

Medicent Electrón 2024;28:e4220

ISSN 1029-3043

Artículo Original

Antitrombina III en pacientes con neumonía por COVID-19

Antithrombin III in patients with COVID-19 pneumonia

Helen López López^{1*}<https://orcid.org/0009-0005-7926-0466>

Yusimí González Álvarez¹<https://orcid.org/0000-0001-9418-6851>

Adialys Alemán Zamora¹<https://orcid.org/0000-0002-2212-9150>

Armando Caballero Fontanero¹<https://orcid.org/0000-0002-3393-7655>

Juan José Pulido López²<https://orcid.org/0000-0003-1226-4866>

Gretza Sánchez Padrón²<https://orcid.org/0000-0001-7591-5123>

Osmel Agustín Isidoria León¹<https://orcid.org/0000-0002-8724-1303>

María de Lourdes Sánchez Álvarez³<https://orcid.org/0000-0003-3481-7564>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Dirección Provincial de Salud de Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

³Laboratorio de Biología Molecular. Centro Provincial de Higiene y Microbiología. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: helenlopezag@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La neumonía constituye una de las consecuencias negativas más frecuentes de la COVID-19. Existe una estrecha relación, poco estudiada en Cuba, entre sus complicaciones y determinados biomarcadores. En Villa Clara no existían investigaciones previas al respecto. El presente estudio se propone aportar conocimientos en este sentido.

Objetivo: Determinar los niveles de antitrombina III en pacientes con neumonía por COVID-19, ingresados en la Sala de Terapia Intensiva del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro».

Métodos: Se realizó un estudio transversal, entre marzo del 2021-diciembre del 2022, a 156 pacientes de ambos sexos, con 20 años y más; conformaron la muestra 52. Se utilizó un muestreo intencional no probabilístico con consentimiento informado. Se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, fecha de diagnóstico de la neumonía, antecedentes de salud y factores de riesgo (hábitos tóxicos). Entre los exámenes realizados estuvieron la antitrombina III, proteína C reactiva, ferritina y dímero-D.

Resultados: Predominó el rango de edad entre 60-79 años (57,69 %) y el sexo masculino (61,53 %). El 94,23 % de los pacientes presentó como antecedentes de salud y factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo y alcoholismo). Los valores de antitrombina III fueron normales bajos en el 65,38 %; un 13,4 % mostró valores patológicos.

Conclusiones: Más de la mitad de los resultados de antitrombina III se mostraron dentro de valores normales bajos. La proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D mostraron valores patológicos en la mayoría de los enfermos.

DeCS: antitrombina III; neumonía por 2019-ncov; COVID-19; biomarcadores.

ABSTRAC

Introduction: pneumonia is one of the most common negative consequences of COVID-19. There is a close relationship between its complications and certain



biomarkers, which has been little studied in Cuba. There were no previous investigations in this regard in Villa Clara. The present study aims to provide knowledge in this sense.

Objective: to determine the levels of antithrombin III in patients with COVID-19 pneumonia who were admitted to the intensive care room at “Arnaldo Milián Castro” Clinical and Surgical University Hospital.

Methods: a cross-sectional study on 156 male and female patients aged 20 years and older was carried out between March 2021 and December 2022; 52 of them made up the sample. Non-probabilistic intentional sampling with informed consent was used. Age, gender, date of pneumonia diagnosis, health history and risk factors (toxic habits) were the obtained information. Antithrombin III, C-reactive protein, ferritin and D-dimer were among the performed tests.

Results: the age range between 60-79 years (57.69%) and male gender (61.53%) predominated. The 94.23% of the patients had as a health history and risk factors (high blood pressure, diabetes mellitus, smoking and alcoholism). Antithrombin III values were low normal in 65.38%; the 13.4% showed pathological values.

Conclusions: more than half of the antithrombin III results were within low normal values. C-reactive protein, ferritin and D-dimer showed pathological values in most of the patients.

DeCS: antithrombin III; 2019-ncov pneumonia; COVID-19; biomarkers.

Recibido: 13/06/2024

Aprobado: 20/06/2024



INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19, fue identificado por primera vez en Wuhan (China), en noviembre del 2019. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia en marzo del 2020, a raíz de su rápida expansión a nivel mundial. En poco tiempo, lo que constituyó un brote epidémico localizado, se extendió a 208 países; con un porcentaje significativo de casos graves o críticos y una tasa de letalidad bruta que superaba el 3 %.^(1,2,3)

Los coronavirus causantes de esta afección en humanos provocan, principalmente, síntomas respiratorios y gastrointestinales. Las manifestaciones clínicas varían desde una enfermedad no complicada hasta una enfermedad grave: neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico; las cuales pueden derivar en una falla multiorgánica e incluso, la muerte.^(4,5)

Como en otros escenarios clínicos, el laboratorio desempeña un papel esencial en el pronóstico, el seguimiento y el monitoreo del tratamiento.^(6,7)

Para el diagnóstico etiológico se realizan hisopados, preferentemente nasofaríngeos y orofaríngeos, que permiten identificar el ARN viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (PCR-RTr). Este examen confirma o descarta la enfermedad.

Además de las pruebas para SARS-CoV-2 indicadas a pacientes con infección respiratoria aguda que requieren internamiento, se sugieren exámenes para la detección de otros gérmenes como el virus sincitial respiratorio (VRS) y la influenza. También se recomiendan pruebas regulares de laboratorio como gasometría, biometría hemática, electrolitos, hemocultivos; marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la ferritina, entre otros, que constituyen reactantes de fase aguda; pruebas de función renal (creatinina, volumen urinario); pruebas de función hepática como la aspartato



aminotransferasa (AST o TGO) y alanina aminotransferasa (ALT o TGP); enzimas cardíacas y estudios de coagulación (tiempos de coagulación, dímero D, fibrinógeno, antitrombina III).

El recuento de los linfocitos, a partir de un modelo en dos tiempos, puede predecir la evolución de la enfermedad: presentan el peor pronóstico aquellos pacientes con un recuento menor del 20 %, entre los días 10-12 desde el inicio de los síntomas, y menor del 5 % entre los días 17-19. Estos pueden presentar tanto trombocitos como trombocitopenia.^(5,6,7,8)

Los marcadores de la COVID-19 más utilizados en Cuba son:

-Marcadores de respuesta inflamatoria: índice neutrófilo/linfocitos (INR), proteína C reactiva y ferritina, entre muchos otros.

-Marcadores asociados a la coagulación: fibrinógeno y dímero D (DD). Hoy no existen suficientes estudios sobre los niveles de anticoagulantes naturales del organismo: la antitrombina III (AT), la proteína C y la proteína S. Existen también alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, en el tiempo parcial de la tromboplastina, y en el recuento plaquetario, entre otros.⁽⁸⁾

Las descripciones clínicas recientes destacan la evidencia de activación de la coagulación en los pacientes con neumonía por COVID-19.⁽⁹⁾ El aumento de las concentraciones plasmáticas de dímero D es un hallazgo común y también parece ser un predictor independiente de mortalidad.^(10,11,12)

La enfermedad en Cuba comenzó tardíamente, en relación con Europa y América, con una incidencia menor que en esos continentes. No obstante, el país contaba con el Plan de Medidas para el Enfrentamiento de la COVID-19 antes que aparecieran los primeros indicios de la misma en marzo del 2020. Este involucró a todos los organismos de la Administración Central del Estado, las empresas, el sector no estatal y la población en general.



En Villa Clara, los primeros pacientes diagnosticados o sospechosos fueron atendidos en el Hospital Militar «Comandante Manuel Fajardo Rivero»; posteriormente se incorporó el Hospital Oncológico-Universitario Territorial «Dr. Celestino Hernández Robau». El Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», jugó un rol fundamental en la recolección de muestras y la interpretación del comportamiento de algunos biomarcadores, en pacientes con neumonía a raíz de una COVID-19 complicada. Entre los biomarcadores estudiados en relación con la coagulación, se hallaron la AT y el DD, dada la hipercoagulabilidad relacionada con esta enfermedad y que a su vez se asocia a lesión pulmonar aguda, insuficiencia multiorgánica y mortalidad.^(1,2)

Se evidenció una estrecha relación entre los niveles de biomarcadores identificados y un mayor riesgo de complicaciones. En Cuba existen muy pocos estudios sobre esta relación. En Villa Clara no se contaba con investigaciones previas sobre el tema. Por tal motivo, se realizó un estudio para determinar niveles de antitrombina III en pacientes con neumonía, a causa de la COVID-19, y que fueron atendidos en el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», entre marzo de 2021-diciembre de 2022.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», entre marzo de 2021-diciembre de 2022, para determinar los niveles de antitrombina III en pacientes con neumonía por COVID-19.

La población estuvo compuesta por 156 pacientes de ambos sexos, de 20 años y más, diagnosticados con la enfermedad por medio del examen clínico y de laboratorio. Estos se hallaban ingresados en la Sala de Terapia Intensiva de dicha



institución. Se seleccionó una muestra de 52. Se utilizó un muestreo intencional no probabilístico, con previo consentimiento informado. (Anexo 1)

Criterios de inclusión:

Pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en la Sala de Terapia Intensiva del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», sin tratamiento con anticoagulantes.

Criterios de exclusión:

Pacientes con una complicación aguda de mayor envergadura, como la coagulación intravascular diseminada, que generan peligro de muerte inminente.

Se obtuvo la información de las historias clínicas; lo cual se plasmó en un formulario creado al efecto. (Anexo 2)

Con posterioridad, se realizaron estudios de biomarcadores humorales como antitrombina III; de marcadores inflamatorios como la PCR y la ferritina; y otros relacionados con la coagulación, como el dímero D.

Se obtuvieron muestras de sangre en el laboratorio clínico, con el objetivo de realizar el procesamiento analítico; a partir de los requisitos normados para estos procedimientos, correspondientes a la fase preanalítica, tales como: la extracción tras 8-12 h de ayuna, en la misma posición (paciente sentado con al menos 5 minutos de antelación), para evitar el éxtasis venoso prolongado.

Para la prueba de antitrombina III se utilizó plasma; y suero para el estudio de PCR, ferritina y dímero D. Se colocó en los viales correspondientes para procesarlos en el autoanalizador químico HITACHI-COBAS c311.

Los métodos utilizados en la cuantificación de los datos de laboratorio, se sustentan en la descripción de las técnicas analíticas específicas, basadas en las metodicas de los fabricantes de las distintas firmas comerciales nacionales e internacionales. (Anexo 3)



Los procedimientos para la obtención y análisis de las muestras fueron los mismos para todos los pacientes. La información se registró en un fichero de datos, con Microsoft Excel 2010 y se procesó a través del paquete estadístico SPSS (versión 15.0). Se aplicaron técnicas de la estadística descriptiva; se resumió la información en tablas y gráficos que expresan los valores de las variables en frecuencias absolutas, porcentajes y razón; se precisaron algunas variables cuantitativas a través de las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, valor mínimo y máximo).

Para determinar la dependencia entre variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi-cuadrado; se tomó en función del nivel de significación fijado para la prueba, $\alpha = 0.05$ y el nivel de significación de estadígrafo, (p). Si $p \geq \alpha$, hay independencia entre las variables, si $p < \alpha$, estas son dependientes.

RESULTADOS

En la distribución por edad se observó que la edad comprendida entre 60-79 años fue la de mayor incidencia (57,69 %); en segundo lugar, el grupo entre 40-59 años (28,84 %); en tercer lugar, el grupo entre 20-39 años (9,61 %); y por último, solo 2 pacientes con 80 años y más (3,84 %). La edad media fue de 59 ± 13 años. Según el sexo, predominaron los pacientes masculinos (61,53 %). Lo anterior se corroboró con la significación de la prueba de independencia de Chi-cuadrado, $p = 0.3849$. (Tabla 1)



Tabla 1. Pacientes con neumonía por COVID-19 según edad y sexo. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

Edad	SEXO.				Total	
	Masculino		Femenino		N°	%
	N°	%	N°	%		
20 a 39	3	5,76	2	3,84	5	9,61
40 a 59	8	15,38	7	13,46	15	28,84
60 a 79	20	38,46	10	19,23	30	57,69
80 y más	1	1,92	1	1,92	2	3,84
Total	32	61,53	20	38,46	52	100
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica		
Edad	24 años	97 años	59 años	13 años		

Fuente: Formulario para la recolección de datos.
 $\chi^2 = 6.3525$ $p = 0.3849$

La distribución, según la fecha de diagnóstico de los pacientes, mostró que en el año 2021 hubo una mayor incidencia de la enfermedad (61,53 %) que en 2022 (38,46 %).

Según los antecedentes personales de salud, se observó la prevalencia de enfermedades no trasmisibles (94,23 %). La más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA) (40,38 %); en menor medida se presentaron la diabetes mellitus (DM) (26,92 %), la obesidad (9,61 %), el asma bronquial (7,69 %), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (5,76 %) y las enfermedades autoinmunes (3,84 %). (Tabla 2)



Tabla 2. Pacientes con neumonía por COVID-19 según antecedentes personales de salud. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

CON ANTECEDENTES PERSONALES DE SALUD	Enfermedades no transmisibles		Nº	%
	Hipertensión arterial		21	40,38
	Diabetes mellitus		14	26,92
	Asma bronquial		4	7,69
	Enfermedades autoinmunes		2	3,84
	EPOC		3	5,76
	Obesidad		5	9,61
	Subtotal		49	94,23
SIN ANTECEDENTES			3	5,76
TOTAL			52	100

Fuente: Formulario para la recolección de datos.

También se pudo constatar el predominio de otros factores de riesgo (96,15 %); sobre todo el tabaquismo (57,69 %) y el alcoholismo (38,46 %). Sin antecedentes de este tipo, el 3,84 %. (Tabla 3)

Tabla 3. Pacientes con neumonía por COVID-19 según otros factores de riesgo. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

Presencia de otros factores de riesgo	SEXO.				Total	
	Masculino		Femenino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Ingestión de bebidas alcohólicas	16	30,76	4	7,6	20	38,46
Tabaquismo	20	38,46	10	19,23	30	57,69
Drogas	0	0	0	0	0	0
Sin antecedentes	2	3,84	0	0	2	3,84
Total	38	73,07	14	26,92	52	100

Fuente: Formulario para la recolección de datos.

Los resultados de antitrombina III, en su mayoría, se encontraron dentro de los valores normales bajos (65,38 %); los normales intermedios abarcaron el 13,46 %; los normales altos se presentaron en 7,69 %. El 13,4 % de los pacientes, con un indicador por debajo de 80, mostró resultados patológicos. (Tabla 4)



Tabla 4. Valores de antitrombina III en pacientes con neumonía por COVID-19. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

Antitrombina III	Nº	%
Menor de 80	7	13,46
80-90 (normal bajo)	34	65,38
91-110 (valores normales intermedios)	7	13,46
111-120 (valores normales altos)	4	7,69
TOTAL	52	100

Fuente: Formulario para la recolección de datos.

Se evidenciaron resultados patológicos en otros estudios de laboratorio; sobre todo en la PCR (96,15 %), la ferritina (92,30 %) y el DD (11,53 %). (Tabla 5)

Tabla 5. Presencia de otros estudios de laboratorio en pacientes con neumonía por COVID-19. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

Presencia de otros estudios de laboratorio	Escala			
	Perjudicial		Normal	
	Nº	%	Nº	%
PCR	50	96,15	2	3,84
Ferritina	48	92,30	4	7,69
Dímero D	46	88,46	6	11,53

Fuente: Formulario para la recolección de datos.

Se pudo constatar la estrecha relación entre los resultados de antitrombina III y la PCR. En pacientes con valores normales bajos e intermedios de antitrombina III, la PCR resultó patológica. En los que presentaron antitrombina III normal alta, solo la mitad mostró valores patológicos de PCR. (Tabla 6)



Tabla 6. Relación de valores de antitrombina III con los valores de PCR en pacientes con neumonía por COVID-19. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara.

PCR	Antitrombina III								Total	
	Patológica		Normal bajo		Normal intermedia		Normal alta			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Patológica	7	100	34	100	7	100	2	50	50	96,15
Normal	0	0	0	0	0	0	2	50	2	3,84
Total	7	13,46	34	65,38	7	13,46	4	7,69	52	100

Fuente: Formulario para la recolección de datos.

DISCUSIÓN

En los pacientes estudiados con neumonía por COVID-19, pudo constatarse que el grupo de edad con mayor incidencia fue el de 60-79; seguido del de 40-59. Así, la edad media fue de 59 ± 13 años. Por otro lado, predominó la población masculina. Estos resultados coinciden con otras investigaciones que reportaron un predominio de edades cercanas a los 60 años y del sexo masculino.^(8,12)

Con respecto a la fecha de diagnóstico, existió un mayor número de enfermos durante el año 2021 (61,53 %). La incidencia de la enfermedad fue decreciendo en 2022, en la medida en que se perfeccionaron los esquemas de vacunación preventiva y los protocolos de tratamiento; aun cuando los estudios fueron más frecuentes en 2022 que en 2021. Lo anterior se corresponde con los datos estadísticos aportados por el Ministerio de Salud Pública de Cuba. El sistema de acciones implementado, la excelencia y la gratuidad de los servicios de salud cubanos permitieron, en un tiempo relativamente corto, controlar la pandemia y evitar su propagación. En estudios similares al presente no pudo evidenciarse este comportamiento.⁽¹³⁾

Se determinó la presencia de antecedentes personales de salud en el 94,23 % de los pacientes estudiados. El más frecuente fue la HTA; en menor medida la DM y



la obesidad (9,61%). Lo anterior coincide con investigaciones realizadas en las que predominaron los hipertensos;⁽¹²⁾ sin embargo, otras reportaron un aumento de los diabéticos.⁽⁸⁾ En general, los pacientes con complicaciones por COVID-19, presentaron diferentes comorbilidades.^(1,2,3,4,5,6,7,8)

Con respecto a otros factores de riesgo, predominaron el tabaquismo y el alcoholismo; lo que coincide con estudios realizados.^(7,8,9,12)

Los valores de antitrombina III mostraron un predominio de los valores normales bajos, seguidos de los normales intermedios y en menor medida, los normales altos. Se apreció que un 13,4 % presentó valores patológicos.

Otros estudios de laboratorio también evidenciaron resultados patológicos en los marcadores de PCR, ferritina y DD.⁽¹⁴⁾

De acuerdo con los marcadores de coagulación (antitrombina y DD), algunas investigaciones reportaron alteraciones, consideradas factores pronósticos.⁽¹⁵⁾

Estos estudios se centraron en 183 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, de los cuales 21 fallecieron (11,5 %); y de estos, 15 (71,4 %) presentaron coagulación intravascular diseminada (CID). Al contrario de los que se encontraban vivos al final del estudio (162), solo 1 (0,6 %) presentó trastornos de coagulación. Todos los fallecidos, en el momento del ingreso, presentaron parámetros elevados de coagulación, como el DD y el producto de degradación de la fibrina (PDF); así como el tiempo de protrombina prolongado. Durante su hospitalización, se detectaron niveles bajos de fibrinógeno y de antitrombina (anticoagulante natural); estas alteraciones pudieran estar asociadas al pronóstico.^(15,16)

Muchos investigadores se enfocaron en estudios de coagulación relacionados con DD; y pocos usaron la antitrombina III. Los resultados de DD elevado fueron concluyentes respecto a posibles informes de mal pronóstico.^(17,18,19,20)

La AT es un inhibidor endógeno de la coagulación y sus niveles suelen disminuir durante las coagulopatías asociadas a sepsis y choque séptico. En países como Turquía existen evidencias de un valor pronóstico de los niveles de AT; y un gran



estudio de bases de datos a nivel nacional demostró que la administración de la misma puede estar asociada a una reducción de la mortalidad en pacientes con neumonía y CID asociada a sepsis.^(21,22) El plasma fresco congelado (PFC) es un tratamiento eficaz para la deficiencia de AT; por lo que se recomienda como fuente potencial de este factor.

Sobre los marcadores inflamatorios, en la mayoría de las investigaciones revisadas la PCR se comportó muy elevada y le siguió la ferritina; esto coincide con el presente estudio.^(8,9,12)

CONCLUSIONES

En el estudio realizado a pacientes con neumonía por COVID-19 predominaron las edades entre 60-79 años; fue más elevado el número de enfermos en 2021 que en 2022. Entre los antecedentes personales de salud, fueron más frecuentes las enfermedades no transmisibles como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. El tabaquismo y el alcoholismo constituyeron los factores de riesgo más significativos.

Por otro lado, predominaron los valores normales bajos de antitrombina III, seguidos de los normales intermedios y una baja incidencia de normales altos; menos de un cuarto de los pacientes presentó valores patológicos.

También se constató un predominio de la proteína C reactiva en la mayoría de los enfermos; seguida de la ferritina y del dímero D. La totalidad de los enfermos con valores normales bajos y perjudiciales presentó PRC positiva.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yaniris Moya Pérez Y, Alemán Zamora A, González Álvarez Y. Biomarcadores de laboratorio y afección clínica en pacientes positivos a COVID-19. Medicent Electrón [Internet]. 2023 [citado 2023 oct. 25];27(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/4062/3157>

2. Echenagucía-Echenagucía M, Trueba-Gómez R, Rosenfeld-Mann F, Zavala-Hernández C, Martínez-Murillo C, Peña-Díaz A. Parámetros de laboratorio de importancia en el manejo de pacientes con COVID-19. Gac Méd Méx [Internet]. 2021 [citado 2022 oct.12];157(3): [cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v157s3/0016-3813-gmm-157-Supl3-S131.pdf>

3. Sirvent JM, Baro A, Morales MP, Sebastian P, Saiz X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Medicina Intensiva [Internet]. 2022 [citado 2023 oct. 25];46: [cerca de 16 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654225/pdf/main.pdf>

4. Ramos Rojas MC, Cuaresma Cuadros EA, Cayo Castillo JJ, Monasterio Benique DA. Asociación de biomarcadores y severidad de COVID- 19: estudio transversal. Medwave [Internet]. 2022 [citado 2022 oct. 3];22(6):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en:

<https://www.medwave.cl/medios/investigacion/estudios/8746/medwave.2022.06.002548.pdf>

5. Sánchez Vera N, Saavedra Hernández D, Hidalgo Mesa CJ, Águila López MI, Abreu Gutiérrez G, Herrera González V, et al. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2021 [citado 2022 oct. 12];50(2)::[cerca de 14 pantallas]. Disponible en:

<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171/921>



6. Raimondi RA, Quattrocchi G, Jacquier GB. Recomendaciones para el uso de biomarcadores en el paciente con COVID-19. Primera parte. Bioquím y Patol Clín [Internet]. 2021 [citado 2022 oct. 3];85(3):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/189/426>
7. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp [Internet]. 2021 [citado 2023 my.12];221(1):55-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/pdf/main.pdf>
8. Ávila Flores D, Sigüenza Orellana J, Hugo Merino G. Revisión sistemática sobre los eventos trombóticos en pacientes con COVID-19. MEDICIENCIAS UTA [Internet]. 2023 [citado 2023 oct. 12];7(3):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/2074/2473>
9. Dubin A, Estenssoro E. Ampliación de las recomendaciones Sobre el Uso de Heparina COVID19 [Internet]. Argentina: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva;2020[citado 2023 mzo. 20]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/covid19-ampliacion-de-las-recomendaciones-sobre-el-uso-de-heparina.pdf>
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 [citado 2023 oct.3];395(10229):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext?](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext?)
11. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 [citado 2023 oct. 3];180(7):[cerca de 6 pantallas.]. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/intemed/articlepdf/2763184/jamainternal_wu_20_oi_200022.pdf



12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado 2023 oct. 3];18(4):[cerca de 4 pantallas].

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166509/pdf/main.pdf>

13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 6 Oct 2022];395(10234):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)

14. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado 2023 oct. 6];120:[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710019.pdf>

15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado 2023 jun. 6];18(5):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622003269>

16. Vázquez FJ, Korin J, Baldessari EM, Capparelli FJ, Gutiérrez P, Pale C, et al. Recomendaciones para el uso de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Argentina. *Med Buenos Aires* [Internet]. 2020[citado 2023 my. 20];80(Sup III):[cerca de 4 pantallas]. Disponible en:

https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-3-indice/recomendaciones_covid/



17. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. J Thromb Haemost [Internet]. 2013 [citado 2023 my. 22];11(7):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622135920>

18. Bick LR. Hipercoagulability and thrombosis. Med Clin North Am [Internet]. 1994 [citado 2023 my. 22];78(3):[cerca de 31 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712516301511?via%3>

[Dihub](#)

19. Riyahi S, Hectors SJ, Prince MR, Sweeney EM, Lane EG, Honya R, et al. Predictors of acute deep venous thrombosis in patients hospitalized for COVID-19. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 8];100(38):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10545075/pdf/medi-100-e27216.pdf>

20. Nauka PC, Baron SW, Assa A, Mohrmann L, Jindal S, Oran E, et al. Utility of D-dimer in predicting venous thromboembolism in non-mechanically ventilated COVID-19 survivors. Thromb Res [Internet]. 2021 [citado 2022 dic. 8];199:): [cerca de 3 pantallas]. Disponible en:

<http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384820306794/fulltext>

21. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 [citado 2023 mzo. 20];18(7):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9906332/pdf/main.pdf>

22. Huan H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chemist Laborat Med [Internet]. 2020 [citado 2023 oct. 6];58(7):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en:

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0188/html>



Anexo 1. Consentimiento informado

El que subscribe: _____

Estoy de acuerdo en participar en el estudio “Antitrombina III en pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara”, después de haber recibido una explicación amplia por parte de la doctora. Se me ha informado que la participación en esta investigación es absolutamente voluntaria y no tiene ninguna implicación para la salud; que será necesaria la extracción de muestras de sangre para realizar análisis de laboratorio por parte de profesionales entrenados y con las condiciones necesarias. Se mantendrá custodiada la información y no se divulgarán los datos individuales de los pacientes.

Y para que así conste firmo el presente consentimiento junto a la doctora.

Paciente

Doctora

Anexo 2. Formulario para recogida de datos

- Nombre y Apellidos:
- Edad: _____
- Sexo: _____
- Antecedentes personales de salud:
____ Hipertensión arterial
____ Diabetes mellitus
____ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
____ Enfermedades autoinmunes (cuál?):



____ otras

- Hábitos tóxicos: No: ____
Sí: ____Cuál: _____

- Fecha de diagnóstico: _____

- Estudios de laboratorio:

Antitrombina III: _____

PCR: _____

Ferritina: _____

Dímero D: _____

Anexo 3. Técnicas analíticas antitrombina III

La antitrombina es una glicoproteína dependiente de vitamina K sintetizada en el hígado que actúa como inhibidor natural de la coagulación, mediante la unión irreversible con la trombina y el factor Xa, y en menor medida, con los factores Ixa, Xla, plasmina y calicreína. De esta forma, inhibe múltiples puntos de la cascada de coagulación. Por ello su deficiencia funcional o cuantitativa predispone a la trombosis.

La prueba de la antitrombina III es útil para el diagnóstico del riesgo de trombosis o bien para definir la etiología en pacientes con episodios previos de tromboembolismo venoso. Su actividad se determina mediante un método colorimétrico a partir de las muestras de plasma citratado. Los valores normales se consideran de 0,8-1,2 unidades por mililitro.

Su medición se realiza de tres formas, una cuantitativa y dos funcionales. La cuantitativa, por lo general, se realiza mediante la determinación antigénica y la cualitativa por medio de dos técnicas. La primera, conocida como ensayo de cofactor heparina, corresponde a la medición de la inactivación de la trombina o del factor Xa en presencia de heparina. La segunda, conocida como ensayo



progresivo de antitrombina, corresponde a la medición de su actividad a bajas dosis de heparina o en ausencia de esta. El uso de ensayos basados en el cofactor de heparina permite, prácticamente, la identificación de todos los pacientes con esta deficiencia; y a partir de los tres ensayos, la definición del subtipo.

El método cromogénico utilizado para su determinación consta de dos etapas: a) incubación del plasma con un exceso de trombina (reactivo 1) a una concentración conocida en presencia de heparina y b) cuantificación de la trombina residual, gracias a su acción amidolítica, sobre un sustrato cromogénico sintético, el CBS 61.50 (reactivo 2), a través de la medición del pNA liberado de 405 nm.

La preparación del paciente se ajusta a las condiciones que se aplican a todas las pruebas de coagulación: evitar dietas ricas en grasa de 8-12 horas antes de la toma de la muestra, el ejercicio físico intenso 24 horas antes, el cigarrillo antes de la toma de la muestra, y permanecer en reposo entre 10-15 minutos antes de la venopunción.

La muestra no debe tomarse inmediatamente después de un episodio trombótico, pues puede encontrarse una falsa deficiencia de la misma. De forma similar, se debe indagar si el paciente toma anticoagulantes orales, en cuyo caso se debe suspender temporalmente el medicamento y esperar una semana para la toma de la muestra.

El plasma citratado que se usa para medir la actividad de antitrombina, se obtiene a partir de sangre total anticoagulada con citrato de sodio al 3,2 %. Las tomas se deben centrifugar a 3 200 rpm por 8 minutos, a temperatura ambiente. El plasma se debe separar tan pronto como sea posible, ya que en sangre total la antitrombina tiene una estabilidad de solo 4 horas. El plasma, después de centrifugarse y separarse en un tubo secundario, es estable por 8 horas cuando se conserva a temperatura ambiente (15-25°C).



En el laboratorio clínico hematológico, el valor de referencia para la actividad de antitrombina es de 80-120 %. Los niveles reducidos de su actividad indican deficiencia de la misma, ya sea congénita, hereditaria o adquirida, con el consecuente riesgo de tromboembolismo venoso.

Los niveles circulantes de AT III, pueden determinarse en el laboratorio al evaluar dos propiedades de esta proteína: la capacidad funcional de la molécula, al observar el poder de neutralización sobre la trombina o sobre el factor Xa, y la capacidad inmunológica.

Los métodos para su determinación cuantitativa deben reflejar verdaderamente el nivel circulante de esta proteína, para lo cual, las determinaciones deben realizarse en plasma. En suero la cantidad de AT III es variable, debido a que se desconoce, con exactitud, la cantidad de AT III consumida durante el proceso de coagulación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Yusimí González Álvarez, Helen López López.

Investigación: Yusimí González Álvarez, Adialys Alemán Zamora, Helen López López, Armando Caballero Fontanero, María de Lourdes Sánchez Álvarez.

Metodología: Helen López López, Adialys Alemán Zamora, Juan José Pulido López, Osmel Agustín Isidoria León.

Redacción revisión y edición final: Yusimí González Álvarez, Juan José Pulido López, Gretza Sánchez Padrón.

