

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA



**Relación del tiempo de Trombina Manual y Semi-Automatizado en pacientes
atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote -2019**

Tesis para obtener el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con
especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autor:

Br. Renzzo Arquímedes Rabanal Carlos

Asesor:

Dr. Quispe Villanueva, Manuel Sixto

Chimbote – Perú
2020



USP
UNIVERSIDAD SAN PEDRO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA

"Año de la Universalización de la Salud"

ACTA DE DICTAMEN DE SUSTENTACIÓN DEL INFORME DE TESIS N.º 025-2020

Siendo las 6:00pm horas, del 30 de diciembre de 2020, y estando dispuesto al Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad San Pedro, aprobado con Resolución de Consejo Universitario 3539-2019-USP/CU, en su artículo 22º, se reúne mediante videoconferencia el Jurado Evaluador de Tesis designado mediante **Resolución de Decanato N.º 0468-2020-USP-FCS/D**, de la **Escuela Profesional de Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica**, integrado por:

Dr. Agapito Enríquez Valera	Presidente
Mg. Iván Bazán Linares	Secretario
Mg. Julio Pantoja Fernández	Vocal
Mg. Maritza Gonzales Esquivel	Accesitario

Con el objetivo de evaluar la sustentación de la tesis titulada "**Relación del tiempo de Trombina Manual y Semi-Automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote -2019**", presentado por la/el bachiller:

Renzzo Arquímides Rabanal Carlos

Terminada la sustentación y defensa de la tesis, el Jurado Evaluador luego de deliberar, acuerda **APROBAR** por **MAYORIA** la tesis, quedando expedita(o) la/el bachiller para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

Siendo las 6:50 horas pm se dio por terminada la sustentación.

Los miembros del Jurado Evaluador de Informe de Tesis firman a continuación, dando fe de las conclusiones del acta:

Dr. Agapito Enríquez Valera
PRESIDENTA/E

Mg. Julio Pantoja Fernández
SECRETARIA/O

Mg. Maritza Gonzales Esquivel
ACCESITARIA

c.c.: Interesada
Expediente
Archivo.

DEDICATORIA

Primero, al hacedor de todas las cosas y del hombre, a dios quien nos provee de sabiduría necesaria, la salud y el don del entendimiento para poder desarrollar una tesis científica que nos acerca a él, porque nos enseña a descubrir el conocimiento guardado en la salud y la enfermedad.

En segundo lugar, A mi madre que, con su esfuerzo, con mucho amor y en libertad me ayudaron a formarme como profesional. Ella es la luz que da inicio a mi propia luz para transitar en este largo y hermoso camino llamado vida y que debe llenar de satisfacciones a mi familia y en tributo al ser humano y la naturaleza.

AGRADECIMIENTOS

A la E. A. P. de Tecnología Médica y a la Universidad San Pedro, Mi alma mater, por haberme brindado los conocimientos a través de sus docentes que supieron moldear mi profesión de manera satisfactoria para el bien de la sociedad a la que sirvo.

DERECHOS DE AUTORIA Y DECLARACION DE AUTENTICIDAD

Quien suscribe, Renzo Arquímedes Rabanal Carlos, con Documento de Identidad N^o 70652364, autor de la tesis “Relación del tiempo de trombina manual y Semi-Automatizado en pacientes atendidos en el hospital regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote - 2019” y a efecto de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad San Pedro, declaro bajo juramento que:

1. La presente tesis es de mi autoría, por lo cual otorgo a la Universidad San Pedro la facultad de comunicar, divulgar, publicar y reproducir parcial o totalmente la tesis en soportes analógicos o digitales, debiendo indicar que la autoría o creación de la tesis corresponde a mi persona.
2. He respetado las normas internacionales de cita y referencias para las fuentes consultadas, establecidas por la Universidad San Pedro, respetando de esa manera los derechos del autor.
3. La presente tesis no ha sido publicada ni presentada con anterioridad para obtener grado académico o título profesional alguno.
4. Los datos presentados en los resultados son reales; no fueron falseados, duplicados ni copiados; por tanto, los resultados que se exponen en la presente tesis se constituirán en aportes teóricos y prácticos a la realidad investigada.
5. En tal sentido de identificarse fraude plagio, auto plagio, piratería o falsificación asumo la responsabilidad y las consecuencias que de mi accionar deviene, sometiéndome a las disposiciones en las normas académicas de la Universidad San Pedro.

Renzo Arquímedes Rabanal Carlos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
Acta de sustentación	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Derechos de autoría y declaración de autenticidad	iv
Índice de Contenidos	v
Índice de tablas	vi
Índice de figuras	vii
Palabras clave	viii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	
1. Antecedentes y fundamentación científica	1
2. Justificación de la investigación	7
3. Problema	8
4. Conceptuación y operacionalización de las variables	8
5. Hipótesis	9
6. Objetivos	9
Metodología	
1. Tipo y Diseño de investigación	10
2. Población - Muestra	10
3. Técnicas e Instrumentos de Investigación	10
4. Procesamiento y Análisis de la Información	11
Resultados	12
Análisis y Discusión	18
Conclusión y Recomendaciones	24
Referencias Bibliográficas	28
Anexos	31

INDICE DE TABLAS

		Página N°
Tabla N° 1	frecuencia del tiempo de trombina determinado mediante el método manual y el sexo de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2020.	12
Tabla N° 2	frecuencia del tiempo de trombina mediante el método manual y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2020.	13
Tabla N° 3	frecuencia del tiempo de trombina mediante el método automático y el sexo de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.	14
Tabla N° 4	frecuencia del tiempo de trombina mediante el método semiautomático y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.	15
Tabla N° 5.	Resultado del análisis de correlación entre el tiempo de trombina manual y automático en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.	16
Tabla N° 6	Análisis relacional comparativo entre el tiempo de trombina mediante los métodos manual y el automático.	17

INDICE DE FIGURAS

	Pagina N°
Figura N° 1	12
distribución según el sexo de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método manual en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.	
Figura N° 2	13
distribución del tiempo de trombina mediante el método manual y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2020.	
Figura N° 3.	14
distribución según el sexo de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método manual en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.	
Figura N° 4.	15
distribución según los grupos etarios de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método semiautomático en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.	
Figura N° 5.	16
Resultado de la distribución del tiempo de trombina manual y automático de los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.	

PALABRAS CLAVE

Tiempo de trombina.

Línea de Investigación: Salud Pública

KEY WORDS

Prothrombin time

Research Line: Public Health

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la relación del Tiempo de Trombina manual y semi-automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019. Para lograr el objetivo se recolectó muestras de sangre de la población en estudio y luego se determinó la relación utilizando ambos métodos. Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS, para la comparación de las variables cuantitativas como son el tiempo de trombina manual y semiautomático utilizando el análisis de correlación, la t student y la estadística descriptiva para expresar la distribución de las coagulopatías, el sexo y los diferentes grupos etarios. Existe una alta correlación entre el tiempo de trombina manual y semi automatizado, además ambos métodos son eficientes para calcular el tiempo de trombina en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the relationship of the manual and semi-automated Prothrombin Time in patients treated at the Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote Regional Hospital during the months of June and July 2019. To achieve the objective, blood samples were collected from the study population and then the relationship was determined using both methods. For the analysis of the data, the SPSS statistical program was used, for the comparison of the quantitative variables such as the manual and semi-automatic prothrombin time using the correlation analysis, the student t and the descriptive statistics to express the distribution of coagulopathies, sex and different age groups. There is a high correlation between manual and semi-automated prothrombin time, and both methods are efficient for calculating prothrombin time in patients treated at the “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote Regional Hospital during the months of June and July 2019.

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes y Fundamentación Científica

Tanto Anaxágoras como Empédocles establecieron durante la era presocrática una teoría pionera para la creación de todo en el universo. El impacto del macrocosmos a través de la "teoría de los cuatro elementos" explicó el conglomerado de la sangre dentro de los vasos. Hipócrates, quien instituyó la "teoría de los cuatro humores", entendió claramente la coagulación de la sangre e introdujo el término "trombo". Platón, Aristóteles y Galeno, todos comprometidos con el fenómeno de la coagulación tratando de interpretarlo. Después de eones de investigación, fue el pensamiento innovador de los antiguos filósofos médicos griegos el que sentó las bases científicas para la comprensión de un proceso que se había estado analizando hasta nuestra era (Tsoucalas, Karamanou, Papaioannou, y Sgantzos, 2017).

La medicina tradicional se remonta a los albores de la historia humana y se entrelazan con todas las civilizaciones pasadas, presentes y futuras, porque la salud es un tema de preocupación para todos los seres humanos. Las observaciones científicas han sido parte de la medicina diagnóstica desde el comienzo de la historia, y más recientemente han dado lugar a la química clínica formal. Los sacerdotes y médicos de Egipto y Babilonia ya estaban haciendo observaciones sobre los pacientes. Asimismo, milenios después, quizás más sistemáticamente, el médico griego Hipócrates (460 – 377 a. C.). Es considerado como el padre de la medicina. La primera referencia a la coagulación de la sangre parece haber sido hecha por Hipócrates. También Aristóteles (384–322 a. C.), Celso (25 a. C. – 50 d. C.) y Galeno (130–200 d. C.) observaron que la sangre recién extraída generalmente coagula en cuestión de minutos. También describieron en detalle varias tendencias hemorrágicas internas y superficiales, como se revisó recientemente (Owen 2001). Estas primeras observaciones se basaron en la coagulación de la sangre total. Se podría concluir que los hallazgos de la química clínica en los fluidos corporales han ido de la mano con la medicina en general para confirmar el diagnóstico, establecer un pronóstico y controlar la terapia, (Horsti, 2002).

El tiempo de trombina es un ensayo clínico utilizado con frecuencia por especialistas para la detección de anomalías cardiovasculares, considerada la mayor causa de muerte por la Organización Mundial de la Salud. El análisis clínico

convencional requiere mucho tiempo y un tratamiento complejo de las muestras, ya que está sujeto a varios errores. Sin embargo, los recientes avances tecnológicos han permitido el desarrollo de equipos pequeños, portátiles y portátiles, lo que permite llevar a cabo ensayos clínicos en minutos y con pequeños volúmenes de muestra, (Rodrigues 2016).

El tiempo de tromboplastina parcial activada, un procedimiento de detección sensible en el sistema de coagulación intrínseca, se utiliza ampliamente para controlar el sangrado preoperatorio y la terapia con heparina. La proteína C reactiva es una proteína de reacción de fase aguda clásica, que podría elevar la inflamación, el tumor maligno, la isquemia, el daño del tejido, etc. En clínica, encontramos pacientes parciales con una mayor proteína C reactiva y que tenían un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado distinto, especialmente aquellos con infección y lesión, excepto la deficiencia de proteína de coagulación congénita o adquirida. Por lo tanto, nuestro estudio investiga el impacto de la proteína C reactiva en el tiempo de tromboplastina parcial activada (diferentes activadores) en varios sistemas de detección, y procede al análisis de la prueba de corrección por medio de la secuencia de plaquetas de fabricación propia. (Liu et al 2018)

El fibrinógeno se mide en plasma con mayor frecuencia utilizando el método de Clauss, basado en la comparación de los tiempos de coagulación de la trombina de las diluciones de plasma frente a un estándar de plasma. El tiempo de trombina es un ensayo de coagulación, que refleja la conversión de fibrinógeno en fibrina después de la adición de reactivo de trombina. La medición del fibrinógeno coagulable y el tiempo de trombina permite detectar trastornos cualitativos y cuantitativos innatos (congénitos) y adquiridos del fibrinógeno que pueden provocar episodios tromboticos o hemorrágicos (Undas, 2017).

Se ha demostrado que el tiempo de protrombina / cociente internacional normalizado se puede evaluar con precisión utilizando el método de hematología seca en sangre total bajo niveles terapéuticos de heparina. La heparina afecta a otras pruebas de tiempo de protrombina / cociente internacional normalizado disponibles en la actualidad, por lo que no se recomiendan para la monitorización de la coagulación durante el bypass cardiopulmonar (Okabayashi et al 2018)

Los ensayos de coagulación de rutina, como el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina, demuestran ser inadecuados para medir el

efecto anticoagulante de fármacos como el dabigatrán, mientras que el tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de ecarina pueden mostrar una relación dosis-respuesta lineal y pronunciada en un estudio in vitro (Stangier, Rathgen y Stahle 2007)

El cociente internacional normalizado, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina aumentan a medida que aumentan las concentraciones de dabigatrán. Tanto el cociente internacional normalizado como el tiempo de tromboplastina parcial activada aumentan en un patrón lineal con pendientes marginales, creando desafíos en el uso de estos ensayos como un medio confiable para evaluar la cantidad de dabigatrán presente. El ensayo comercial del tiempo de trombina es muy sensible a bajas concentraciones de dabigatrán. Los resultados de la prueba de fibrinógeno pueden no verse afectados o ser más bajos en presencia de un fármaco como el dabigatrán (Dager, Gosselin, Kitchen y Dwyre, 2012).

La disminución de la concentración de fibrinógeno o la alteración de la función del fibrinógeno pueden provocar hemorragia. Por tanto, la prueba de fibrinógeno se utiliza con frecuencia en el contexto de un traumatismo, cirugía, coagulopatía intravascular diseminada y tratamiento fibrinolítico para determinar la necesidad de un producto de sustitución. Las disminuciones congénitas del fibrinógeno, como la hipofibrinogenemia y la afibrinogenemia congénitas, son raras. Además, las deficiencias cualitativas congénitas en la actividad del fibrinógeno (disfibrinogenemia) son raras, mientras que la disfibrinogenemia adquirida es más común. Los métodos de fibrinógeno coagulable basados en el tiempo de trombina y fibrinógeno de Clauss permiten la determinación cuantitativa rápida del fibrinógeno coagulable en un laboratorio clínico. Además, los análisis de sangre completa en el punto de atención que utilizan tromboelastografía o tromboelastometría rotacional se pueden utilizar para controlar el fibrinógeno en situaciones de traumatismo y cirugía mayor. El tiempo de trombina está relacionado metodológicamente con el fibrinógeno de Clauss y proporciona una herramienta útil para la detección de heparina, inhibidores de trombina y disfibrinogenemia (Roshal y Reyes 2019)

Ahora se acepta categóricamente que el principal evento desencadenante de la coagulación sanguínea es la exposición al factor tisular (TF), que conduce a la formación del complejo factor VIIa / FT, que activa los factores IX y X en la

superficie de las células que expresan FT. y Se forman las primeras cantidades de trombina. Esta trombina tiene varias funciones en el mecanismo hemostático, pero no es suficiente para lograr una hemostasia eficaz, que se logra únicamente mediante la acumulación del complejo de protrombinasa en la superficie de las plaquetas. El descubrimiento de la activación del factor XI por la trombina en la década de 1990 permite explicar las observaciones clínicas en pacientes con deficiencia de factores de la fase de contacto de la coagulación: no presentan complicaciones hemorrágicas (excepto la deficiencia del factor XI). . El reciente descubrimiento de la activación de precalicreína y factor XI por una cisteína proteasa en la superficie de las células endoteliales suscita la sospecha de un nuevo papel de estas proteínas in vivo. La coagulación sanguínea es un proceso estrictamente regulado y, debido a su importancia fisiológica, son importantes la regulación de la vía del factor tisular, que limita los niveles iniciales de trombina, y la regulación de las proteasas producidas por la antitrombina III durante el mecanismo de coagulación. y los cofactores activados por el sistema de proteína C. (Díaz y Almagro 2001).

La hemostasia está regulada por tres componentes básicos: la pared vascular, las plaquetas y la cascada de coagulación. La hemostasia normal ocurre como resultado de un conjunto de procesos regulados para lograr 2 funciones; primero, mantiene la sangre en un estado fluido, sin coágulos, y segundo, induce un tapón hemostático rápido y localizado en el sitio de la lesión vascular. La coagulación de la sangre ocurre cuando se genera la enzima trombina que proteoliza el fibrinógeno plasmático soluble, formando el polímero o coágulo de fibrina insoluble. Los mecanismos que restringen la formación de agregados plaquetarios y coágulos de fibrina a los sitios de lesión son necesarios para mantener la fluidez de la sangre, (Riddel,2007)

A nivel molecular se han identificado alrededor de una docena de factores de coagulación en la sangre. Se sabe que estos factores de coagulación son proteínas que existen en la sangre en un estado inactivo, pero que se activan cuando se dañan los tejidos o los vasos sanguíneos. El tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina son índices que dan una idea del estado de coagulación de los individuos. Son pruebas clínicas comunes que se utilizan para detectar en general las deficiencias del factor de coagulación. El tiempo de trombina detecta los trastornos de las vías de coagulación extrínsecas y comunes.

Por lo general, se observa un resultado anormal cuando el factor I, FII, FV, FVII y FX son deficientes, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada detecta anomalías de las vías de coagulación intrínsecas y comunes. Supervisa las actividades de FI, FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI y FXII (Okechukwu, Star y Abiodun 2020).

El tiempo de coagulación de trombina (TCT) es un ensayo de coagulación que se utiliza para diagnosticar la deficiencia de fibrinógeno congénita y adquirida, así como para identificar la contaminación por heparina, antes de realizar más ensayos de coagulación. Esta prueba se basa en el principio de que en el plasma citratado, la adición de trombina permite la formación de un coágulo estable. El tiempo necesario para la formación de un coágulo estable se registra en segundos y representa el resultado real del tiempo de coagulación de la trombina (Ignjatovic 2013).

La prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada se usa para monitorear el tratamiento con heparina, la detección de deficiencias congénitas o adquiridas de FVIII, FIX y FXI o inhibidores, anticoagulantes de lupus y como prueba de primera línea para el diagnóstico de hemofilia.¹⁻³ Aunque no es una prueba de detección para predecir el sangrado, muchos médicos ordenan esta prueba antes de la operación para fines de detección. Los pacientes sin antecedentes de hemorragia, pero con un tiempo de tromboplastina parcial activado ligeramente prolongado se investigan más a fondo para detectar la posible presencia de hemofilia adquirida. Después de descartar errores preanalíticos, el estudio de mezcla es la primera línea de prueba en tales pacientes. Si el estudio de mezcla corrige los resultados de la prueba, el paciente posiblemente tenga una deficiencia del factor de coagulación. Finalmente se concluye que en lugar de funcionar como un laboratorio de pruebas de rutina, los laboratorios de coagulación deben organizarse como laboratorios de investigación de trastornos de la coagulación, y la estandarización debe lograrse a este respecto, con la colaboración entre el médico y el especialista de laboratorio, (Falay et al 2018).

La trombina es la enzima clave en la cascada de la coagulación y, por tanto, representa un marcador prometedor para controlar el estado de la coagulación de los pacientes. Aunque la detección de trombina libre no es factible a concentraciones altas de heparina, una prueba adicional a los métodos de laboratorio actuales que investigan la coagulación sanguínea a concentraciones

bajas de heparina (Krajewski et al 2014)

El tiempo de reptilasa es un ensayo funcional de coagulación del plasma, que se basa en la actividad enzimática de la batroxobina. Al escindir específicamente el fibrinógeno A del fibrinógeno, la batroxobina conduce a la formación de un coágulo de fibrina estable. El tiempo, desde la adición de batroxobina a la muestra de plasma, hasta la formación del coágulo es el tiempo de reptilasa y se da en segundos. La formación de coágulos se puede detectar manualmente o en sistemas de coagulación automatizados. Los valores de referencia para adultos sanos son 18-22 s. Los recién nacidos sanos pueden tener un tiempo de reptilasa ligeramente prolongado de hasta 24 s. Además de otros ensayos de coagulación, el tiempo de reptilasa se suele realizar para confirmar o descartar la sospecha de disfibrinogenemias. El tiempo de reptilasa es independiente de las alteraciones de la generación de trombina o alteraciones en la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. Por tanto, se puede utilizar para confirmar la contaminación por heparina o para obtener información similar a la del tiempo de coagulación de la trombina en pacientes heparinizados y hemofílicos (Karapetian, 2013).

El desarrollo y caracterización de un dispositivo compacto para la detección rápida y automática en tiempo real en chip de la actividad de la trombina en suero humano mediante transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia. De bajo costo asociado con este enfoque, la baja interferencia del suero humano y otras proteasas y la buena reproducibilidad establecen nuevos estándares de rendimiento para el diagnóstico en el lugar de atención con muestras de suero humano. Es importante destacar que la medición de los niveles de actividad de las proteasas, en lugar de las concentraciones, es el mejor enfoque para el diagnóstico clínico de tiempo de trombina, esta es la única que mide la actividad de la trombina en diluciones de suero, en lugar de simplemente cuantificar las concentraciones de trombina (Weihs et al 2020).

El ensayo del tiempo de trombina es una prueba fundamental en los laboratorios clínicos que realizan pruebas de coagulación. Este ensayo detecta anomalías en la conversión de fibrinógeno en fibrina. El tiempo necesario para que el fibrinógeno se coagule se ve afectado por la hipofibrinogenemia, la disfibrinogenemia y la presencia de inhibidores de la reacción de fibrinógeno a fibrina (heparina, hirudina, productos de degradación de fibrina y paraproteínas). El tiempo de trombina se utiliza principalmente para evaluar muestras de plasma con

valores de tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada y, en menor medida, valores de tiempo de protrombina prolongado para heparina u otros inhibidores de trombina. La prueba también es útil para detectar anomalías cuantitativas y cualitativas del fibrinógeno. Los criterios importantes para seleccionar un reactivo de tiempo de trombina son alta sensibilidad a la heparina, sensibilidad a la hipofibrinogenemia y precisión aceptable. Comparamos cinco reactivos comerciales de tiempo de trombina en nuestro analizador de coagulación automatizado y evaluamos su sensibilidad a la concentración de fibrinógeno y heparina, su precisión y su exactitud (Flanders, Crist y Rodgers, 2003).

2. Justificación de la Investigación

La Región Ancash y específicamente en Chimbote, no se han hecho estudios sobre el tema; por lo que la problemática expuesta me motivó a realizar la presente investigación con el fin de Establecer la Relación del tiempo de trombina manual y semi automatizado para el Diagnóstico de Coagulopatías en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante el primer semestre 2019 a fin de determinar la frecuencia por grupos etarios y sexo y al mismo tiempo comparar la efectividad de las evaluaciones de tiempo de coagulación y tiempo de sangría para diagnosticar coagulopatías en pacientes adultos.

3. Problema

¿Cuál será la relación del tiempo de trombina manual y semi automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante el primer semestre 2019?

4. Conceptuación y operacionalización de las variables

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina está relacionado metodológicamente con el fibrinógeno de Clauss y proporciona una herramienta útil para la detección de heparina, inhibidores de trombina y disfibrinogenemia (Roshal & Reyes 2019).

Definición conceptual de variable	Dimensiones (Factores)	Indicadores	Tipo de escala de medición
VARIABLE INDEPENDIENTE	Tiempo	segundos	Razón
Tiempo de trombina Manual.	Tiempo	segundos	Razón
Tiempo de trombina semiautomatizado.			
VARIABLE DEPENDIENTE	Directa Inversa	+ 1 – 0 - + 1	Razón

5. Hipótesis

H₁: Existe relación entre el tiempo de trombina manual y semi automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019

H₀: No existe relación entre el tiempo de trombina manual y semi automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019

6. Objetivos

Objetivo General

Determinar la relación que existe entre el tiempo de trombina manual y semi automatizado en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019.

Objetivos Específicos

- Establecer la Relación del TP manual y semi automatizado para el Diagnóstico de Coagulopatías en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019
- Determinar la frecuencia de coagulopatías por grupos etarios y sexo, registradas en el departamento de laboratorio del Hospital Regional “EGB” de Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.
- Determinar la efectividad de las evaluaciones del TP manual y semi automatizado para diagnosticar coagulopatías en pacientes adultos en el laboratorio clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

METODOLOGÍA

1. Tipo y Diseño de Investigación

Se realizó una investigación básica, cuantitativa y explicativa.

2. Población - Muestra

Población:

La población estuvo conformada por todos los pacientes que fueron atendidos en el HEGB durante el 2019.

Muestra:

La muestra estuvo conformada por doscientos dos (202) pacientes con coagulopatías atendidos en laboratorio clínico del hospital “EGB” durante de enero-junio 2019.

***Criterios de Inclusión:**

Pacientes atendidos en el servicio de laboratorio del hospital EGB, con orden medica de coagulopatías.

***Criterios de Exclusión:**

Pacientes sin orden médica para análisis clínico de tiempo de trombina, durante los meses de enero – junio del periodo 2019.

3. Técnicas e Instrumentos de Investigación

El instrumento de investigación que se usó fue una ficha de recolección de datos, en el cual se registró los tiempos de trombina tanto manual como semiautomática, para la determinación si existe diferencia y evaluar dichos valores mediante el INR.

4. Procesamiento y Análisis de la Información

Procesamiento

Para la obtención de los datos, se tomó la muestra de sangre del paciente con orden de análisis de coagulopatías que asiste al laboratorio de análisis clínico del Hospital EGB de Chimbote.

Se resalta que, desde la toma de muestra hasta el procesamiento de la misma con ambos métodos, se realizó en el laboratorio de análisis clínico del Hospital "EGB" de Chimbote

Determinación de tiempo de trombina

Obtención de plasma concitrato

Se identifica al paciente y se le pide al que firme la hoja de consentimiento informado (ver anexo 1), para la toma y procesamiento de sus muestras. Para la toma de muestra de los exámenes el paciente debió estar en ayuno de 8 a 10 horas.

Usando las medidas de seguridad correspondientes se realizó la extracción de la sangre entre las 7:00 y 9:00 am previo ayuno, se extrajo una muestra de 4 mL de sangre de la vena ante cubital a cada uno de los pacientes mediante el sistema Vacutainer (evitando estasis o trauma). Se empleó un tubo con citrato (tubo tapa celeste)

La muestra de sangre fue codificada, centrifugada a 3800 rpm durante 10 minutos, luego se extrajo cuidadosamente el frasco de la centrífuga, se limpiaron las paredes del tubo con un hisopo estéril y con una pipeta plástica se separó el plasma para trasvasarlo a un tubo secundario libre de conservantes (tubo roche)

Determinación semiautomatizada del tiempo de trombina en plasma citratado según Quick en el coagulómetro Fibrimer II El tiempo de trombina o test de Quick es el test de screening de mayor importancia clínica en la evaluación de desórdenes de la vía extrínseca de la coagulación. En este caso nos permite el monitoreo de terapia con anticoagulantes orales, por su sensibilidad a factores vitamina K dependientes (II, VII y X).

Fundamento del Método

El método se basa en la medición del tiempo de formación del coágulo de fibrina, al agregar una tromboplastina cálcica a un plasma citratado, (la totalidad del procedimiento se puede observar en el inserto, anexo II)

Análisis de la información

Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS, para la comparación de las variables cuantitativas como son el tiempo de trombina manual y semiautomático utilizando el análisis de correlación, la t student y la estadística descriptiva para expresar la distribución de las coagulopatías, el sexo y los diferentes grupos etarios.

RESULTADOS

Respecto a la frecuencia del tiempo de trombina manual y semiautomático por grupos etarios y sexo, registradas en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2020, dieron los siguientes resultados.

Tabla N° 1 frecuencia del tiempo de trombina determinado mediante el método manual y el sexo de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.

	Tiempo de trombina	SEXO		TOTAL
		Femenino	masculino	
Método manual	17 - 27	63	35	98
		31.2%	17.3%	48.5%
	28 - 38	43	28	71
		21.3%	13.9%	35.1%
	39 - 49	17	11	28
		8.4%	5.4%	13.9%
	50 - 60	4	1	5
		2.0%	0.5%	2.5%
TOTAL		127	75	202
		62.9%	37.1%	100.0%

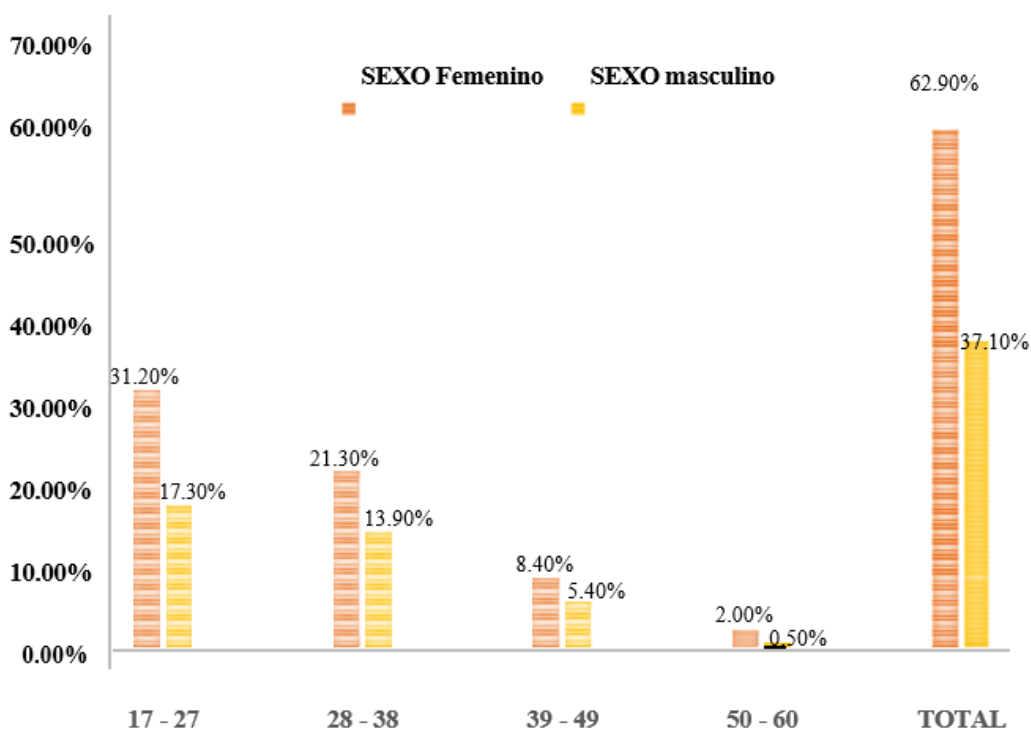


FIGURA N°1. distribución según el sexo de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método manual en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

Tabla N° 2 frecuencia del tiempo de trombina mediante el método manual y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.

Tiempos trombina	Frecuencias	Grupos Etarios					Total
		24-34	35-45	46-56	57-67	68-79	
17 - 27	Recuento	7	32	22	32	5	98
	% del total	3,5%	15,8%	10,9%	15,8%	2,5%	48,5%
28 - 38	Recuento	0	0	3	44	24	71
	% del total	0,0%	0,0%	1,5%	21,8%	11,9%	35,1%
39 - 49	Recuento	0	0	1	11	16	28
	% del total	0,0%	0,0%	0,5%	5,4%	7,9%	13,9%
50 - 60	Recuento	0	0	0	0	5	5
	% del total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	2,5%
TOTAL		7	32	26	87	50	202
		3,5%	15,8%	12,9%	43,1%	24,8%	100,0%

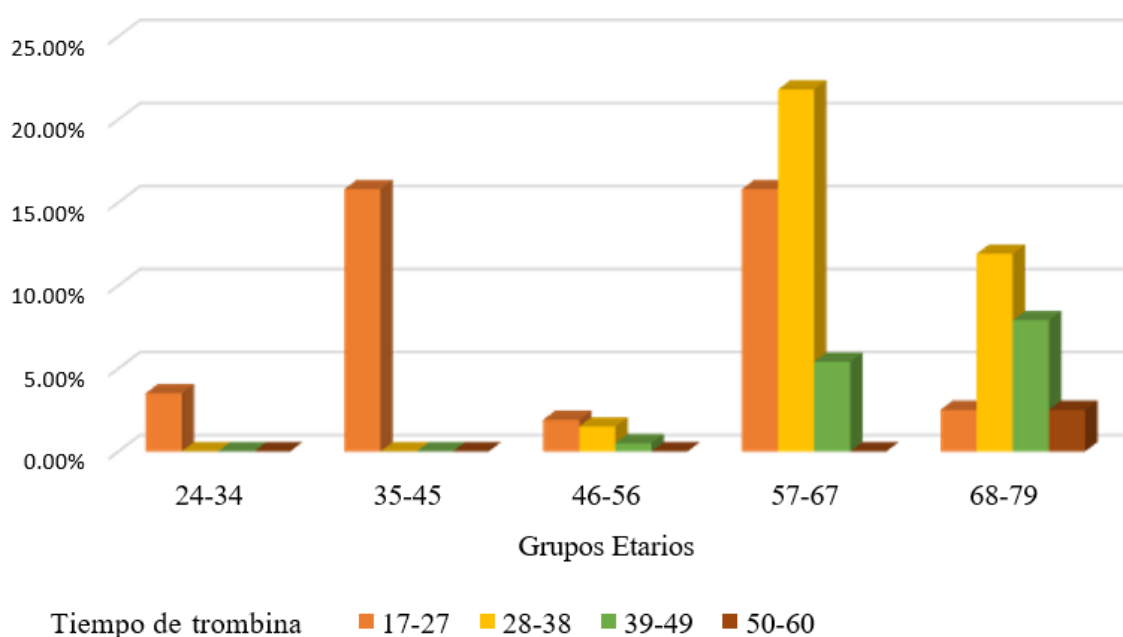


Figura N° 2 distribución del tiempo de trombina mediante el método manual y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.

Tabla N° 3 frecuencia del tiempo de trombina mediante el método semiautomático y el sexo de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.

	Tiempo de trombina	Sexo		Total	
		Femenino	Masculino		
Método semi-automático	17,3-24,3	43	27	70	
		21,3%	13,4%	34,7%	
	24,4-31,4	42	26	68	
		20,8%	12,9%	33,7%	
	31,5-38,5	24	12	36	
		11,9%	5,9%	17,8%	
	38,6-45,6	13	7	20	
		6,4%	3,5%	9,9%	
	45,7-52,7	5	3	8	
		2,5%	1,5%	4,0%	
	Total		127	75	202
			62,9%	37,1%	100,0%

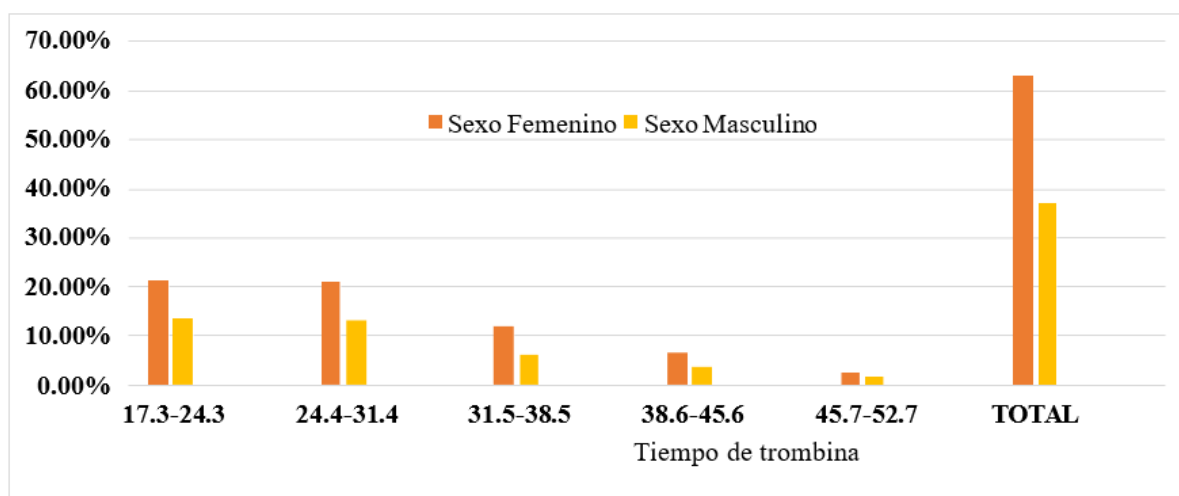


FIGURA N° 3. distribución según el sexo de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método manual en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

Tabla N° 4 frecuencia del tiempo de trombina mediante el método semiautomático y los grupos etarios de los pacientes atendidos en el hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote 2019.

	Tiempo de trombina	Frecuencia y porcentajes	Grupos etarios					Total
			24-34	35-45	46-56	57-67	68-79	
Método Semi Automático	17,3 - 24,3	Recuento	7	32	20	11	0	70
		% del total	3,5%	15,8%	9,9%	5,4%	0,0%	34,7%
	24,4-31,4	Recuento	0	0	4	45	19	68
		% del total	0,0%	0,0%	2,0%	22,3%	9,4%	33,7%
	31,5-38,5	Recuento	0	0	1	22	13	36
		% del total	0,0%	0,0%	0,5%	10,9%	6,4%	17,8%
	38,6-,45,6	Recuento	0	0	1	9	10	20
		% del total	0,0%	0,0%	0,5%	4,5%	5,0%	9,9%
	45.7-52,7	Recuento	0	0	0	0	8	8
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,0%	4,0%
	Total	Recuento	7	32	26	87	50	202
		% del total	3,5%	15,8%	12,9%	43,1%	24,8%	100,0%

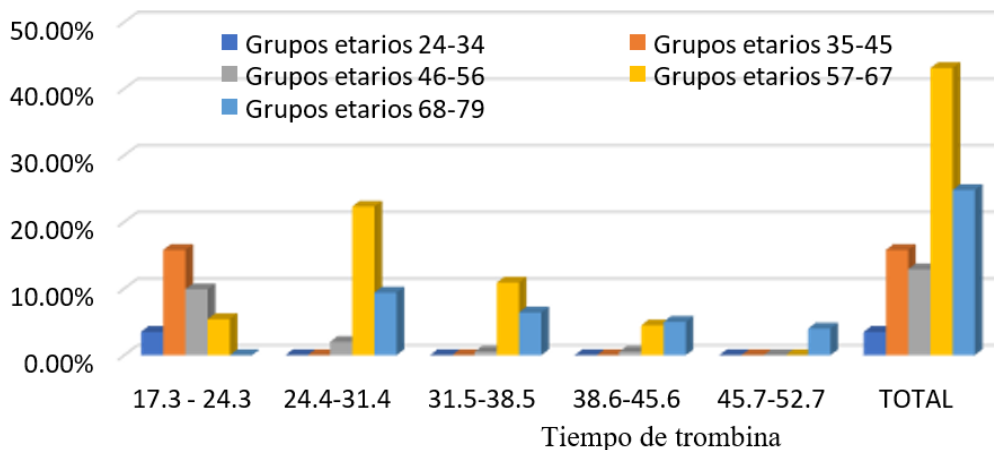


Figura N° 4. distribución según los grupos etarios de los 202 pacientes y el tiempo de trombina determinado por el método semiautomático en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

Respecto a la correlación del tiempo de trombina manual y semi automatizado para el diagnóstico de Coagulopatías en pacientes atendidos en un hospital público de Chimbote 2020, se ha encontrado los siguientes resultados.

Tabla N° 5. Resultado del análisis de correlación entre el tiempo de trombina manual y automático en los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

Correlaciones			
		Tiempo Manual	Tiempo Automático
Tiempo Manual	Correlación de Pearson	1	,999**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	202	202
Tiempo Automatico	Correlación de Pearson	,999**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	202	202

**.

La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

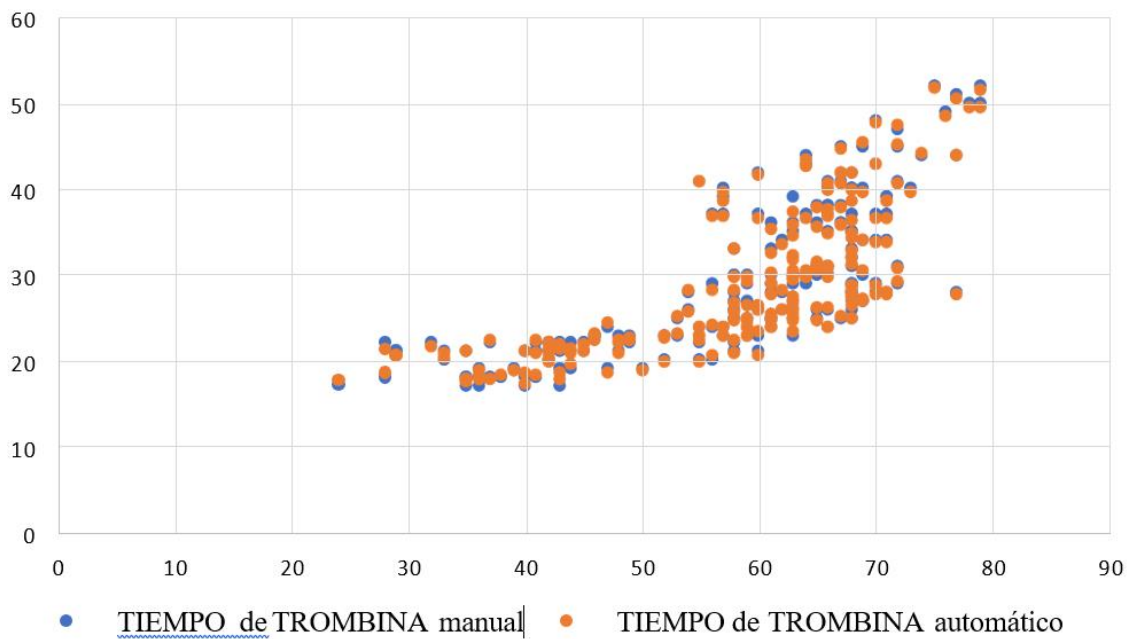


Figura N° 5. Resultado de la distribución del tiempo de trombina manual y automático de los pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Regional “EGB” Chimbote, durante los meses de junio y julio 2019.

Respecto a la efectividad de las evaluaciones del tiempo de trombina manual y semi automatizado para diagnosticar Coagulopatías en pacientes adultos en el laboratorio clínico de un hospital público de Chimbote 2020, se han encontrado los siguientes resultados.

Tabla N° 6. Análisis relacional comparativo entre el tiempo de trombina mediante los métodos manual y el automático.

Estadísticas de muestras emparejadas					
		Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Par 1	Tiempo Manual	29,22	202	8,386	,590
	Tiempo Automatico	29,124	202	8,2550	,5808

Correlaciones de muestras emparejadas				
		N	Correlación	Sig.
Par 1	Tiempo Manual & Tiempo Automático	202	,999	,000

Prueba de muestras emparejadas									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Tiempo Manual - Tiempo Automático	,0990	,3673	,0258	,0480	,1500	3,831	201	,000

Los análisis estadísticos muestran que ambos métodos son efectivos, tanto el TP manual y automatizado para diagnosticar las coagulopatías en pacientes adultos en el laboratorio clínico del hospital EGB de Chimbote 2019. Fundamentada mediante el resultado de un $P=0.00 < 0.05$, lo que significa que es estadísticamente significativa.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

McRae et al 2006 y Rothwell et al 2005, indican que el sexo influye en la fisiopatología cardiovascular, originando de esta manera dimorfismo sexual y en consecuencia fisiológica, observándose esto en la trombosis; la función plaquetaria y la efectividad de los factores de coagulación sanguínea. Se considera que el sexo femenino tiene un mayor riesgo trombótico, pudiendo estar asociada a estímulos hormonales como los estrógenos, progesterona, testosterona y la hormona crecimiento. Esto nos lleva a comprender que se necesitan mayores cuidados en nuestra población femenina, tal como se puede observar en los cuadros número 1 y 3 y las figuras número 1 y 3, en los cuales se muestra que es la población más afectada.

Los niveles de tiempo de tromboplastina parcial activada y de tiempo de trombina difieren entre individuos de diferentes grupos sanguíneos ABO, con individuos del grupo sanguíneo O y del grupo sanguíneo A que tienen un tiempo de tromboplastina parcial activada significativamente mayor y un tiempo de trombina, respectivamente. Esto puede sugerir que el grupo sanguíneo de individuos puede afectar sus mecanismos de coagulación intrínsecos y extrínsecos (Okechukwu, Star y Abiodun 2020), esto es probable que también ocurra en nuestra investigación.

Kearon (2001), indica que la prevalencia de coagulopatías aumenta con la edad y que puede atribuirse a que los pacientes tratados con anticoagulante son los que presentan alguna patología cardiovascular, como se puede mencionar al tromboembolismo venoso, por tanto la incidencia y prevalencia de dicha enfermedad no es común antes de los 20 años y después de los 40 años, dicha incidencia particularmente se duplica con cada década de edad. Esta tendencia también se observa en nuestros cuadros número 2 y 4 así como también en las figuras 2 y 4.

Durante la estancia hospitalaria dentro de la unidad de cuidados intensivos se da la presencia de coagulopatías en diferentes momentos, predominando la coagulopatía de tipo tres, dado por el consumo de factores dependientes de la vitamina K, además se encuentra disminución significativa en la concentración de factores dependientes de la vitamina K (Vasconcelos, Larrondo y Mora 2017). Nuestros resultados presentan similitud y que probablemente se deba a las muestras de procedencia de pacientes

posoperados y a los casos de enfermedades de origen hepático entre otros, comunicación personal de los profesionales expertos en el área.

La variabilidad del tiempo de trombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada para el diagnóstico de aumento de la hemorragia quirúrgica en pacientes quirúrgicos electivos, la coagulopatía dilucional es el trastorno de coagulación más común que causa aumento de la alimentación quirúrgica. El tiempo de trombina I y el tiempo de tromboplastina parcial activada siguen siendo las principales pruebas de coagulación utilizadas para diagnosticar la causa del aumento del sangrado durante la operación y para guiar el tratamiento del factor de coagulación adquirido. deficiencia. En el paciente quirúrgico sangrante, se recomienda un tiempo de trombina y un tiempo de tromboplastina parcial activada que exceda el rango de referencia promedio en 1.5 veces como criterio para el reemplazo del factor de coagulación. O Los resultados de la prueba de tiempo de trombina y tiempo de tromboplastina parcial activada son consistentes y reproducibles cuando se usan reactivos idénticos y sistemas automatizados, pero diferentes reactivos e incluso lotes separados del mismo reactivo difieren en la sensibilidad a la deficiencia del factor de coagulación. En pacientes que se han sometido a anticoagulación, el tiempo de trombina similar y las proporciones de tiempo de tromboplastina parcial activadas obtenidas de diferentes pruebas no aseguran una anticoagulación de coumadina o heparina comparables. Las diferencias de reactivos de trombina se han cuantificado mediante el uso de un índice de sensibilidad internacional. Una relación internacional normalizada derivada del tiempo de trombina y el índice de sensibilidad internacional se reconoce como el estándar para cuantificar y lograr una anticoagulación de coumadina similar mediante el uso de varias pruebas de tiempo de trombina. Especulamos que la variabilidad entre el tiempo de trombina y las pruebas de tiempo de tromboplastina parcial activada también podría afectar el diagnóstico y la terapia potencial de pacientes quirúrgicos que experimentaron coagulopatía (Muray, Pennell y Olson1999). La relación internacional normalizada que se utiliza para evaluar el tiempo de trombina no se utilizó porque el trabajo consistió en determina la relación entre los métodos, manual y automático y se trabajó sobre los casos confirmados de coagulopatías.

La evaluación preclínica del tiempo de trombina en el punto de atención como prueba de biomarcadores para guiar la terapia de reemplazo de trombina en el

sangrado coagulopático. El sangrado incontrolado en pacientes con traumatismos gravemente heridos sigue siendo una causa principal de muerte prevenible en la sociedad moderna. En la hemorragia traumática, los factores de coagulación se pierden por la pérdida de sangre en sí, pero también por la dilución con líquidos de reemplazo y / o consumo. El fibrinógeno y la trombina (Factor II) se consideran limitantes de la velocidad de coagulación. Los estudios in vivo respaldan un papel fundamental para el fibrinógeno y la trombina, y el fibrinógeno se incluye en las pautas actuales para el reemplazo temprano en forma de productos sanguíneos, por ejemplo, plasma fresco congelado y factores derivados de la sangre como el concentrado de fibrinógeno y el crioprecipitado (Balendran et al 2017). La alta correlación descrita en la tabla 5 y el alto valor de $P=0.00<0.05$ descrito en la tabla 6, pueden dar cierta certeza de la evaluación clínica y el respectivo tratamiento.

Horsti (2002), indica que la prueba de tiempo de trombina mide los factores de coagulación de la "vía extrínseca". Se lleva a cabo añadiendo tromboplastina (que contiene factor tisular), fosfolípidos y un exceso de calcio al plasma anticoagulado y midiendo el tiempo de coagulación. El tiempo de trombina es la prueba de rutina de coagulación más utilizada en los laboratorios de análisis clínico. Dicha prueba se utiliza para la evaluación en la detección preoperatoria de tendencias hemorrágicas en grupos de riesgo, el monitoreo de la terapia anticoagulante; utilizado para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso, prótesis valvulares cardíacas, fibrilación arterial y otras indicaciones. El uso cada vez mayor del tiempo de trombina se ve ahora en el control de la terapia anticoagulante oral. La necesidad de pruebas de tiempo de trombina aumenta constantemente a medida que la población envejece y se encuentran más enfermedades trombóticas. Se necesitan determinaciones del tiempo de trombina durante la terapia anticoagulante oral a intervalos regulares ya que el rango terapéutico de los anticoagulantes orales es estrecho. Los pacientes de edad avanzada corren mayor peligro de sangrado; la sobre medicación aumenta el riesgo de sangrado y la sub medicación conlleva la posibilidad de trombosis. Dichas situaciones de necesidades de análisis clínicos en nuestros laboratorios tienen semejante tendencia tal como se puede observar en las figuras número 1, 2 y 3. También podemos indicar que las necesidades de la medición del tiempo de trombina manual ocurren en esta población; no encontrándose a su vez diferencia significativa entre el tiempo de trombina semi-automático y el tiempo de trombina manual tal como se observa en el Tabla N° 5 y figura N° 5

Los manuales modernos de química clínica dan valores de referencia del tiempo de trombina solo en segundos. Dependiendo del reactivo de tromboplastina, se han presentado valores de 10 a 13 segundos (McPherson y Pincus 2016). Y valores de 10 a 12 segundos de tromboplastinas recombinantes, así como 11 a 16 segundos (Bain 2011). Estos intervalos de referencia son para el método rápido; Los tiempos de coagulación de Owren (1947), son más largos, ya que la relación entre la muestra y el reactivo es diferente. El intervalo de referencia correspondiente para los reactivos de este último autor son 17.4 a 22.6 segundos. Nosotros hemos utilizado el método descrito por McPherson y Pincus (2016) como referencia de rangos de normalidad, es decir se enmarcan dentro de dichos rangos indicados. Y solo cuando estaban por encima de dichos valores se consideraba como patológico. Nuestros resultados concuerdan los métodos aceptados para el diagnóstico de las coagulopatías mediante el uso de los tiempos de trombina, esto se sustenta mediante una alta correlación positiva entre del tiempo de trombina manual y semi automatizado para el diagnóstico de coagulopatías en pacientes atendidos en un hospital público de Chimbote 2019 $r = 0.99$ (véase cuadro 5 y 6 figura 5). Se fundamentada mediante el resultado de un $P=0.00<0.05$, lo que significa que es estadísticamente significativa, la eficiencia de ambos métodos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIÓN

Existe una alta correlación entre el tiempo de trombina manual y semi automatizado, además ambos métodos son eficientes para calcular el tiempo de trombina en pacientes atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante los meses de junio y julio 2019.

RECOMENDACIONES

- Puede utilizarse el método de análisis clínico de trombina manual, en aquellas zonas que no cuenten con el equipamiento necesario para aplicar el método de análisis clínico tiempo trombina semiautomático.
- Debe hacerse experimentos que ayuden a reducir el tiempo del método de análisis clínico de tiempo de trombina manual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bain B. J., Bates I., Laffan M. A. and Lewis S. M. (2011): Dacie and Lewis Practical Haematology, 12th Ed. Churchill Livingstone, London. ISBN-13: 9780702034084 Printed in China
- Balendran, C. A., Henderson, N., Olsson, M., Lövgren, A., & Hansson, K. M. (2017). Preclinical evaluation of point-of-care prothrombin time as a biomarker test to guide prothrombin replacement therapy in coagulopathic bleeding. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 1(2), 252–258. <https://doi.org/10.1002/rth2.12027>
- Dager, W. E., Gosselin, R. C., Kitchen, S., & Dwyre, D. (2012). Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *The Annals of pharmacotherapy*, 46(12), 1627–1636. <https://doi.org/10.1345/aph.1R179>
- Díaz A. C., Almagro V. D. (2001): Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. *Revista Cubana de Ematol Inmunol Hemoter*. 2001; 17(2):77-89 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200001
- Falay, M., Senes, M., Yücel, D., Turhan, T., Dagdaş, S., Pekin, M., Nazaroglu, N. K., & Özet, G. (2018). What should be the laboratory approach against isolated prolongation of a activated partial thromboplastin time?. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(6), e22415. <https://doi.org/10.1002/jcla.22415>
- Flanders, M. M., Crist, R., & Rodgers, G. M. (2003). Comparison of five thrombin time reagents. *Clinical chemistry*, 49(1), 169–172. <https://doi.org/10.1373/49.1.169>
- Ignjatovic V. (2013). Thrombin clotting time. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 992, 131–138. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_10
- Karapetian H. (2013). Reptilase time (RT). *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 992, 273–277. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_20

- Krajewski, S., Krauss, S., Kurz, J., Neumann, B., Schlensak, C., & Wendel, H. P. (2014). Real-time measurement of free thrombin: evaluation of the usability of a new thrombin assay for coagulation monitoring during extracorporeal circulation. *Thrombosis research*, 133(3), 455–463. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.007>
- McPherson R. M. and Pincus M. A. (2016): *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23th. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 1435. ISBN-13: 978-1437709742
- Horsti J. (2002). Prothrombin methods. Evaluation of determination methods. *Acta Universitatis Tamperensis* 888 Tampere University Press Tampere 2002. Finland.
- Kim, S. J., Lee, E. Y., Park, R., Kim, J., & Song, J. (2015). Comparison of prothrombin time derived from CoaguChek XS and laboratory test according to fibrinogen level. *Journal of clinical laboratory analysis*, 29(1), 28–31. <https://doi.org/10.1002/jcla.21722>
- Liu, J., Li, F., Shu, K., Chen, T., Wang, X., Xie, Y., Li, S., Zhang, Z., Jin, S., & Jiang, M. (2018). The analysis of false prolongation of the activated partial thromboplastin time (activator: silica): Interference of C-reactive protein. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(8), e22571. <https://doi.org/10.1002/jcla.22571>
- McRae, S., Tran, H., Schulman, S., Ginsberg, J., & Kearon, C. (2006). Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* (London, England), 368(9533), 371–378. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69110-1)
- Murray, D., Pennell, B., & Olson, J. (1999). Variability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the diagnosis of increased surgical bleeding. *Transfusion*, 39(1), 56–62. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39199116895.x>
- Okeke C. O, Okoro U. S. & Babatunde A. (2018). Variations in activated partial thromboplastin time and prothrombin time in individuals of *A, B, AB, and O blood groups*. *Iraqi Journal of Hematology* 2018; Volume 7, Issue 2, 85-9. <https://www.ijhonline.org/text.asp?2018/7/2/85/239524>

- Owren P. A. (1947): The Coagulation of Blood. Investigations on a new clotting factor. Acta Med Scand Supp 194: 327.
- Roshal M. & Reyes M. (2019). Chapter 133 - Thrombin Time and Fibrinogen Evaluation. Transfusion Medicine and Hemostasis. Third Edition. Clinical and Laboratory Aspects 2019, Pages 793-798
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813726-0.00133-1>
- Riddel, J. P., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., & Lillicrap, D. P. (2007). Theories of Blood Coagulation. Journal of Pediatric Oncology Nursing, 24(3), 123–131. doi:10.1177/1043454206298693
- Rodrigues Vaz Sofia (2016). Implementation of the Prothrombin Time test in the spinit R point of care platform. Thesis to obtain the Master of Science Degree in Engineering Physics.
- Rothwell P. M. Coull A.J. Silver L.E. et al. 2005. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories. Lancet. 366:1773-83.
- Stangier, J., Rathgen, K., Stähle, H., Gansser, D., & Roth, W. (2007). The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. British journal of clinical pharmacology, 64(3), 292–303.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x>
- Shihoko Okabayashi, Satoru Ogawa, Kenichi A. Tanaka, Takashi Nishiyama, Shusuke Takeshita, Yoshinobu Nakayama, Yasufumi Nakajima, Teiji Sawa and Toshiki Mizobe, (2018). A Comparative Study of Point-of-Care Prothrombin Time in Cardiopulmonary Bypass Surgery, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 10.1053/j.jvca.2017.12.044, 32, 4, (1609-1614)
- Tsoucalas, G., Karamanou, M., Papaioannou, T. G., & Sgantzos, M. (2017). Theories About Blood Coagulation in the Writings of Ancient Greek Medico-philosophers. Current pharmaceutical design, 23(9), 1275–1278.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666161205120848>

- Undas A. (2017). Determination of Fibrinogen and Thrombin Time (TT). *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1646, 105–110. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_8.
- Vasconcelos E. L. C, Larrondo M. H. M. y Mora D. I. (2017): Coagulopatías adquiridas en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Revista Cubana de Medicina*. 2017;56(1):26-38. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000100004
- Weihs, F., Gel, M., Wang, J., Anderson, A., Trowell, S., & Dacres, H. (2020). Development and characterisation of a compact device for rapid real-time-on-chip detection of thrombin activity in human serum using bioluminescence resonance energy transfer (BRET). *Biosensors & bioelectronics*, 158, 112162. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112162>

ANEXOS

ANEXO N° 01

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....; al firmar este documento, doy mi consentimiento para que la estudiante de Tecnología Medica en la especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Universidad San Pedro, Miguel Alva Guevara , que se encuentra elaborando el trabajo de investigación titulado “RELACIÓN DEL TP MANUAL Y SEMI AUTOMATIZADO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL “ELEAZAR GUZMÁN BARRÓN DE CHIMBOTE - 2019”, utilice mi muestra de esputo a la vez use los resultados junto con los datos del Cuestionario de Recolección de datos para los fines correspondientes.

He concedido libremente mi consentimiento, se me ha notificado que es del todo voluntaria y que, aunque después de iniciada, puedo rehusarme o darla por terminada si algo no me parece.

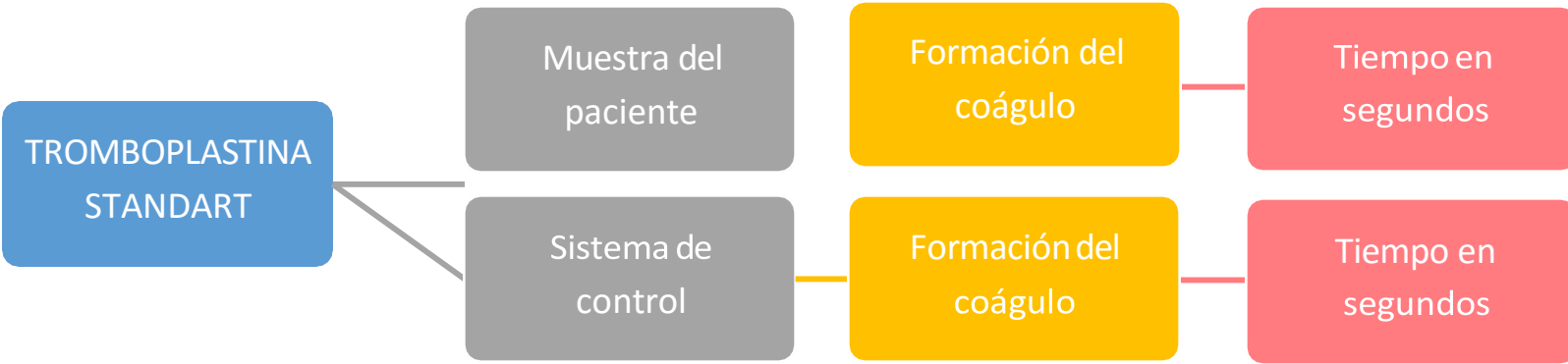
Firma del paciente

ANEXO N° 02

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

N° Paciente	sexo	edad	TIEMPO de TROMBINA	
			Método manual	Método semiautomático
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
n ...				

ANEXO N° 03



ANEXO N° 4

Datos originales recopilados en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón

N° Paciente	Sexo	Edad	TIEMPO de TROMBINA	
			manual	automático
1	f	24	17	17.6
2	f	37	18	17.8
3	f	35	17	17.6
4	m	36	17	17.7
5	f	40	17	17.3
6	m	35	18	17.9
7	m	36	18	18.3
8	f	43	17	17.9
9	m	38	18	18.4
10	f	35	18	17.9
11	f	41	18	18.4
12	m	28	18	18.5
13	m	36	19	18.8
14	f	50	19	18.9
15	f	40	18	18.5
16	f	39	19	18.9
17	m	43	19	18.7
18	f	47	19	18.7
19	f	44	19	19.5
20	m	42	20	19.8
21	f	52	20	19.9
22	f	55	20	19.8

23	f	58	21	20.8
24	m	42	20	20
25	f	33	20	20.3
26	f	56	20	20.5
27	m	60	21	20.6
28	m	29	21	20.7
29	f	42	21	20.8
30	f	44	21	20.8
31	m	48	21	20.8
32	f	33	21	20.9
33	f	41	21	20.9
34	f	40	21	21
35	f	45	21	21.2
36	m	35	21	21.2
37	f	44	22	21.3
38	m	43	21	21.3
39	f	42	21	21.4
40	f	28	22	21.4
41	m	32	22	21.5
42	m	45	22	21.8
43	f	42	22	21.8
44	f	43	22	21.9
45	m	48	22	22
46	m	42	22	22.2
47	m	58	22	22.3
48	f	49	22	22.3
49	m	55	22	22.3

50	f	41	22	22.3
51	f	37	22	22.4
52	f	46	23	22.4
53	f	48	23	22.5
54	m	49	23	22.7
55	m	52	23	22.7
56	f	52	23	22.8
57	m	55	23	22.8
58	f	59	23	23
59	f	57	23	23
60	m	53	23	23.1
61	f	46	23	23.1
62	f	60	23	23.3
63	f	63	23	23.5
64	f	61	24	23.8
65	f	66	24	23.9
66	m	55	24	24
67	f	57	24	24
68	f	59	24	24
69	m	56	24	24.1
70	m	47	24	24.3
71	f	58	25	24.6
72	f	61	25	24.6
73	m	65	25	24.7
74	f	63	25	24.7
75	f	59	25	24.7
76	f	59	25	24.9

77	m	63	25	24.9
78	m	68	25	25
79	f	67	25	25.1
80	m	53	25	25.2
81	f	61	25	25.3
82	f	63	26	25.4
83	f	54	26	25.7
84	f	58	26	25.7
85	m	60	26	25.8
86	m	63	26	25.8
87	f	65	26	26.1
88	f	62	26	26
89	f	66	26	26.3
90	f	68	26	26.4
91	f	60	26	26.4
92	f	59	27	26.5
93	f	58	27	26.7
94	m	63	27	26.8
95	f	69	27	26.9
96	f	69	27	27.2
97	m	68	27	27.4
98	f	63	27	27.4
99	m	68	28	27.4
100	m	77	28	27.7
101	f	71	28	27.7
102	f	70	28	27.8
103	m	61	28	27.8

104	m	71	28	28
105	f	62	28	28.1
106	m	68	28	28.1
107	m	54	28	28.1
108	f	58	28	28.3
109	f	56	29	28.3
110	f	68	29	28.6
111	f	70	29	28.6
112	f	70	29	28.8
113	m	68	29	28.8
114	f	61	29	29
115	m	72	29	29.1
116	m	59	29	29.3
117	m	63	29	29.5
118	f	63	30	29.5
119	m	63	30	29.5
120	f	64	30	29.6
121	m	66	30	29.6
122	f	58	30	29.7
123	f	63	30	29.7
124	f	59	30	29.8
125	f	64	30	29.9
126	m	64	29	30
127	m	61	30	30.2
128	f	64	30	30.3
129	f	65	30	30.4
130	f	69	30	30.6

131	m	63	30	30.6
132	m	64	30	30.6
133	f	66	31	30.7
134	f	72	31	30.7
135	m	66	31	31
136	f	65	31	31.1
137	f	68	31	31.3
138	m	65	31	31.4
139	f	63	32	31.7
140	f	68	32	32.1
141	m	63	32	32.2
142	f	61	33	32.5
143	f	68	33	32.8
144	f	58	33	32.9
145	m	62	34	33.6
146	m	71	34	33.7
147	f	70	34	33.7
148	f	69	34	34.1
149	m	68	35	34.3
150	f	63	35	34.5
151	f	68	35	34.7
152	f	66	35	34.9
153	m	61	36	35.4
154	m	65	36	35.5
155	f	67	36	35.7
156	m	63	36	35.8
157	f	67	36	35.8

158	f	66	37	36.7
159	f	56	37	36.8
160	f	68	37	36.4
161	f	70	37	36.6
162	f	57	37	36.7
163	f	60	37	36.5
164	f	64	37	36.6
165	f	71	37	36.6
166	m	66	38	37.6
167	m	66	38	37.7
168	m	65	38	37.8
169	f	67	38	37.9
170	f	63	39	37.4
171	f	71	39	38.5
172	f	57	39	38.5
173	m	71	39	38.5
174	m	68	40	38.5
175	f	73	40	39.5
176	f	69	40	39.6
177	m	57	40	39.7
178	f	66	40	39.8
179	m	68	40	39.8
180	m	66	41	40.5
181	m	72	41	40.7
182	f	67	41	40.7
183	f	55	41	40.8
184	f	60	42	41.6

185	f	68	42	41.8
186	m	67	42	41.9
187	m	64	43	42.7
188	f	70	43	42.9
189	f	64	44	43.5
190	f	74	44	44.2
191	m	77	44	44
192	f	67	45	44.8
193	f	72	45	45.3
194	f	69	45	45.4
195	f	70	48	47.8
196	m	72	47	47.4
197	m	76	49	48.5
198	f	79	50	49.5
199	m	78	50	49.5
200	f	77	51	50.6
201	f	79	52	51.6
202	f	75	52	51.8