cohorte de cada una, apoyándonos con el índice de Youden. De estos análisis los únicos con un área bajo la curva significativa fueron el tiempo de protrombina en segundos, el tiempo de reacción R y el rango de apertura K. La protrombina o factor II es un factor de la coagulación dependiente de vitamina K, el

cual favorece la formación de complejos enzimáticos por su unión a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria mediante iones de calcio, este factor es precursor inactivo de la trombina, siendo una proteína con actividad procoagulante, en el pasado este factor se utilizaba para la medición de la vía extrínseca de la coagulación, sin embargo, este modelo falla en explicar hallazgos in vivo. Por esta razón se desarrolló el modelo celular de la coagulación que nos brinda un panorama más amplio de cada reacción en las vías de activación de la coagulación. Para poder revisar de manera más profunda e in vitro el modelo celular de la coagulación existe una prueba denominada TEG tromboelastografía, la cual fue uno de los comparadores en este estudio, resultado significativos dos parámetros el tiempo de reacción R y el tiempo de apertura K. El primero se refiere al intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que el TEG tiene una amplitud de 2mm. En este paso se genera la tromboplastina y refleja la función del sistema intrínseco, especialmente de los factores XII, XI y VII, si se encuentra alterado puede encontrarse prolongado o acortado, explicando la deficiencia de factores de la coagulación o consumo de anticoagulantes, así como hipercoagulabilidad de cualquier origen respectivamente. El tiempo de coagulación K es el momento desde el comienzo de la formación del coagulo hasta su máxima fuerza y es de 20mm, en el estudio de TEG se muestra con la amplitud máxima, representa la función del sistema intrínseco, de las plaquetas y el fibrinógeno. Por deficiencia de factores o consumo de antiagregantes plaquetarios lo encontraremos prolongado, y se encontrara acortado con el aumento de la función plaquetaria. En este estudio la mayor certeza diagnostica la presento la protrombina, aunque como ya explicamos no es la que mejor explica el modelo celular de la coagulación, por sus limitaciones propias de la prueba.

Los estudios previos donde evalúan a la TEG contra las pruebas de coagulación convencionales, son estudios realizados en pacientes politraumatizados y quirúrgicos. Hasta el momento solo se habían reportado una serie de casos a los cuales se les realizo de manera aislada la TEG, pero no se había realizado un estudio de cohorte retrospectivo que comparar la certeza diagnostica de estas dos pruebas que miden la coagulación en la enfermedad por SARS-CoV-2.

Las diferencias no significativas en los distintos parámetros de laboratorio analizados, radica en el tipo de centro donde se llevó a cabo el estudio, ya que al ser un centro de tercer nivel COVID, la probabilidad de recibir pacientes complicados es elevada.

Otro de los puntos importantes a resaltar es que los parámetros alterados en la TEG que resultaron significativos, son puntos fundamentales para el tratamiento del paciente por parte del clínico, el cual es orientado a la toma de decisiones con respecto al uso consciente de los anticoagulantes, esta conclusión no podría obtenerse con el solo valor aislado de la protrombina.

Aunque el estudio TEG es un estudio relativamente poco más elevado en costos en comparación de las pruebas de coagulación convencionales, su función en el análisis completo del modelo celular de la coagulación no ha podido ser superado, hasta el momento. No debemos de abandonar la idea de que evidentemente en un país en desarrollo como lo es México será más fácil el acceso a las pruebas de coagulación convencionales, las cuales debemos utilizarlas en caso de emergencia de no contar con otra prueba como la TEG.

X. Conclusiones

La prueba de laboratorio que presentó una mejor certeza diagnóstica fueron las pruebas de coagulación convencionales, en especial la protrombina 74%, aunque la mayor especificidad la mantuvo el rango de apertura K perteneciente a la TEG. Por esta razón se evaluaron las dos pruebas juntas para ver si la sensibilidad y la especificidad aumentaban y lograban explicar el desarrollo de las coagulopatías, dado un resultado significativo ya que entre las dos se explica el 20.6% del desenlace en la enfermedad por coagulopatías, no obstante, el mejor modelo de regresión logística se desarrolló al conjuntar las pruebas de laboratorio y las comorbilidades el cual explicaba un 24.5% del desenlace. Este análisis multivariado expone

que, si el paciente presenta el tiempo de protrombina elevado, el tiempo de reacción R y el rango de apertura K elevado además de cualquier comorbilidad el paciente tiene el 24.5% de probabilidad de desarrollar alguna coagulopatía las principales observadas fueron tromboembolia pulmonar y hemorragia gastrointestinal, asociada a la enfermedad por COVID-19, orientando al clínico a manejarse con cautela y sapiencia en la administración de los anticoagulantes.

XI. Limitaciones del estudio

En este estudio se presentan algunas limitantes, en primer lugar se preferiría realizar un estudio de cohorte prospectivo, ya que lo ideal sería tener una muestra sanguínea del paciente al llegar al área de urgencias y otra muestra una vez que es derivado a hospitalización o unidad de cuidados intensivos, de esta manera podríamos seleccionar a los pacientes que previamente ya fueron manejados con algún medicamento que altere el modelo celular de la coagulación y estratificarlo, otra de las limitaciones son las comorbilidades previas del paciente las cuales trataron de controlarse con los criterios de selección, ya que de 180 pacientes con coagulopatías y enfermedad por covid tuvieron que descartarse 86 por comorbilidades que alteran la coagulación por su propia fisiopatología, o por su manejo farmacológico.

XII. Publicaciones derivadas de la tesis

Estudio pendiente de envío a la revista mexicana de patología clínica.

XIII. Referencia bibliográfica

1. Bocci MG, Maviglia R, Consalvo LM, Grieco DL, Montini L, Policlinico F, et al. Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective , observational study. 2020;12466–79.
2. Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(2):281–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>
3. Tur Martínez J, Petrone P, Axelrad A, Marini CP. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation test: Should we abandon conventional coagulation tests in polytrauma patients? *Cir Esp*. 2018;6:4–10.
4. Zheng F, Tang W, Li H, Huang Y, Xie Y, Zhou Z. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;2019(2284–0729):3404–10.
5. Zimba3 DPM& VA& AYG& O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;
6. Xiaochen Li, MD, a, b* Shuyun Xu, MD, a, b* Muqing Yu, MD, a, b* Ke Wang, MD, a, b* Yu Tao, MD, a, b* Ying Zhou, MD, a B, Jing Shi, MD, a, b* Min Zhou, MD, a, b* Bo Wu, PhD C, * Zhenyu Yang, MD, a, b* Cong Zhang, MD, a, b Junqing Yue, MD, a B, Zhiguo Zhang, PhD D, * Harald Renz, MD, e Xiansheng Liu, MD, a, b Jungang Xie, MD, a, b Min Xie, MD, a b and, Jianping Zhao, MDa B. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in WuhanNo Title. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2020;146:110–8.
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;
8. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261–7.

9. Stephanie Hightowera, Harvey Ellisd, Jacob Collena, c,* JE, Ian Grassoa, Joseph Roswarskib, Andrew P. Capf, Kevin Chunga, c, Lindsey Prescherd, Michael Kavanaughe, Tara Browna MN. Correlation of indirect markers of hypercoagulability with thromboelastography in severe coronavirus 2019. Elsevier Public Heal Emerg Collect. 2020;(January).
10. Juan Esteban Gomez-Mesa, MD, FSIAC, Stephania Galindo-Coral M, Maria Claudia Montes, MD A, Andr es J. Munoz Martin, MD P. Coagulopathy in COVID-19: pathophysiology. G Ital Cardiol (Rome) [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Aug 11];21(7):483–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555563/>
11. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. Platelets [Internet]. 2020;31(6):740–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1768523>
12. Galvez K, Cortes C. Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. Vol. 40, Revista Colombiana de Anestesiologia. 2012. p. 224–30.
13. Smith SA. The cell-based model of coagulation: State-Of-The-Art Review. J Vet Emerg Crit Care. 2009;19(1):3–10.
14. López M. Tromboelastografía y tromboelastometría para el monitoreo del tratamiento en pacientes con sangrado en distintos escenarios clínicos. Hematología [Internet]. 2018;22:278–91. Available from: http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/44_Tromboelastografia_tromboelastometria_monitoreo_tratamiento_pacientes_c_sangrado_distintos_escenarios.pdf
15. Chiara Robba 1, 2,* , †, Denise Battaglini 1, † , Lorenzo Ball 1, 2, Alberto Valbusa 3, Italo Porto 3 4, Roberta Della Bona 3 , Giovanni La Malfa 3, 4 , Nicolò Patroniti 1, 2, Iole Brunetti 1 ML 1, Matteo Bassetti 5, 6, Daniele R. Giacobbe 5 , Antonio Vena 5, Claudia Lucia M. Silva 7 PRMR 8 and, Paolo Pelosi 1 2. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. Orphanet J Rare Dis. 2020;21(1):1–9.

16. Dra. Luz Elena MEdina COncebida, Dra. Cristina Caballero de Akaki, Dr. Rodolfo Risco Cortés DLLN. Utilidad de la tromboelastografía en el diagnostico temprano de las alteraciones de la coagulación en pacientes pediatricos graves. 1996. p. 11–7.
17. OpenEpi [Internet]. Available from: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>
18. GobiernoUSA.gov. CDC Epi Info [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/epiinfo/esp/es_index.html
19. Talavera JO. Diseños de investigación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 53-58. 2004;48(4):222–4.
20. Alan Schwartz. Diagnostic Test Calculator - University of Illinois at Chicago [Internet]. Available from: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>