



Universidad de Concepción  
Facultad Farmacia

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD PROCOAGULANTE  
DURANTE EL EMBARAZO NORMAL MEDIANTE EL  
ANÁLISIS DE LAS CURVAS DE COAGULACIÓN DE  
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA  
REALIZADO EN EL HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO  
GRANT BENAVENTE**

**POR IVÁN MARCELO VILLA DIAZ**

Trabajo de Investigación de Internado en Sector Salud presentado en la  
Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título  
profesional de Bioquímico

**Profesor Patrocinante**

Dr. Claudio Aguayo Tapia  
Dpto. de Bioquímica clínica e Inmunología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Concepción

**Profesional Guía**

TM. Cristopher Rodríguez Hidalgo  
Sección Hematología  
Hospital Regional  
Guillermo Gran Benavente

Junio, 2024

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

© 2024, Iván Marcelo Villa Díaz

*Dedicado a mis padres Rubén y Sonia por su apoyo y amor durante toda mi educación.*

*A mis hermanas Paola y Judith por su cariño.*

*A paulina por su amor incondicional y a su familia que me han brindado su apoyo.*

*A mi profesor patrocinante Claudio Aguayo y a mi profesional guía Cristopher Rodríguez por su gran disposición para orientarme durante el transcurso de este trabajo.*

## TABLA DE CONTENIDOS

|                                                                                   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1.- RESUMEN.....                                                                  | viii |
| 2.-INTRODUCCIÓN.....                                                              | 1    |
| 2.1 Hemostasia .....                                                              | 1    |
| 2.1.1 Hemostasia primaria .....                                                   | 2    |
| 2.1.2 Hemostasia secundaria. ....                                                 | 3    |
| 2.1.3 Vía intrínseca de la coagulación .....                                      | 4    |
| 2.1.4 Vía extrínseca de la coagulación .....                                      | 5    |
| 2.1.5 Vía común de la coagulación. ....                                           | 6    |
| 2.1.6 Sistema fibrinolítico y anticoagulante. ....                                | 6    |
| 2.2 Alteraciones fisiológicas y patológicas de la hemostasia. ....                | 8    |
| 2.3 Hemostasia: Alteraciones clínicas de la coagulación durante el embarazo. .... | 10   |
| 2.4 Evaluación de la coagulación sanguínea en el laboratorio. ....                | 14   |
| 2.4.1. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). ....                     | 15   |
| 2.4.2 Tiempo de protrombina (TP). ....                                            | 16   |
| 2.4.3 Pruebas especiales. ....                                                    | 17   |
| 2.4.4 Fundamentos de equipos de coagulación. ....                                 | 18   |
| 2.5 Análisis de Curvas de coagulación TTPA. ....                                  | 19   |
| 3.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....                                                | 23   |
| 4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                                                | 23   |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.- HIPÓTESIS .....                                                               | 24 |
| 6.- OBJETIVOS.....                                                                | 25 |
| 6.1 Objetivo general .....                                                        | 25 |
| 6.2 Objetivos específicos .....                                                   | 25 |
| 7.- MATERIALES Y METODOS .....                                                    | 27 |
| 7.1 Selección de la población .....                                               | 28 |
| 7.1.1 Pacientes gestantes.....                                                    | 29 |
| 7.1.2 Pacientes no gestantes.....                                                 | 31 |
| 7.2 Análisis de Curvas de coagulación .....                                       | 33 |
| 8.- RESULTADOS .....                                                              | 34 |
| 9.- DISCUSIÓN .....                                                               | 47 |
| 10.-CONCLUSIONES Y PROYECCIONES.....                                              | 55 |
| 11.-BIBLIOGRAFÍA .....                                                            | 56 |
| 12.-ANEXOS .....                                                                  | 60 |
| 11.1 aprobación del estudio por el HGGB y el Comité ético científico SSC<br>..... | 60 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                                                                                       |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Tabla I. Criterios inclusión y exclusión para la selección de gestantes.....                                                                          | pag.29 |
| Tabla II. Criterios inclusión y exclusión para la selección de no gestantes.                                                                          | pag.31 |
| Tabla III. Promedio de valores de edad, TTPA y glucosa de la población ..                                                                             | pag.34 |
| Tabla IV. Valores promedio de los parámetros de las curvas de coagulación TTPA para los tres grupos. ....                                             | pag.35 |
| Tabla V. Resumen de análisis de parámetros de las curvas de coagulación TTPA y su significancia estadística comparando dos estados gestacionales..... | pag45  |
| Tabla VI. Resumen de parámetros de las curvas de coagulación TTPA y su significancia estadística en comparación a pacientes no gestantes .....        | pag.46 |

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

|                                                                                                                                               |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Figura 1. Hemostasia secundaria: vía intrínseca, extrínseca y común de la coagulación.....                                                    | Pag.4  |
| Figura 2. Triada de Virchow.....                                                                                                              | Pag.11 |
| Figura 3. Curva sigmoidal que ilustra el proceso de coagulación in vitro...                                                                   | Pag.19 |
| Figura 4 Parámetros para el análisis de las curvas de coagulación.....                                                                        | Pag.21 |
| Figura 5 Curvas de absorbancia promedio para los tres grupos.....                                                                             | Pag.34 |
| Figura 6. Curvas de primera derivada promedio para los tres grupos.....                                                                       | Pag.37 |
| Figura 7. Curvas de segunda derivada promedio para los tres grupos.....                                                                       | Pag.37 |
| Figura 8. Comparación de los Tiempos de tromboplastina parcial activada de la población en los dos grupos etarios .....                       | Pag.39 |
| Figura 9. Análisis de curvas de coagulación TTPA para un rango etario menores de 30 de años.....                                              | Pag.40 |
| Figura 10 Análisis de curvas de coagulación TTPA para un rango etario mayores o igual de 30 de años.....                                      | Pag.41 |
| Figura 11. Comparación intergrupar de Tiempos de tromboplastina parcial activada y parámetros de curvas de coagulación para no gestantes..... | Pag.42 |

## **1.RESUMEN.**

El embarazo induce un estado de hipercoagulabilidad en la gestante incrementando el riesgo de complicaciones trombóticas. Las pruebas convencionales de coagulación no detectan adecuadamente las variaciones dinámicas en la formación del coágulo, como su velocidad y aceleración, a diferencia del análisis de curvas de coagulación, una nueva metodología que ha mostrado utilidad clínica en diversas alteraciones hemostáticas. El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis comparativo de curvas de coagulación de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) para evaluar su sensibilidad a los cambios hemostáticos durante distintos estadios de un embarazo normal. Se analizó datos almacenados en el laboratorio clínico del hospital regional de concepción, comparando mujeres en el primer y tercer trimestre de embarazo con mujeres no embarazadas. Aunque no se observaron diferencias significativas en los tiempos de tromboplastina parcial activada entre los grupos, sí se encontraron diferencias significativas en la velocidad y aceleración a partir del análisis de las curvas derivadas de coagulación entre gestantes y no gestantes, según la prueba de Tukey ( $p < 0,05$ ), esto sugiere la utilidad de las curvas para evaluar el estado procoagulante generado durante el embarazo.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

### **2.1 Hemostasia.**

El término "Hemostasia" tiene su origen etimológico en el griego, donde encontramos el prefijo "hemo" que corresponde a "sangre" y "stasis" que hace alusión a la "detención", este proceso surge como respuesta del organismo a una lesión, daño u otra alteración en los vasos sanguíneos, siendo fundamental para la preservación de la integridad vascular, evitar la pérdida excesiva de sangre y mantener una fluidez constante evitando la formación desmedida de coágulos.

Podemos resaltar cuatro elementos fundamentales que participan en este proceso: las plaquetas, la pared vascular, los factores de la coagulación y el sistema fibrinolítico, (Riddel et al., 2007). Distinguimos dos tipos: hemostasia primaria y secundaria, siendo comprendidas como: la formación del tampón plaquetario y el sistema de coagulación respectivamente, ambos se influyen mutuamente y es esencial que este equilibrio se mantenga cuidadosamente ya que mientras una interacción deficiente entre las plaquetas y la coagulación puede provocar complicaciones hemorrágicas, una interacción excesiva entre las plaquetas y la coagulación induce un alto riesgo trombótico (Sang et al., 2021)

### **2.1.1 Hemostasia primaria.**

Las plaquetas y el endotelio participan en la denominada hemostasia primaria, cuando ocurre una lesión vascular se expone la matriz extracelular del endotelio la cual contiene entre otros elementos : colágeno, fibronectina, laminina y factor de Von Willebrand que permitirán en una primera instancia la adhesión plaquetaria, esta interacción bioquímica entre plaquetas, proteínas y glicoproteínas de membrana permite que se desencadenen efectos como : cambios en el citoesqueleto, aumento de la expresión de integrinas y liberación de gránulos por exocitosis los cuales contienen mediadores secundarios tales como : adenosina difosfato (ADP) y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) quienes potencian la estimulación y activación de más plaquetas, siendo atraídas hacia el sitio de lesión en la pared vascular. (Broos et al., 2011).

Finalmente la acumulación de plaquetas permite la formación de un tapón hemostático mediado por un receptor central, la integrina: GPIIb /IIIa el cual une las plaquetas previamente activadas entre sí por medio de puentes de fibrinógeno, permitiendo una unión fuerte y estable dando paso a la agregación plaquetaria (Jurk & Kehrel, 2005).

### **2.1.2 Hemostasia Secundaria.**

En el sistema de coagulación intervienen tres mecanismos específicos: la cascada de coagulación, la explosión de trombina quien determina la formación de un tapón hemostático o un proceso trombótico y la potenciación de la activación de la coagulación por fosfolípidos (Wada et al., 2020).

En la hemostasia secundaria participan los factores de coagulación, los cuales son proteínas que participan en la cascada de coagulación, este proceso corresponde a una serie de reacciones enzimáticas secuenciales que convergen en la formación de una red de fibrina fundamental para la consolidación del tapón plaquetario y la detención efectiva de la hemorragia.

Es posible distinguir principalmente dos vías: la vía intrínseca, la vía extrínseca, cada una de ellas se inicia por un mecanismo diferente para converger en una vía final denominada vía común (figura 1), culminando con la generación de trombina y la formación de fibrina.

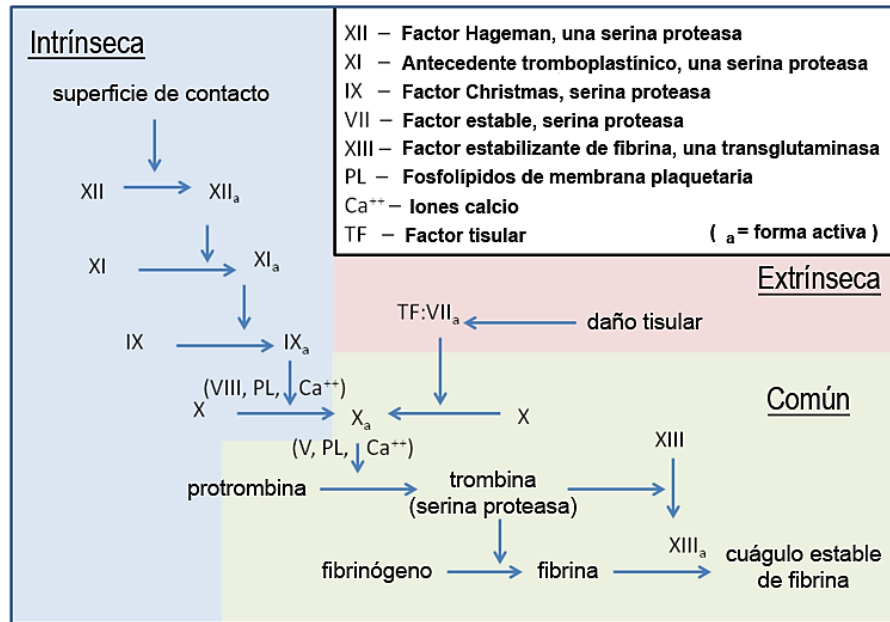


**Figura1. Hemostasia secundaria: vía intrínseca, extrínseca y común de la coagulación** (Imagen obtenida desde: Pallister CJ and Watson MS (2010). Haematology. Scion Publishing. pp. 336-347)

Es importante mencionar que la comprensión en los últimos años de la formación del tapón hemostático corresponde a un proceso complejo y no depende únicamente de una serie de reacciones enzimáticas como lo explica el modelo en cascada, ya que las vías no pueden funcionar como vías independientes, por lo cual el modelo que más se ajusta a un proceso hemostático in vivo corresponde al modelo celular, este pretende explicar cómo las reacciones de coagulación se producen en superficies celulares específicas y es regulado activamente por componentes celulares especializados del proceso. (Monroe & Hoffman, 2006).

### 2.1.3 Vía intrínseca de la coagulación

La vía intrínseca o también denominada “vía de contacto”, se genera por la activación del factor XII a partir de la exposición del colágeno endotelial generado en el traumatismo y superficies cargadas negativamente, el proceso también involucra cininógeno de alto peso molecular un producto de las plaquetas que puede estar en la membrana plaquetaria, participando como cofactor anclando el factor XII a la superficie cargada y precalicreina plasmática quien acelera la activación del factor XII, que luego de una serie de reacciones de activación secuenciales, comenzando por los factores XII, XI y IX conduce a la formación del denominado complejo tenaza, un complejo con actividad enzimática el cual involucra a : factor VIII activado (FVIIIa) , Fosfolípidos y  $\text{Ca}^{+2}$ , este sistema permite catalizar la formación de factor X activado (FXa), esta vía tiene procesos de retroalimentación ya que al formarse la trombina, también puede retroactivar el Factor XI, lo que conduce a una marcada amplificación en la generación de trombina, proceso que se conoce como “estallido” o “explosión” de trombina (Grover & Mackman, 2019), asimismo el factor XI está asociado a procesos tromboticos como la trombosis venosa siendo este un target actual para el desarrollo de terapias antitrombóticas (Wheeler & Gailani, 2016).

#### **2.1.4 Vía extrínseca de la coagulación**

La vía extrínseca o denominada “vía del factor tisular” a su vez es desencadenada por el Factor tisular (FT), cuando ocurre una lesión del endotelio el factor tisular quien esta expresado de forma constitutiva entra en contacto con el factor VII permitiendo su conversión a Factor VII activado (FVIIa) formando el complejo FVIIa/FT, cuya función es similar a la del complejo tenaza de la vía intrínseca con actividad enzimática, permitiendo la conversión del FX en su forma activa (FXa) (Vojacek, 2017).

#### **2.1.5 Vía común de la coagulación**

En el punto donde se produce la convergencia de ambas vías, los factores Xa, Va más elementos como fosfolípidos y  $\text{Ca}^{+2}$  forman el “complejo protrombinasa” en la llamada “vía común”, este complejo con actividad enzimática cataliza la formación de trombina (o factor IIa) desde protrombina (factor II) que a su vez permite la conversión de fibrinógeno (FI) en fibrina (FIa), que al polimerizar permite formar una red junto a las plaquetas anteriormente agregadas, la fibrina permite la activación del factor XIII (FXIIIa) quien refuerza la estructura

tridimensional de la red de fibrina ayudando a estabilizar el coagulo (Neubauer & Zieger, 2022).

#### **2.1.6 Sistema fibrinolítico y anticoagulante.**

El equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes es esencial para mantener la hemostasia en condiciones fisiológicas, debido a esto existen sistemas que contribuyen a la regulación de este equilibrio como lo son: el sistema fibrinolítico y los sistemas anticoagulantes naturales.

En cuanto al sistema fibrinolítico encontramos a la plasmina una proteasa que surge de la conversión del plasminógeno, mediante estimulación del activador del plasminógeno tisular (tPA) permitiendo la degradación de la malla de fibrina (Miszta et al., 2021), por otro lado los sistemas anticoagulantes como por ejemplo : el complejo de la proteína C y S tiene como funciones suprimir las acciones del complejo tenaza y protrombinasa, mediante la inactivación proteolítica de FVIIIa y FVa, en este grupo también podemos mencionar a la antitrombina III quien inhibe la actividad de las proteasas FIXa, FXa y la trombina, siendo este efecto inhibitorio potenciado farmacológicamente con la heparina (Versteeg et al., 2013) .

## **2.2 Alteraciones fisiológicas y patológicas de la hemostasia.**

El equilibrio hemostático es esencial para una adecuada formación del tapón hemostático sin llegar a generar alteraciones que signifiquen poner en riesgo la vida del individuo, sin embargo, existen diversas condiciones que afectan el sistema de coagulación, para facilitar la comprensión de estas influencias, las clasificaremos en alteraciones patológicas y fisiológicas.

Las alteraciones patológicas de la hemostasia generalmente implican defectos adquiridos o hereditarios en los componentes del sistema de coagulación, la Hemofilia A (deficiencia del factor VIII) , Hemofilia B (deficiencia del factor IX), la enfermedad de Von Willebrand (deficiencia o disfunción del factor de Von Willebrand) y deficiencias de factores de coagulación son ejemplos de trastornos hereditarios, por otra parte, la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), enfermedades hepáticas, deficiencia de Vitamina K, síndrome Antifosfolípido (SAF) son ejemplos de alteraciones adquiridas.

En cuanto a las alteraciones fisiológicas corresponden a modificaciones generalmente adaptativas y temporales, diseñadas para responder a condiciones específicas sin provocar enfermedad. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, pueden predisponer a individuos a riesgos hemostáticos aumentados o disminuidos, afectando la balanza entre la coagulación y la anticoagulación de manera que puede tener implicaciones clínicas significativas.

En particular situaciones como la senescencia podrían generar cambios en la estructura y función de los vasos sanguíneos, produciendo aumentos de elementos como: factor de Von Willebrand y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) favoreciendo trombosis (Kwaan et al., 2014), también el ejercicio físico especialmente en actividades de alta intensidad y duración prolongada podrían generar aumento de factores procoagulantes, junto con cambios en la función plaquetaria, lo que también aumenta el riesgo de eventos trombóticos (Adams & Fell, 2018), otro ejemplo corresponde al embarazo condición en la cual existe un estado de hipercoagulabilidad debido a diversos cambios en factores de coagulación, sistema fibrinolítico y sistemas anticoagulantes (Thornton & Douglas, 2010) (Uchikova et al., 2007).

### **2.3 Alteraciones clínicas de la hemostasia y coagulación durante el embarazo.**

Durante el embarazo y puerperio se generan cambios fisiológicos significativos en la coagulación tal que se mantenga un estado procoagulante en cierta medida y se prevenga una posible hemorragia obstétrica, al mismo tiempo que se evita la trombosis excesiva, por lo cual el organismo de la gestante experimenta una serie de cambios hormonales y fisiológicos que influyen en la hemostasia para asegurar una gestación exitosa (Hellgren, 2003; Holmes, 2003; Uchikova et al., 2007). Durante el embarazo se cumplen los tres componentes de la triada de Virchow: estasis venosa, daño endotelial y aumento de la coagulación (figura 2), lo que se traduce en un aumento del riesgo de sufrir eventos como el tromboembolismo venoso, predominante en muchas complicaciones clínicas del embarazo humano (O'Riordan & Higgins, 2003), consecuentemente se posiciona como una de las principales causas de mortalidad materna durante el embarazo en países desarrollados (Khan et al., 2006)

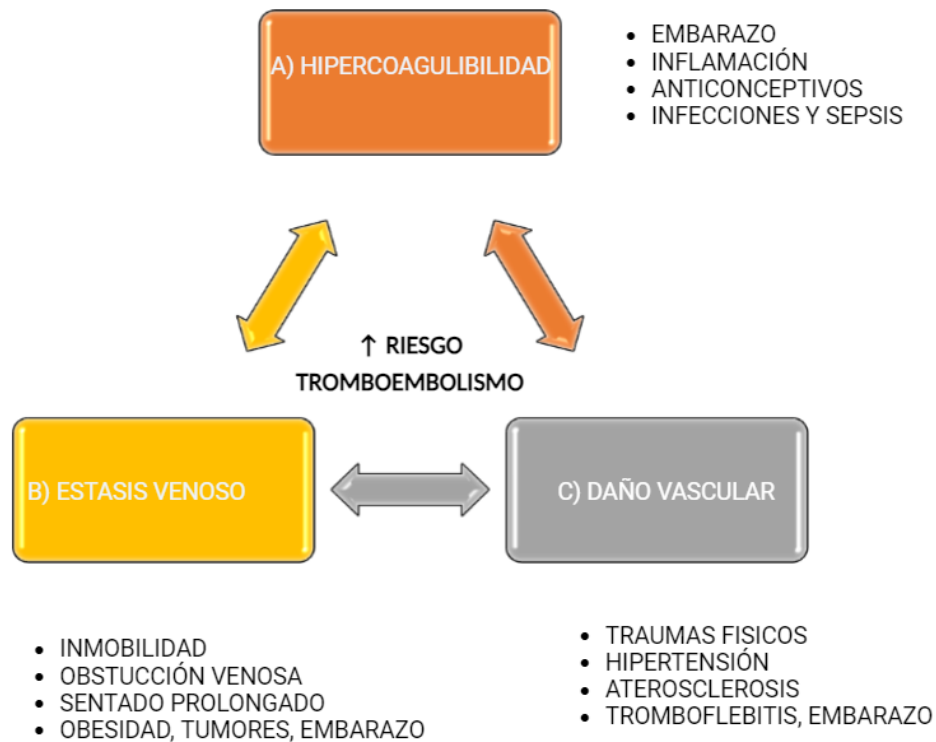


**Figura2. Triada de Virchow:** durante la gestación se cumplen las tres condiciones descritas por *Virchow*: a) hipercoagulabilidad, b) el proceso propio de la gestación involucra una mayor inmovilidad y un sentado prolongado generando estasis venoso, c) el aumento de progesterona y estrógeno modifican la permeabilidad vascular aumentando el riesgo de daño vascular. (Modificado desde Kupchak, 2018)

En primer lugar, esta alteración durante el embarazo se caracteriza por una disminución significativa del recuento de plaquetas, pero sin cambios significativos en la función plaquetaria, esto es más claro a partir del tercer trimestre (Boehlen et al., 2000), también se ha descrito que existe un aumento en los niveles de: protrombina (Factor II), Factor X , Factor XII , Factor VIII , Factor VII , Factor Tisular y Factor de Von Willebrand (Bremme, 2003; Hellgren & Blomback, 1981; Thornton & Douglas, 2010). Se ha determinado que el factor XII en un embarazo normal puede llegar a aumentar en un 135% a las 38 semanas de gestación, generando una activación de la vía intrínseca de la coagulación, mientras que el factor X aumenta a las 12 semanas de gestación, observándose a las 30 semanas un aumento del 163% y al momento del parto el pick puede ser cercano al 173% (Condie, 1976). También se ha demostrado que el fibrinógeno aumenta al término del embarazo pudiendo llegar a aumentar en un 200 %. Si bien, varios estudios han demostrado un aumento de activadores del plasminógeno durante el embarazo, tales como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), esto es contrarrestado por un aumento significativo del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Por otro lado, existe un aumento en la síntesis de PAI-2 desde la placenta, un inhibidor similar a PAI-1. Sin embargo, esta tendencia se mantiene hasta que la placenta se separa, donde la actividad fibrinolítica aumenta considerablemente, lo que se ve reflejado en un

aumento de la concentración de los productos de degradación de la fibrina (O'Riordan & Higgins, 2003) .

En cuanto a los sistemas anticoagulantes naturales, los niveles de proteína C no sufren alteraciones o tienden a aumentar ligeramente al igual que la antitrombina III, mientras que los niveles de la proteína S disminuyen (Thornton & Douglas, 2010).

En el momento del parto asociado con la expulsión de la placenta, la actividad procoagulante es mayor ya que es el momento clave en donde puede ocurrir una hemorragia considerable si falla la coagulación. Luego de 3 a 4 semanas después del parto y con la expulsión de la placenta los niveles de los factores de la coagulación y la fibrinólisis retoman a su normalidad previa al embarazo, con una disminución máxima en el tercer trimestre.

En el diagnóstico y seguimiento de trastornos relacionados con la coagulación durante el embarazo y el puerperio los ensayos de laboratorio clínico desempeñan un papel fundamental permitiendo estimar diversos aspectos del proceso de coagulación. Estos análisis son cruciales para entender y abordar adecuadamente las alteraciones hemostáticas que pueden surgir en este periodo.

## **2.4 Evaluación de la coagulación sanguínea en el laboratorio.**

En primer lugar, podemos mencionar la prueba de tiempo de sangría, la cual permite evaluar cualitativamente la función plaquetaria, se basa en la generación de un corte de longitud estandarizada para medir en cuanto tiempo ocurre la detención de la sangre, sin embargo debido a baja sensibilidad y reproducibilidad, sumado a que no ayuda a distinguir los diversos tipos de defectos de la hemostasia primaria ha sido cuestionada su utilidad clínica (Castaman et al., 2010), por lo cual en la actualidad ensayos como el PFA (analizador de función plaquetaria) han reemplazado al tiempo de sangría, otro de los parámetros que podemos sumar a el estudio de la hemostasia primaria es el recuento total de plaquetas, parámetro que si bien no nos entrega información de la función plaquetaria podemos conocer estados de trombocitopenia (por debajo de 150.000 plaquetas/ $\mu$ L) o trombocitosis (por encima de 600.000 plaquetas/ $\mu$ L) (Celkan, 2020).

### **2.4.3 Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).**

Las prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) evalúa la tasa de formación del coágulo desde el momento en que se activa la cascada de coagulación hasta la formación de fibrina, mediante métodos de carácter ópticos, mecánicos, turbidímetros o de aumento en la impedancia, basado en la instrumentación usada, estos se realizan desde plasma citratado y se entrega el tiempo en el que tarda el coagulo en formarse, nos permite evaluar las vías intrínseca y común de la coagulación, corresponde a un ensayo in vitro que utiliza reactivos comerciales que poseen activadores de contacto como caolín, sílica y ácido elágico, quienes favorecen la activación del factor XII .

El TTPa se utiliza para detectar la deficiencia de factores implicados en la vía intrínseca de la coagulación es decir : FVIII, FIX, FXI y FXII donde se genera una prolongación en el tiempo, al igual que en presencia de inhibidores como el anticoagulante lúpico (Toulon et al., 2016) , también se ha asociado con un aumento significativo en el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) pudiendo ser una prueba predictora este trastorno (Tripodi et al., 2004).

#### **2.4.4 Tiempo de protrombina (TP).**

El tiempo de protrombina corresponde el tiempo que tarda en coagular un plasma cuando se pone en contacto con exceso de calcio y tromboplastina tisular, usando como reactivo una mezcla que contiene una mezcla de : Factor tisular, fosfolípidos y cloruro cálcico ( $\text{CaCl}_2$ ), esta prueba permite evaluar las vías extrínseca y común de la coagulación permitiendo estudiar deficiencias de los factores : V, VII, X y en menor medida el FII.

Su utilidad clínica se enfoca en evaluar alteración de factores vitamina K dependientes (factores II, V, VII y X) y terapia con anticoagulantes (Winter et al., 2017), suele prolongarse en: deficiencias congénitas de factores, insuficiencias hepáticas y presencia de inhibidores de factores (Chee, 2014).

Esta prueba cumple un importante rol en la monitorización del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (Dorgalaleh et al., 2021), como la Warfarina. Con el fin de obtener resultados ajustados en función de la tromboplastina es que se determina el INR (índice Normalizado Internacional), el cual se calcula a partir de un cociente entre un TP del paciente y TP de plasma control, siendo este cociente corregido por el ISI (índice de sensibilidad internacional), según la siguiente formula:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TP normal})^{\text{ISI}}$$

#### **2.4.2 Pruebas de especialidad.**

Además de las pruebas convencionales, existen otros ensayos que permiten evaluar la hemostasia de manera más detallada. El tiempo de trombina (TT) evalúa la conversión de fibrina en fibrinógeno en la vía común final de la coagulación, similar es la prueba de generación de trombina la cual es una prueba más especializada y permite determinar la activación de la trombina evaluando la cinética de los sistemas pro- y anticoagulantes (Kern et al., 2014). Los estudios tipo mix o mezcla ayudan en la evaluación de un TP o TTPa anormalmente prolongado, donde un volumen igual de plasma del paciente se mezcla con plasma normal y el TP o TTPa se repiten en la mezcla 1:1 , si el ensayo se corrige es probable que existan deficiencias únicas o múltiples de factores de coagulación, si no, es probable la presencia de inhibidores (Winter et al., 2017). La determinación de antitrombina, la prueba de resistencia a la proteína C activada, relevante en casos de trombofilias hereditarias como la resistencia a la proteína C activada causada por la mutación del factor V de Leiden son ensayos que permiten evaluar el sistema anticoagulante, el sistema fibrinolítico puede ser evaluado a partir de ensayos como el dímero D, al ser un producto de degradación de la fibrina.

### **2.4.1 Fundamentos de equipos de coagulación.**

Para la determinación de los diversos tiempos de coagulación, es crucial considerar los diferentes principios operativos de los coagulómetros modernos.

El método más comúnmente utilizado se basa en la detección foto-óptica, donde se mide la transmisión de luz o la turbidez del plasma mientras se forma el coágulo. Durante este proceso, los factores de coagulación interactúan y las fibras de fibrina se desarrollan, cambiando la muestra de líquida a semi-sólida y afectando la transmisión de luz. La disminución de la luz se identifica como el punto final de la coagulación, calculado en segundos (Aggarwal et al., 2014), este método se ve alterado por cualquier factor que aumente la turbidez de la muestra, por otro lado, la detección mecánica, que controla el movimiento de una bola de acero en la solución de prueba mediante un sensor magnético, no se ve afectada por muestras turbias, lo que la hace superior en este aspecto (Tekkesin & Kilinc, 2012).

El comportamiento in vitro de la reacción de coagulación sigue una curva característica de tipo sigmoideal que refleja su naturaleza progresiva y gradual, como se representa en la figura 3 esta curva distingue tres fases o etapas distintivas:

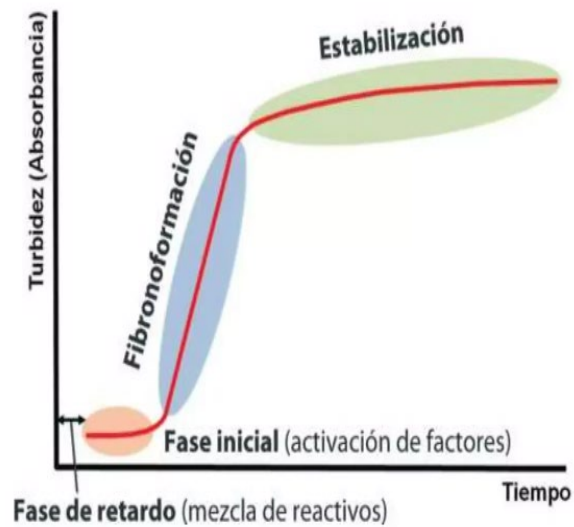


**Figura 3. Curva sigmoide que ilustra el proceso de coagulación in vitro:** se pueden distinguir tres fases: una primera etapa inicial donde ocurre la activación de los factores seguido por una fase exponencial donde ocurre la formación de fibrina para finalmente una meseta donde la reacción ha llegado a su punto final.

## **2.5 Análisis de Curvas de coagulación TTPA.**

Los ensayos de coagulación mencionados previamente, como el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de protrombina (PT), pueden proporcionar información valiosa para detectar irregularidades en el proceso de coagulación. Sin embargo, esta información tiene limitaciones y no brinda una imagen completa (Salvagno & Berntorp, 2010).

El análisis del TTPA refleja el tiempo en segundos en el cual se demora el plasma en coagular, sin embargo, su información no va más allá, por lo cual no entrega más características de la formación de la fibrina, no obstante, los dispositivos analizadores de formación de coágulos automatizados ópticos poseen la capacidad de mostrar las curvas de reacción del coágulo tanto como del TP y TTPA, pudiendo reflejar las características dinámicas que ocurren en el proceso de coagulación.

Un ejemplo de analizadores automatizados son los equipos de la serie ACL-TOP® el cual nos entrega tres tipos de curvas como muestra la figura 4, la primera muestra los cambios de absorbancia observado durante la medición de la muestra y formación de fibrina, la segunda es la primera derivada de la

absorbancia, indicando cómo cambia la absorbancia en función del tiempo, es decir, a qué velocidad se está produciendo el cambio en la absorbancia y la tercera corresponde a la segunda derivada la cual muestra la tasa de cambio de la velocidad en función del tiempo, es decir la aceleración de la coagulación. (Tokunaga et al., 2016).

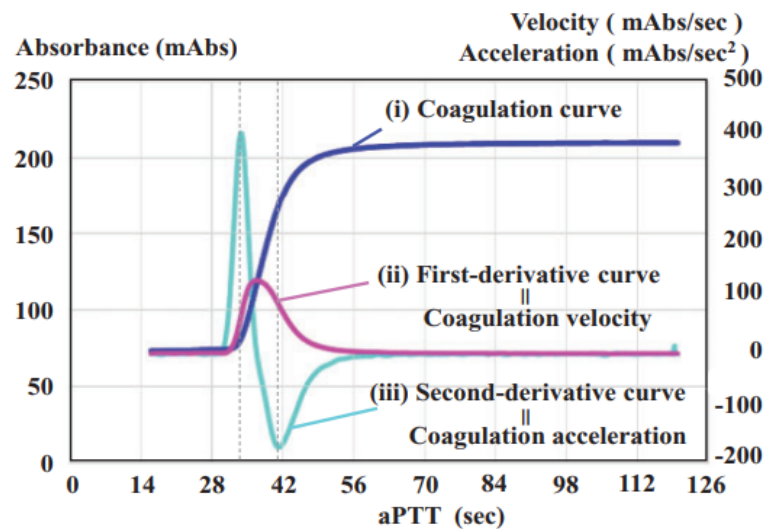


**Figura 4. Curvas de coagulación TTPA:** curva sigmoidea (azul) relaciona la absorbancia (mAbs) con el tiempo, curva rosa (curva de primera derivada) relaciona mAbs/sec frente a los segundos, en celeste (curva de segunda derivada) relaciona mAbs/sec² frente a los segundos (obtenido desde Shimomura et al., 2020).

De cada curva podemos obtener variables como el alto y ancho, el punto máximo de la primera derivada corresponde a la velocidad máxima, el punto máximo de la segunda derivada a la aceleración máxima y el punto mínimo de la segunda derivada a la desaceleración máxima, el análisis de estos parámetros han

asociado la altura de la primera derivada con la actividad o “estallido” de la trombina, mientras que la altura de la segunda derivada refleja un aumento de la actividad en la coagulación a causa de fosfolípidos como por ejemplo en el caso del anticoagulante lúpico (Wada et al., 2020). Un aumento en la altura, disminución en el ancho de la curva y una disminución en los tiempos de los puntos máximos de las derivadas se asocian con estados de hipercoagulabilidad, la utilidad radica que las alturas de los peaks de las derivadas, el tiempo y forma de estos peaks nos pueden entregar información acerca de estados de hipercoagulabilidad como hipocoagulabilidad (Wada et al., 2023).

En el último tiempo este análisis ha tomado relevancia y se han realizado estudios que evalúan su utilidad clínica, denominados análisis de curvas de coagulación (Clot Waveform Analysis). Así, se ha determinado su utilidad en el diagnóstico diferencial de múltiples trastornos asociados a la hemostasia como: la monitorización de pacientes con hemofilia, terapia anticoagulante, deficiencias de factores (Wada et al., 2020), predicción de riesgo de sangrado por coagulación intravascular diseminada (Suzuki et al., 2019) y también en pacientes con infección por Covid-19 donde existe una hipercoagulabilidad (Shimura et al., 2021), Tan et al (2019), señala que, las alturas de los peaks de las curvas derivadas mediante el análisis de curvas de coagulación pueden relacionarse directamente con aumento del riesgo de TEV.

### **3.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos que alteran la hemostasia normal aumentando el riesgo de complicaciones trombóticas. Los análisis convencionales se basan solo en la determinación de los tiempos de formación del coagulo, sin embargo, esta información es limitada en cuanto a las característica cinéticas y dinámicas de la coagulación en mujeres durante la gestación.

### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El análisis de las curvas de coagulación en pacientes gestantes puede ser una herramienta sensible a los estados de hipercoagulabilidad generados durante distintos periodos de la gestación?

## **5.- HIPÓTESIS**

Los cambios fisiológicos de la hemostasia durante el embarazo generan modificaciones significativas en la velocidad y aceleración de formación del coagulo en pacientes gestantes con respecto a mujeres no embarazadas.

## **6.- OBJETIVOS**

### **6.1- OBJETIVO GENERAL**

Analizar las curvas de coagulación de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) entre gestantes en diferentes periodos del embarazo y mujeres no gestantes.

### **6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Seleccionar una población de mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Regional Guillermo Grant Benavente mediante el análisis de parámetros de coagulación, bioquímicos y resultados de hemograma.
- 2.-Evaluar la variación de los parámetros de las curvas de coagulación TTPA en función de la edad.
- 3.- Determinar variaciones en las curvas de coagulación TTPA en distintos periodos de la gestación

## **7.- MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción y fue aprobado por el comité ético científico del servicio de salud concepción (CEC-SSC) (anexo 1) se recopiló data asociada a exámenes realizados en el periodo comprendido desde agosto a noviembre del año 2023, rescatando data de coagulación, hemograma y perfil bioquímico contenidos en el sistema de laboratorio interno del hospital.

El procesamiento y la determinación in vitro del tiempo de tromboplastina parcial activado, se basa en el uso de muestras anticoaguladas con plasma citratado al 3.2%, como reactivo utiliza ATTP-SP el cual contiene fosfolípidos sintéticos y silica como activadores de contacto, la activación se realiza a 37°C y se registran los cambios en la absorbancia de la luz a medida que ocurre la formación del coagulo a una longitud de onda de 671 nm mediante un principio foto-óptico.

### 7.1 Selección de la población

Para los grupos de estudio se incluyeron mujeres gestantes en el primer trimestre, mujeres gestantes en el tercer trimestre y un grupo control de mujeres no gestantes. Este enfoque facilita la comparación de los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) y parámetros de las curvas de coagulación clave entre gestantes y no gestantes como gestantes de primer trimestre y tercer trimestre pudiendo así también evaluar los cambios en la coagulación durante el proceso de gestación.

El tamaño muestral fue de 106 pacientes, correspondiendo a 58 para el grupo control, 12 para pacientes gestantes de primer trimestre y 36 para gestantes en tercer trimestre.

### 7.1.1 Pacientes gestantes

Se incluyó aquellas pacientes en donde especifique su grupo de pesquisa como embarazo de primer trimestre y tercer trimestre, se recuperó data de las pacientes provenientes desde los siguientes servicios : Unidades de Toma de Muestras pertenecientes al Laboratorio Clínico (Unidad Toma de muestras Laboratorio, CAISS y Medicina personal), Policlínicos y establecimientos Ambulatorios Externos (Policlínicos de hospitales externos, CESFAM, CECOSF y Postas, descartando procedencias que pueden sugerir un alto riesgo obstétrico como : Hospitalizados y Unidades de Emergencia (AP). En la tabla 1 se muestran los criterios de inclusión y exclusión usados para la selección de las pacientes. Como referencia de los parámetros como proteinuria y glicemia se usaron los límites establecidos por la guía perinatal del ministerio de salud del año 2015.

**Tabla I. criterios de exclusión e inclusión para grupo de pacientes gestantes.**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Criterios de Exclusión</b> | <p><b>Procedencia de Alto Riesgo Obstétrico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes provenientes de unidades de hospitalización y unidades de emergencia.</li> </ul> <p><b>Parámetros Fuera de los Límites Normales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL en dos días distintos y/o una glicemia post carga mayor o igual a 140 mg/dL.</li> <li>• Glicemia mayor o igual a 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante el examen de PTGO.</li> <li>• Proteinuria &gt; 300 mg/24 hrs.</li> <li>• Velocidad de filtración glomerular (VFG) <math>\leq 100</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>• Positividad para glucosa y proteínas a la tira reactiva en ausencia de los exámenes anteriores.</li> <li>• Hemoglobina (Hb) &gt; 12.1 mg/dl.</li> </ul> |
| <b>Criterios de Inclusión</b> | <p><b>Estatus de Embarazo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes embarazadas en el primer o tercer trimestre de gestación.</li> </ul> <p><b>Fuente de Datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos recuperados de pacientes de Unidades de Toma de Muestras pertenecientes al Laboratorio Clínico, incluyendo Unidad Toma de muestras Laboratorio, y Medicina Personal.</li> <li>• Datos de Policlínicos y Establecimientos Ambulatorios Externos, incluyendo Policlínicos de hospitales externos, CESFAM, CECOSF, y Postas.</li> </ul> <p><b>Rango Etario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres entre 18 y 40 años</li> </ul> <p><b>Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA)</b> dentro de los rangos normales determinados por el establecimiento.</p>                                   |

### 7.1.2 Pacientes no Gestantes

Fueron seleccionadas mujeres no gestantes que se encuentren en un rango etario de 18 a 40 años. La información fue recuperada de la data proveniente desde establecimientos ambulatorios externos ya sean CESFAM, CECOSF o postas adyacentes a la comuna de concepción, agregando aquellas con un examen de TTPA realizado entre los meses de agosto y noviembre del año 2023 y para este grupo se agregó específicamente como criterio de exclusión un ensayo positivo para la hormona gonadotropina coriónica humana o en su defecto no especificado o no solicitado en la serie de exámenes de laboratorio, como se especifica en la tabla 2:

**Tabla II. criterios de exclusión e inclusión para grupo de pacientes no gestantes.**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Criterios de Exclusión</b> | <p><b>Criterio de exclusión Específico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultado positivo para la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el periodo establecido.</li> </ul> <p><b>Glicemia y Proteinuria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia en ayunas &gt; 100 mg/dL.</li> <li>• Glicemia &gt;200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante el examen de PTGO.</li> <li>• Presencia de proteinuria (&gt; 300 mg/24 hrs).</li> </ul> <p><b>Parámetros de Filtración Glomerular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VFG &lt; 100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o ausencia de glucosa y proteínas positivas a la tira reactiva si las pruebas anteriores no están disponibles.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Criterios de Inclusión</b> | <p><b>Estatus de Gestación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes no gestantes.</li> </ul> <p><b>Rango Etario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres entre 18 y 40 años.</li> </ul> <p><b>Fuente de Datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos recuperados de establecimientos ambulatorios externos, incluyendo CESFAM, CECOSF o Postas adyacentes a la comuna de Concepción.</li> </ul> <p><b>Parámetros Normales de Glicemia y Proteinuria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicemia en ayunas ≤ 100 mg/dL.</li> <li>• Glicemia &lt; 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante el examen de PTGO.</li> <li>• Ausencia de proteinuria (&gt; 300 mg/24 hrs).</li> </ul> <p><b>Parámetros de Filtración Glomerular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VFG &gt; 100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o ausencia de glucosa y proteínas positivas a la tira reactiva si las pruebas anteriores no están disponibles.</li> </ul> <p><b>Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA)</b> dentro de los rangos normales determinados por el establecimiento.</p> <p><b>Perfil Hematológico y de Coagulación Normal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas dentro de los rangos de referencia establecidos por el establecimiento.</li> <li>• Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) dentro de los rangos normales determinados por el establecimiento.</li> </ul> |

### 7.3 Análisis de Curvas de coagulación

Mediante la selección adecuada de los distintos grupos en estudio, se rescatarán sus curvas de coagulación desde el equipo ACL-TOP® 550 (sección Hematología Hospital Regional), cada paciente al cual se le ha realizado TTPA posee un set de curvas de coagulación asociada, las cuales se exportarán para poder obtener los distintos datos para realizar el análisis.

Siguiendo el enfoque de (Matsumoto et al., 2018), se realizó una comparación de los tiempos de tromboplastina parcial activada de la población, las variables contenidas en las curvas con las cuales se trabajará corresponden a el máximo de la primera derivada (velocidad máxima), máximo segunda derivada (aceleración máxima) y mínimo de la segunda derivada (desaceleración máxima), además se compararán los tiempos asociados a cada punto de la curva para el análisis como se muestra en la *figura 4*.

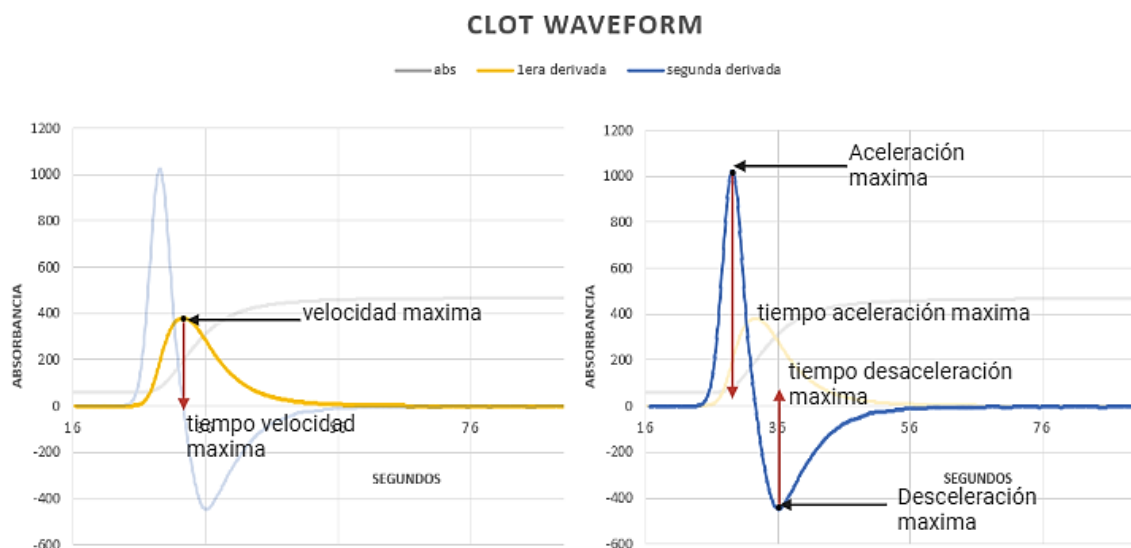


**Figura 4. parámetros para el análisis de las curvas de coagulación**

Para el análisis estadístico se utilizó el software GraphPad Prism en su versión 10.2.0, se realizó un análisis ANOVA de una vía y para evaluar la variación de medias de los conjuntos se usó la prueba de comparación múltiple de Tukey considerando un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo.

## 8.-RESULTADOS

La edad media de las mujeres en el tercer trimestre de gestación es ligeramente mayor en comparación con las no gestantes y las gestantes en el primer trimestre. Los valores medios de TTPA disminuyen ligeramente desde las no gestantes (30.5 segundos) hasta las gestantes en el tercer trimestre (29.2 segundos). Esta disminución podría reflejar cambios en la actividad procoagulante durante el embarazo. Los niveles medios de glucosa disminuyen levemente desde las no gestantes (90.79 mg/dL) hasta las gestantes en el tercer trimestre (79.47 mg/dL). No se observaron diferencias significativas al comparar estos parámetros en los 3 grupos.

**Tabla III. Promedio de valores de edad, TTPA y glucosa de la población**

|                                                | <b>Edad<br/>(años)</b> | <b>TTPA<br/>(segundos)</b> | <b>Glucosa<br/>(mg/dL)</b> |
|------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>No gestantes<br/>N=59</b>                   | 29 ± 6                 | 30,5 ± 2,3                 | 90,79± 8,15                |
| <b>Gestantes<br/>primer trimestre<br/>N=12</b> | 28 ±6                  | 29,9± 2.0                  | 84,46± 9,26                |
| <b>Gestantes<br/>tercer trimestre<br/>N=38</b> | 31 ± 5                 | 29,2 ± 2,6                 | 79,47± 8,45                |

Al calcular las medias de los peaks de las derivadas de las curvas de coagulación podemos ver como existe un aumento creciente a medida que se acerca el parto, evidenciando que el estado procoagulante aumenta con el transcurso de la gestación, a diferencia de tiempos de los peaks de estas derivadas que se mantienen constantes.

**Tabla IV. valores promedio de los parámetros de las curvas de coagulación TTPA para los tres grupos.**

|                                                  | <b>No gestantes<br/>N=59</b> | <b>Gestantes<br/>primer trimestre<br/>N=12</b> | <b>Gestantes<br/>tercer trimestre<br/>N=38</b> |
|--------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Máximo primera Derivada (mabs/seg)               | 338,0 ± 79,17                | 455,3 ± 51,12                                  | 545,5 ± 90,36                                  |
| Máximo segunda derivada (mabs/seg <sup>2</sup> ) | 842,2 ± 179,6                | 1042 ± 109,7                                   | 1304 ± 217,0                                   |
| Mínimo segunda derivada (mabs/seg <sup>2</sup> ) | -376,8 ± 94,16               | -527,0 ± 62,27                                 | -598,8 ± 108,7                                 |
| Tiempo Máximo primera Derivada (segundos)        | 34,50 ± 2,719                | 34,13 ± 2,409                                  | 34,05 ± 2,878                                  |
| Tiempo Máximo segunda derivada (segundos)        | 30,47 ± 2,323                | 29,90 ± 2,080                                  | 29,69 ± 2,535                                  |
| Tiempo mínimo segunda derivada. (segundos)       | 37,96 ± 2,932                | 37,25 ± 2,514                                  | 37,15 ± 2,963                                  |

Las figuras 5,6 y 7 surgen al graficar para los tres grupos en estudio el promedio de las tres curvas que podemos obtener desde el equipo ACL- TOP 550: curva de generación de fibrina (figura 5), curva de primera derivada (figura 6) y segunda derivada (figura 7).

En la etapa inicial de la curva todos los grupos se van agrupando en un mismo punto, comenzando a diferenciarse en el termino de la fase exponencial o de fibrino formación, esta diferencia es mas notable en la fase de meseta donde existe un alineamiento que comienza con las mujeres no gestantes, gestantes de primer trimestre y en lo mas alto gestantes de tercer trimestre.

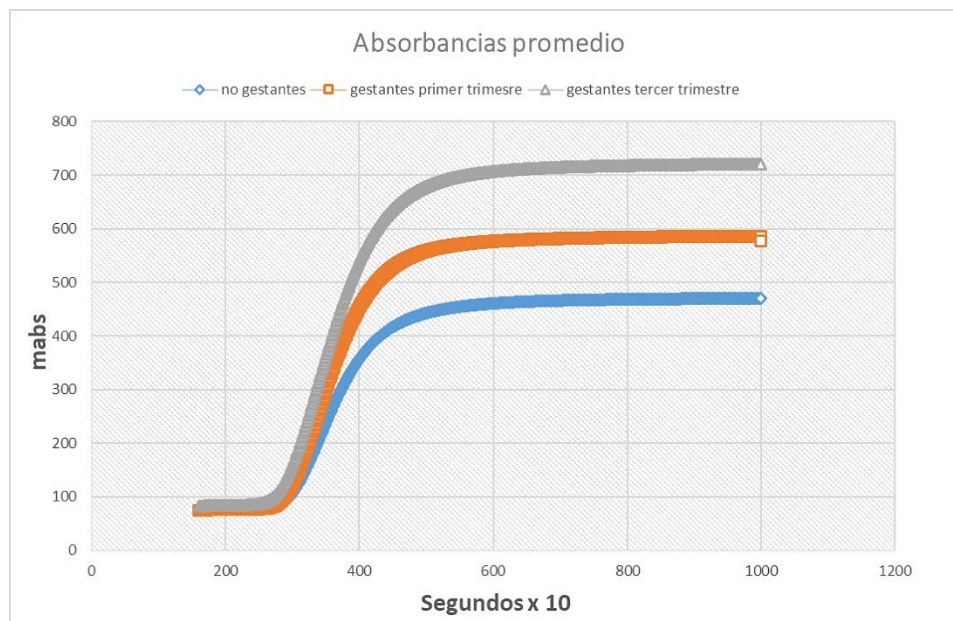


**Figura5: Curvas de absorbancia que representa la formación de fibrina promedio para los tres grupos.**

El grafico de la primera derivada promedio nos muestra que el alineamiento observado en la figura 5 se mantiene, pero esta vez esta relación está establecida obedeciendo el punto máximo de la curva, es decir el punto de velocidad máxima en la formación del coagulo, siendo los peaks más altos gestantes de tercer trimestre y el mas bajo el de mujeres no gestantes.

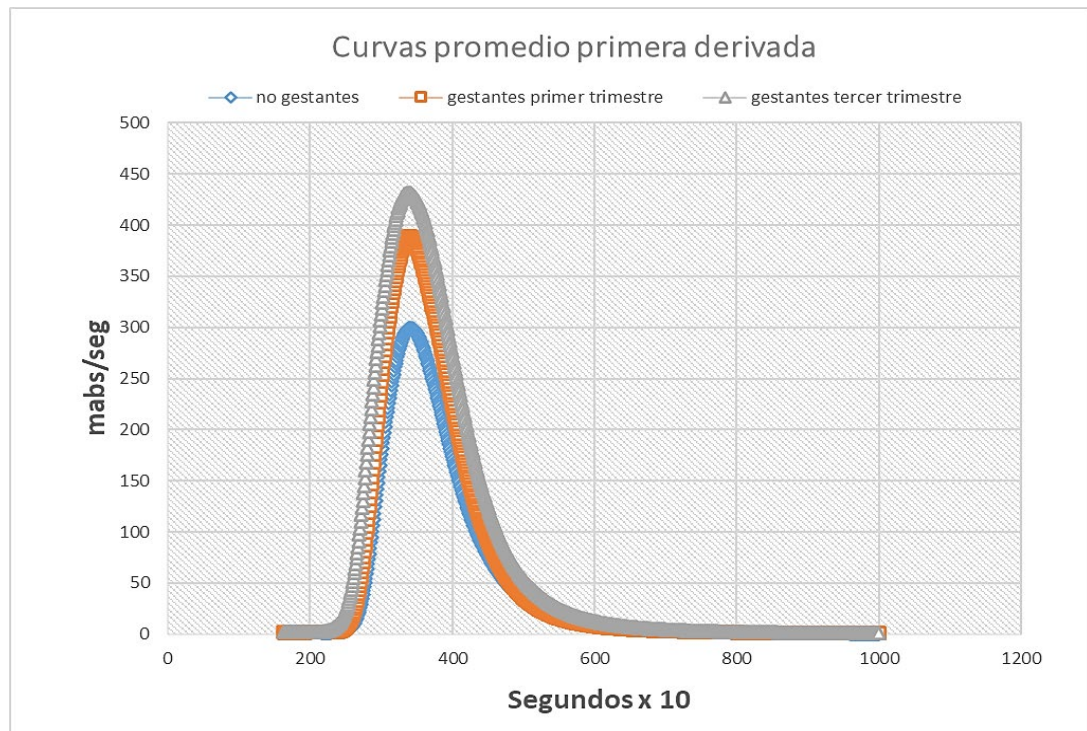


**Figura 6: Curvas de primera derivada promedio para los tres grupos.**

Las curvas promedio de las segundas derivadas (figura 7) se encuentran superpuestas al inicio y final, esta superposición desaparece cuando se está alcanzado la aceleración y la desaceleración máximas, siendo el punto máximo y el punto mínimo respectivamente, respetando nuevamente el alineamiento característico examinado anteriormente en las figuras 5 y 6, siendo los puntos más altos para gestantes de tercer trimestre, ya sea para un valor de mabsorbancia/segundos<sup>2</sup> positivo como negativo.

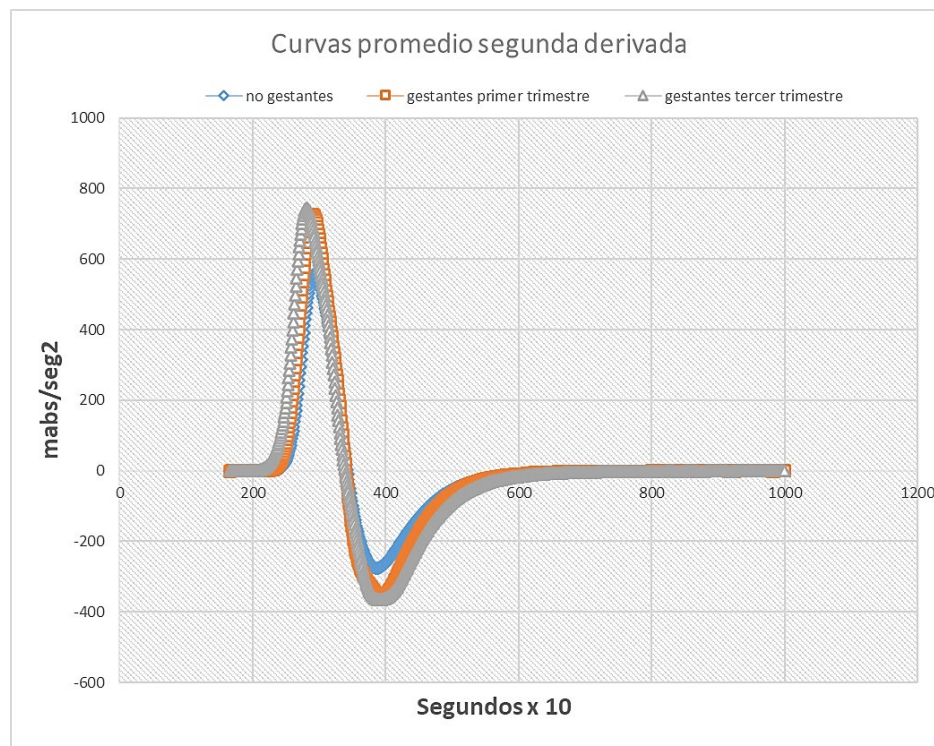


**Figura 7. Curvas de segunda derivada promedio para los tres grupos.**

En las figuras que se presentan a continuación se separaron los tres grupos en dos rangos etarios: menores a 30 años y menores o iguales a 30 años, a forma de reducir la variabilidad y aumentar la potencia estadística, sabiendo que el riesgo de trombosis aumenta con la edad.

Para el grupo menor de 30 años no existen diferencias en los tiempos de tromboplastina parcial activada, pero en el grupo mayor o igual se presenta una significancia menor al comparar las mujeres no gestantes con gestantes de tercer trimestre.

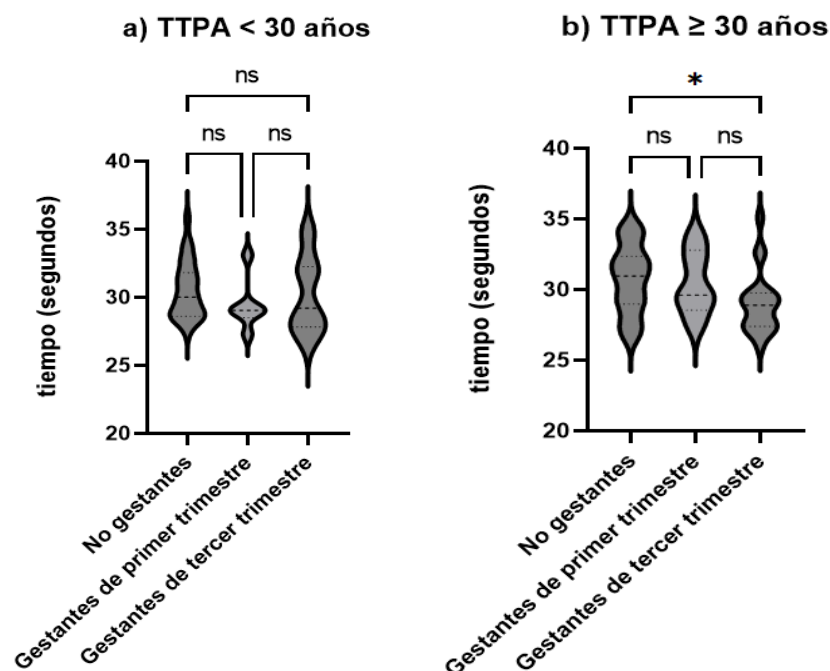


**Figura 8. Comparación de los Tiempos de tromboplastina parcial activada de la población en los dos grupos etarios**, los resultados se obtuvieron mediante la prueba de tukey considerando un  $p < 0,05$  estadísticamente significativo. (ns= no significativo).

Al realizar el análisis de las curvas derivadas de coagulación para mujeres menores de 30 años, la mayor significancia la encontramos al comparar mujeres no gestantes frente a gestantes de tercer trimestre, siendo los peaks de primera y segunda derivada significativamente mayores en las gestantes de tercer trimestre, esta significancia permanece al realizar la comparación entre no gestantes y gestantes de primer trimestre, pero un orden menor, pero al realizar la comparación entre las mujeres gestantes notamos que esta asociación desaparece, solo mostrando una leve significancia en el peak máximo de la segunda derivada, es decir la máxima aceleración en la formación del coagulo.

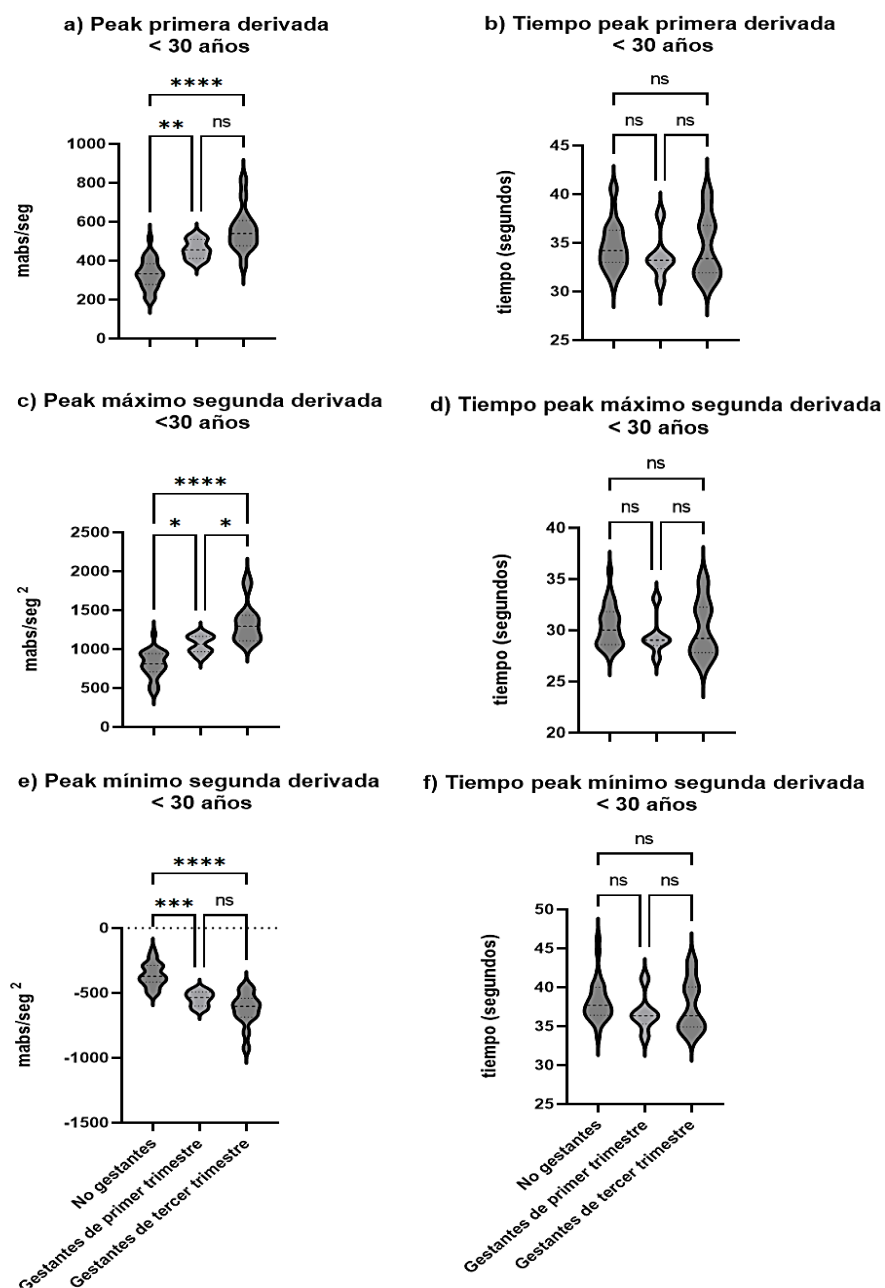


**Figura9. Análisis de curvas de coagulación TTPA para rango etario menor a 30 años:** en la columna de la izquierda se muestran el análisis de los peaks de las distintas derivadas y a la derecha el tiempo de los distintos peaks, los resultados de obtuvieron mediante la prueba de tukey (considerando un  $p < 0,05$  significativo). (ns= no significativo).

El análisis de los parámetros de las curvas derivadas de coagulación para mujeres mayores o iguales de 30 años, arroja la mayor significancia al comparar mujeres no gestantes frente a gestantes de tercer trimestre, siendo los peaks de primera y segunda derivada significativamente mayores en las gestantes de tercer trimestre. Al comparar mujeres no gestantes con gestantes de primer trimestre el máximo de la segunda derivada no parece ser sensible al aumento de la actividad procoagulante del primer trimestre de embarazo, por otra parte al comparar gestantes de primer trimestre frente a gestantes de tercer trimestre, el peak de la primera derivada y el peak mínimo de la segunda derivada no es significativo, no así los peaks máximos de segunda derivada que si muestran impacto estadístico.

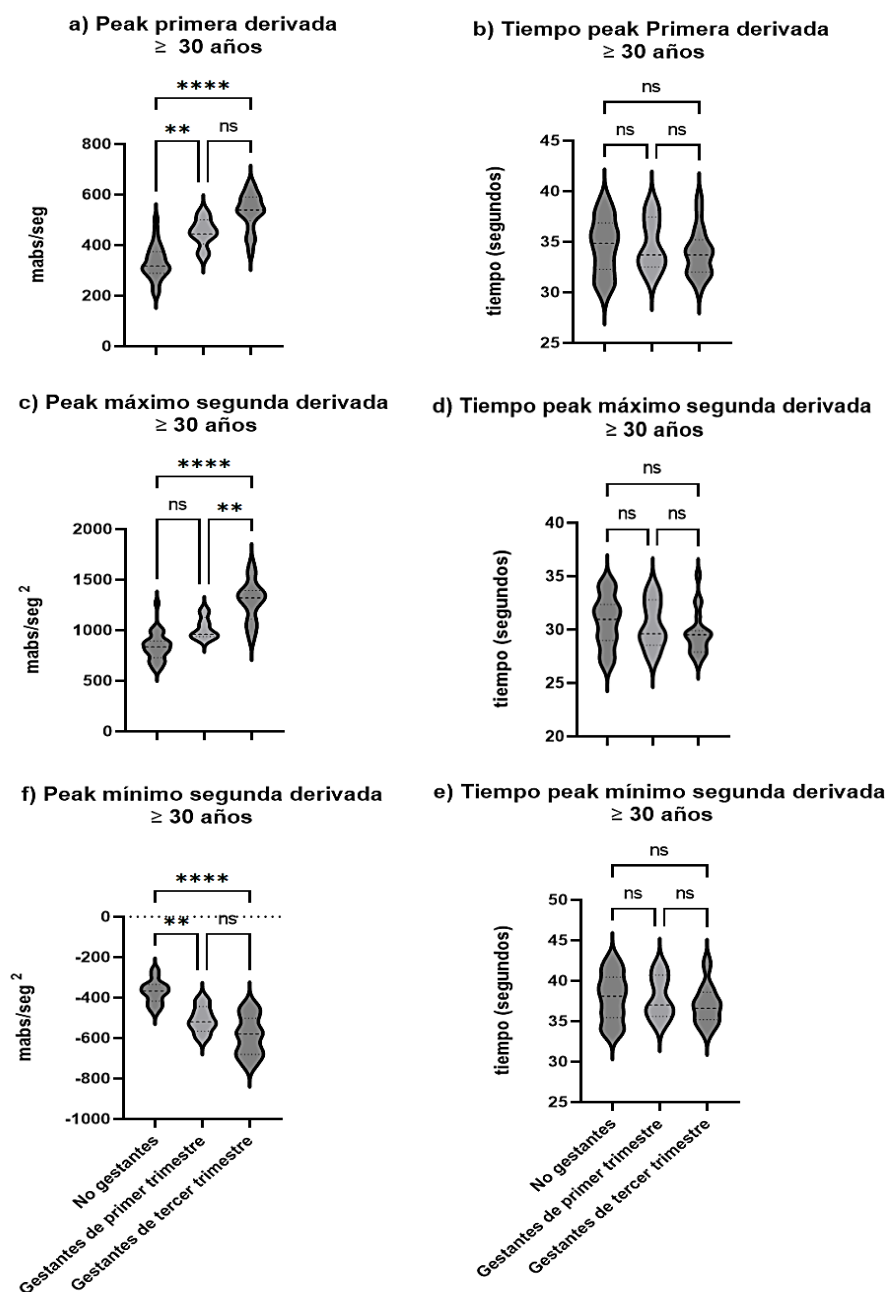


**Figura10. Análisis de curvas de coagulación TTPA para un rango etario mayores o igual de 30 de años**, los resultados se obtuvieron mediante la prueba de Tukey (considerando un  $p < 0,05$  significativo), en la columna de la derecha se muestran el análisis de los peaks de las distintas derivadas y a la derecha el tiempo de los distintos peaks. (ns= no significativo).

Al comparar mujeres no gestantes entre ambos grupos etarios (menor a 30 años y mayor o igual a 30 años) no existen diferencias significativas en los tiempos de tromboplastina parcial activada ni en la velocidad y aceleración en la formación del coagulo.

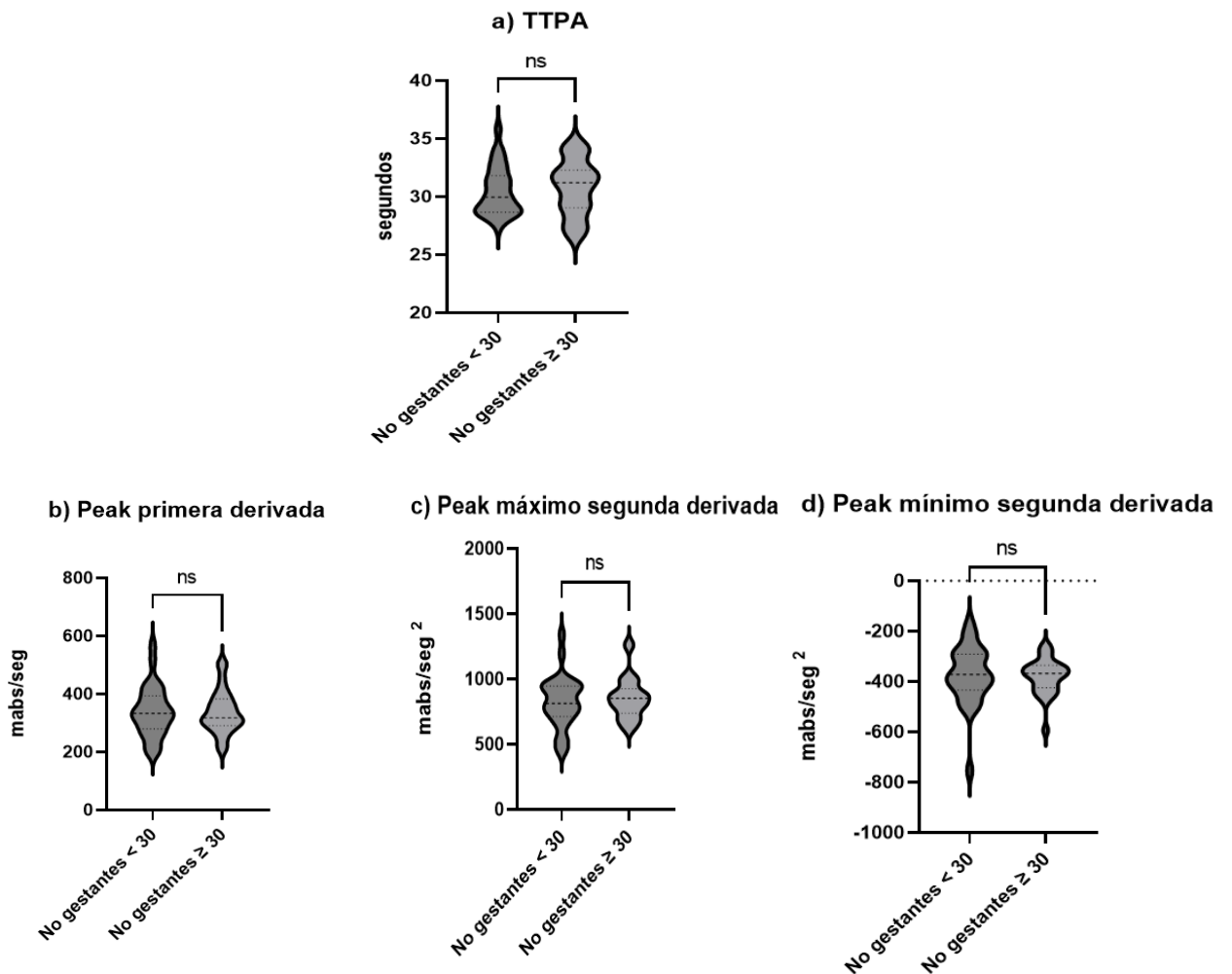


**Figura 11. Comparación intergrupar de Tiempos parciales de tromboplastina activada y parámetros de curvas de coagulación, los resultados se obtuvieron mediante la prueba de Mann-Whitney (considerando un  $p < 0,05$  estadísticamente significativo). (ns= no significativo).**

Al relacionar los estados gestacionales entre sí, la significancia sigue presente, pero en un orden más bajo, siendo el parámetro que más diferencias nos entrega el peak máximo de la segunda derivada.

**Tabla V. Resumen de análisis de parámetros de las curvas de coagulación TTPA y su significancia estadística comparando dos estados gestacionales.** (Los valores fueron calculados mediante la prueba de Mann-Whitney considerando un  $p < 0,05$  estadísticamente significativo).

| Variable                                                | Comparación                                              | Valor P          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)</b> | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | No significativo |
| <b>Máximo primera derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | 0,0005           |
| <b>Máximo segunda derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | <0,0001          |
| <b>Mínimo segunda derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | 0,0405           |
| <b>Tiempo Máximo primera derivada</b>                   | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | No significativo |
| <b>Tiempo Máximo segunda derivada</b>                   | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | No significativo |
| <b>Tiempo mínimo segunda derivada.</b>                  | Gestantes primer trimestre vs gestantes tercer trimestre | No significativo |

**Tabla VI: Resumen de parámetros de las curvas de coagulación TTPA de gestantes y su significancia estadística en comparación a pacientes no gestantes.** (Los valores fueron calculados mediante la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, considerando  $p < 0,05$  estadísticamente significativo).

| <b>Variable</b>                                         | <b>Comparación</b>                         | <b>Valor P</b>   | <b>comparación</b>                         | <b>Valor P</b>   |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|------------------|
| <b>Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)</b> | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | No significativo | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | No significativo |
| <b>Máximo primera derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | <0,0001          | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | <0,0001          |
| <b>Máximo segunda derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | 0,0046           | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | <0,0001          |
| <b>Mínimo segunda derivada</b>                          | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | <0,0001          | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | <0,0001          |
| <b>Tiempo Máximo primera derivada</b>                   | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | No significativo | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | No significativo |
| <b>Tiempo Máximo segunda derivada</b>                   | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | No significativo | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | No significativo |
| <b>Tiempo mínimo segunda derivada.</b>                  | Gestantes primer trimestre vs no gestantes | No significativo | Gestantes tercer trimestre vs no gestantes | No significativo |

## 9.-DISCUSIÓN

El análisis detallado de las curvas de coagulación de TTPA en mujeres gestantes y no gestantes, reveló diferencias significativas en varios parámetros, sugiriendo una sensibilidad a las alteraciones de la coagulación propias del embarazo, un estado fisiológico conocido por su predisposición a la hipercoagulabilidad.

Los niveles medios de glucosa poseen una leve disminución desde las no gestantes (90.79 mg/dL) hasta las gestantes en el tercer trimestre (79.47 mg/dL) (tabla 3), esto podría estar relacionado con los cambios metabólicos que ocurren durante el embarazo, incluyendo la resistencia a la insulina y el aumento del consumo de glucosa por el feto.

El análisis aislado de los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) comenzando por el grupo etario menor de 30 años no encontró diferencias significativas entre los tres grupos como muestra la figura 8a, a diferencia del grupo etario mayor o igual a 30 años donde existe una significancia menor entre no gestantes y gestantes de tercer trimestre (figura 8b), esto se puede explicar por el aumento de hormonas como el estrógeno y progesterona, con un pico durante el tercer trimestre, estas hormonas pueden generar un aumento en los

factores de coagulación y represión en el sistema anticoagulante y fibrinolítico (Pastori & Violi, 2018), lo que puede influir en la hemostasia llevando hacia una tendencia de los TTPA a disminuir, pudiendo este efecto ser mayor en mujeres mayores de 30 años, pero al realizar el análisis global esta significancia es débil y desaparece como lo muestra la tabla V, no pudiendo evidenciar diferencias en cuanto al estado procoagulante propio del embarazo. Similares son los resultados obtenidos por Tan et al (2019) quienes también observaron que el análisis detallado de los parámetros de las curvas de coagulación puede distinguir mejor entre estados procoagulantes y no procoagulantes que solo utilizando los valores de los tiempos de tromboplastina parcial activada.

Al analizar la curva de absorbancia que representa la formación de fibrina (Figura 5) si podemos distinguir diferencias entre los grupos. Se observa que los estados de hipercoagulabilidad pueden alterar la formación in vitro de la malla de fibrina, generándose una fase exponencial de la curva más robusta, lo que se refleja en una mayor altura de la meseta en el eje Y, cómo se puede observar en las curvas promedios de absorbancia de la figura 5. Podemos observar que existe una altura creciente de la meseta comenzando por las mujeres no gestantes, gestantes de primer trimestre y gestantes de tercer trimestre, esta relación se asocia con el aumento de la actividad procoagulante que aumenta mientras más acerca el momento del parto. Así, la absorbancia o transmitancia alcanza un nivel

más alto debido a la formación de un coágulo más vigoroso, por lo que, en la gestación el aumento de factores en el contexto de la formación in vitro de fibrina y en la determinación de los tiempos de coagulación estos actúan como sustrato, una mayor cantidad de sustrato permite la formación de una curva más pronunciada en comparación con pacientes no gestantes, dejando en una altura superior la meseta de la curva.

Este fenómeno lo podemos ilustrar usando la tasa de cambio de una función, la cual se describe mediante la derivada de esa función en ese punto, al analizar esta vez las curvas promedio de primera y segunda derivada para los tres grupos (figura 6 y 7, respectivamente) podemos notar como se van separando dependiendo de su estado gestacional manteniendo la tendencia de la curva más superior corresponde a las gestantes de tercer trimestre, en un estado intermedio las gestantes de primer trimestre y la curva con menos altura para las pacientes no gestantes.

Al calcular la primera derivada de la curva de absorbancia, estamos examinando precisamente esta velocidad de cambio, los peaks en la primera derivada indican los puntos en los que la absorbancia cambia más abruptamente, lo que sugiere momentos de transición durante la formación del coágulo, encontramos que el análisis de las alturas de los peaks expresan un aumento significativo en pacientes gestantes en comparación a las pacientes no gestantes y esta

significancia tiende a estar más marcada en gestantes de tercer trimestre, comparable es el caso de la segunda derivada la cual por su parte representa la tasa de cambio de la primera derivada, es decir la aceleración, la segunda derivada nos permite conocer dos fases críticas de la formación del coágulo: la aceleración máxima y la desaceleración máxima, encontrando diferencias significativas tanto para los peaks máximos y mínimos, siendo las gestantes de tercer trimestre las que poseen una mayor significancia con respecto a las pacientes no gestantes .

Al analizar los tiempos de los peaks (columnas de la derecha de figuras 9 y 10) no se encontraron diferencias estadísticas, y si bien existen aumentos significativos en los peaks de primera y segunda derivada, los tiempos asociados a estos peaks no cambian, sugiriendo que el tiempo necesario para alcanzar el punto máximo de generación de trombina es consistente entre los grupos. Esto podría implicar que la cascada de coagulación se inicia de manera similar en todos los grupos, siendo el paso primordial la magnitud en la generación de trombina, esta particular tendencia se puede explicar debido a la metodología usada, al seleccionar pacientes entre un rango determinado TTPA, los pacientes tendrán un tiempo peak también dentro de ese rango, debido que este tiempo corresponde justamente al momento donde el equipo determina el resultado.

Al realizar la comparativa de los TTPA y parámetros de las curvas de coagulación entre los distintos grupos etarios de las mujeres no gestantes (figura 11) no se encontraron diferencias significativas, sugiriendo que la edad dentro de los rangos estudiados no tiene un impacto considerable ni en la velocidad y ni en la aceleración en la formación del coagulo, en pacientes no gestantes normales.

Por lo tanto según los analisis de las curvas de coagulacion existen cambios significativos en la velocidad y aceleración en la formación del coagulo a medida que transcurre la gestacion, Ozaki et al (2021) describe que clinicamente la primera derivada corresponde a la velocidad de generación de fibrina por la trombina dependiente de la activación del factor X, lo que podría explicar el aumento de la velocidad debido a que este factor puede alcanzar cifras mayores a un 160 % pre-parto (Thornton & Douglas, 2010), la fibrina proviene de la conversión previa del fibrinógeno, este factor aumenta significativamente a medida que transcurre la gestación (Condie, 1976), la mayor significancia estadística la entrega la comparación de mujeres no gestantes frente a gestantes de tercer trimestre, para ambos grupos, esto se debe a el carácter creciente del estado procoagulante a medida que desarrolla la gestación, siendo el tercer trimestre el punto más crítico.

La segunda derivada mide la rapidez en la tasa de producción de fibrina que se genera y su potenciación por fosfolípidos, reflejando la eficiencia del complejo protrombinasa (FXa, FVa, fosfolípidos) en la conversión de protrombina a trombina (Ozaki et al, 2021), la mayor significancia la encontramos también al comparar mujeres no gestantes frente a gestantes de tercer trimestre, debido a que el tercer trimestre es el punto más crítico, debido a la combinación de factores hormonales y metabólicos en su punto máximo. Al analizar estos parámetros por rangos etarios entre gestantes de tercer trimestre y mujeres no gestantes la significancia se mantiene constante, no es el caso al comparar a las mujeres gestante de primer trimestre con las mujeres gestantes de tercer trimestre, donde el rango etario parece influir en la velocidad y aceleración, donde la sensibilidad de las curvas a los cambios dentro de la gestación parece ser menor que al comparar, mujeres gestantes frente a no gestantes.

El aumento significativo en la desaceleración máxima (peak mínimo segunda derivada) nos da a entender que durante la gestación se genera un proceso más fluctuante en cuanto a la formación del coagulo, debido que durante el proceso existe un aumento de la aceleración máxima, pero en un momento esta aceleración máxima se convierte en desaceleración máxima, que en términos cinéticos sugiere una disminución de la eficacia del sistema para regular y restringir la coagulación debido a un equilibrio desplazado hacia un estado

procoagulante a causa de por ejemplo: la depresión de los sistemas anticoagulantes y fibrinolíticos , conllevando un riesgo aumentando de una coagulación excesiva, durante la gestación la proteína C tiende a disminuir su actividad o mantenerse normal, y los niveles de proteína S se encuentran disminuidos (Thornton & Douglas, 2010), ambas juegan un papel crucial en la inhibición de la coagulación al inactivar los factores Va y VIIIa, por otra parte la reducción en la actividad fibrinolítica gracias el aumento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2) generan una menor capacidad del sistema para controlar y limitar la propagación de la coagulación.

Estos resultados son comparables a los obtenidos por Matsumoto et al (2018) quien realizó el análisis de curvas de coagulación usando grupos de personas con diferentes alteraciones hemostáticas, donde uno de los grupos corresponde a gestantes, pero sin estudiar distintos estadios gestacionales, demostrado un aumento significativo en los peaks de las derivadas, pero en los tiempos asociados a estos peaks no.

Shima et al (2013) señala que a pesar de la falta de estandarización e investigaciones en los análisis de curvas e coagulación que pudiesen ser una limitante, los estudios recientes han demostrado su sensibilidad a múltiples alteraciones de la hemostasia pudiendo ser la especificidad de los parámetros

particularmente útil en entornos donde la prevalencia de trastornos procoagulantes como el TEV sea bajo, pudiendo ser una prueba tipo screening para ensayos como: la prueba de generación de trombina y tromboelastograma, ensayos que actualmente manejan altos costos y generalmente se utilizan sólo en investigación.

En cuanto a limitaciones el bajo número de pacientes gestantes de primer trimestre no permitió hacer una mayor partición de la población en más rangos etarios para evaluar los parámetros de las curvas de coagulación y el no poder acceder a fichas clínicas genera el desconocimiento de alteraciones que no se están considerando como: obesidad y desordenes hipertensivos.

## **10.-CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES**

- El análisis de curvas de coagulación en pacientes gestantes muestra sensibilidad a las alteraciones de la hemostasia propias del embarazo al igual que otras alteraciones descritas en literatura, tales como deficiencia del factor VIII, Coagulación intravascular diseminada, Covid-19 y enfermedades hepáticas.
- Los cambios de la hemostasia en mujeres no gestantes normales propios de la edad, no son detectables mediante el análisis de las curvas de coagulación.
- El embarazo induce cambios significativos en la hemostasia, aumentando la velocidad y alterando la aceleración de la formación del coágulo. Estos cambios son detectables mediante el análisis de curvas de coagulación de TTPA, proporcionando una herramienta sensible para evaluar el estado de hipercoagulabilidad en embarazos normales, no detectable mediante solo la determinación de los tiempos de coagulación.
- Sería beneficioso ampliar el tamaño de la muestra y considerar otros factores que puedan influir en la hemostasia, como condiciones preexistentes y tratamientos médicos.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Adams, M. J., & Fell, J. W. (2018). Hemostasis in Exercise and the Athlete. *Semin Thromb Hemost*, 44(8), 707-709. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675169>
- Aggarwal, S., Nayak, D. M., & Manohar, C. (2014). Discrepancy in optical & mechanical method in coagulation tests in a turbid sample. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 30(Suppl 1), 402-404. <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0438-5>
- Boehlen, F., Hohlfeld, P., Extermann, P., Perneger, T. V., & de Moerloose, P. (2000). Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*, 95(1), 29-33. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00537-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00537-2)
- Bremme, K. A. (2003). Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*, 16(2), 153-168. [https://doi.org/10.1016/s1521-6926\(03\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00021-5)
- Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., & Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*, 25(4), 155-167. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
- Castaman, G., Tosetto, A., Goodeve, A., Federici, A. B., Lethagen, S., Budde, U., Batlle, J., Meyer, D., Mazurier, C., Goudemand, J., Eikenboom, J., Schneppenheim, R., Ingerslev, J., Habart, D., Hill, F., Peake, I., & Rodeghiero, F. (2010). The impact of bleeding history, von Willebrand factor and PFA-100((R)) on the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from the European study MCMDM-1VWD. *Br J Haematol*, 151(3), 245-251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08333.x>
- Celkan, T. T. (2020). What does a hemogram say to us? *Turk Pediatri Ars*, 55(2), 103-116. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.76301>
- Chee, Y. L. (2014). Coagulation. *J R Coll Physicians Edinb*, 44(1), 42-45. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2014.110>
- Condie, R. G. (1976). A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 83(8), 636-639. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00902.x>
- Dorgalaleh, A., Favalaro, E. J., Bahraini, M., & Rad, F. (2021). Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol*, 43(1), 21-28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>
- Grover, S. P., & Mackman, N. (2019). Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(3), 331-338. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312130>
- Hellgren, M. (2003). Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*, 29(2), 125-130. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38897>

- Hellgren, M., & Blomback, M. (1981). Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest*, 12(3), 141-154. <https://doi.org/10.1159/000299596>
- Holmes, V. A. (2003). Changes in haemostasis during normal pregnancy: does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? *Proc Nutr Soc*, 62(2), 479-493. <https://doi.org/10.1079/pns2003251>
- Jurk, K., & Kehrel, B. E. (2005). Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*, 31(4), 381-392. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916671>
- Kern, A., Varnai, K., & Vasarhelyi, B. (2014). [Thrombin generation assays and their clinical application]. *Orv Hetil*, 155(22), 851-857. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29899> (Trombingeneracios vizsgálatok es klinikai alkalmazasuk.)
- Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gulmezoglu, A. M., & Van Look, P. F. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 367(9516), 1066-1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9)
- Kupchak, B. R. (2018). Exercise and Air-Travel-Induced Alterations in Blood Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*, 44(8), 756-764. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1670640>
- Kwaan, H. C., McMahon, B. J., & Hylek, E. M. (2014). Age-related changes in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost*, 40(6), 619-620. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390152>
- Matsumoto, T., Wada, H., Fujimoto, N., Toyoda, J., Abe, Y. M., Ohishi, K., Yamashita, Y., Ikejiri, M., Hasegawa, K., Suzuki, K., Imai, H., Nakatani, K., & Katayama, N. (2018). An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform. *Clin Appl Thromb Hemost*, 24(5), 764-770. <https://doi.org/10.1177/1076029617724230>
- Miszta, A., Huskens, D., Donkervoort, D., Roberts, M. J. M., Wolberg, A. S., & de Laat, B. (2021). Assessing Plasmin Generation in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052758>
- Monroe, D. M., & Hoffman, M. (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(1), 41-48. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83>
- Neubauer, K., & Zieger, B. (2022). Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res*, 387(3), 391-398. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>
- O'Riordan, M. N., & Higgins, J. R. (2003). Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 17(3), 385-396. [https://doi.org/10.1016/s1521-6934\(03\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s1521-6934(03)00019-1)
- Ozaki, Y., Wakui, M., Fujimori, Y., Oka, S., Nakamura, S., Kondo, Y., Nakagawa, T., Katagiri, H., & Murata, M. (2021). In vitro unexpected effects of polyphosphates observed through activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis. *Int J Lab Hematol*, 43(4), O234-O237. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13544>
- Pastori, D., & Violi, F. (2018). Blood Hormones and Venous Thromboembolic Events: Lack of Association or Lack of Standardization? *Thromb Haemost*, 118(11), 1847-1849. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675176>

- Riddel, J. P., Jr., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., & Lillicrap, D. P. (2007). Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*, 24(3), 123-131. <https://doi.org/10.1177/1043454206298693>
- Salud, M. d. (2015). *Guía Perinatal*.
- Salvagno, G. L., & Berntorp, E. (2010). Thrombin generation testing for monitoring hemophilia treatment: a clinical perspective. *Semin Thromb Hemost*, 36(7), 780-790. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265295>
- Sang, Y., Roest, M., de Laat, B., de Groot, P. G., & Huskens, D. (2021). Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*, 46, 100733. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
- Shima, M., Thachil, J., Nair, S. C., Srivastava, A., Scientific, & Standardization, C. (2013). Towards standardization of clot waveform analysis and recommendations for its clinical applications. *J Thromb Haemost*, 11(7), 1417-1420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648068>
- Shimomura, D., Matsumoto, T., Sugimoto, K., Takata, T., Kouno, A., Shimada, M., Matsuo, S., & Kamioka, M. (2020). The First-Derivative Curve of the Coagulation Waveform Reveals the Cause of aPTT Prolongation. *Clin Appl Thromb Hemost*, 26, 1076029620978810. <https://doi.org/10.1177/1076029620978810>
- Shimura, T., Kurano, M., Kanno, Y., Ikeda, M., Okamoto, K., Jubishi, D., Harada, S., Okugawa, S., Moriya, K., & Yatomi, Y. (2021). Clot waveform of APTT has abnormal patterns in subjects with COVID-19. *Sci Rep*, 11(1), 5190. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84776-8>
- Suzuki, K., Wada, H., Matsumoto, T., Ikejiri, M., Ohishi, K., Yamashita, Y., Imai, H., Iba, T., & Katayama, N. (2019). Usefulness of the APTT waveform for the diagnosis of DIC and prediction of the outcome or bleeding risk. *Thromb J*, 17, 12. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0201-0>
- Tekkesin, N., & Kilinc, C. (2012). Optical and mechanical clot detection methodologies: a comparison study for routine coagulation testing. *J Clin Lab Anal*, 26(3), 125-129. <https://doi.org/10.1002/jcla.21497>
- Thornton, P., & Douglas, J. (2010). Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 24(3), 339-352. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.11.010>
- Tokunaga, N., Inoue, C., Sakata, T., Kagawa, K., Abe, M., Takamatsu, N., Nakao, T., & Doi, T. (2016). Usefulness of the second-derivative curve of activated partial thromboplastin time on the ACL-TOP coagulation analyzer for detecting factor deficiencies. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 27(4), 474-476. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000436>
- Toulon, P., Eloit, Y., Smahi, M., Sigaud, C., Jambou, D., Fischer, F., & Appert-Flory, A. (2016). In vitro sensitivity of different activated partial thromboplastin time reagents to mild clotting factor deficiencies. *Int J Lab Hematol*, 38(4), 389-396. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12499>
- Tripodi, A., Chantarangkul, V., Martinelli, I., Bucciarelli, P., & Mannucci, P. M. (2004). A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood*, 104(12), 3631-3634. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1042>

- Uchikova, E., Milchev, N., Markova, D., Batashki, I., & Gurova, A. (2007). [Changes in the subsystems of haemostasis during normal pregnancy]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 46(1), 3-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469455>
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*, 93(1), 327-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
- Vojacek, J. F. (2017). Should We Replace the Terms Intrinsic and Extrinsic Coagulation Pathways With Tissue Factor Pathway? *Clin Appl Thromb Hemost*, 23(8), 922-927. <https://doi.org/10.1177/1076029616673733>
- Wada, H., Matsumoto, T., Ohishi, K., Shiraki, K., & Shimaoka, M. (2020). Update on the Clot Waveform Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 26, 1076029620912027. <https://doi.org/10.1177/1076029620912027>
- Wada, H., Shiraki, K., Matsumoto, T., Shimpo, H., & Shimaoka, M. (2023). Clot Waveform Analysis for Hemostatic Abnormalities. *Ann Lab Med*, 43(6), 531-538. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.6.531>
- Wheeler, A. P., & Gailani, D. (2016). The Intrinsic Pathway of Coagulation as a Target for Antithrombotic Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 30(5), 1099-1114. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.05.007>
- Winter, W. E., Flax, S. D., & Harris, N. S. (2017). Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*, 48(4), 295-313. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx050>

## 12. ANEXOS

Anexo 1: Aprobación del Estudio por parte del Hospital Guillermo Grant Benavente y el Comité Ético Científico del Servicio de salud Concepción.



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.  
INT. Nº ID028 06.03.24

Dra. MRR / Isa

001247 11.03.2024  
ORD. Nº / \_\_\_\_\_  
Ant: Trabajo de Investigación  
Mat: Autorización Estudio.  
CODIGO CEC 23 - 12 - 70.

DE: CLAUDIO BAEZA AVELLO  
DIRECTOR HOSP. GMO. GRANT B.

A: DR. CLAUDIO AGUAYO TAPIA  
INVESTIGADOR RESPONSABLE HGGB

Junto con saludar, sírvase encontrar adjunto acta de aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, de fecha 05 de marzo de 2024 en atención a la cual está Dirección autoriza el desarrollo del estudio titulado; "Curva de Coagulación de tiempo parcial de Tromboplastina activada como monitoreo de la actividad procoagulante durante el embarazo", bajo su responsabilidad, como investigador principal en este centro.

Cabe hacer mención, que el Consentimiento Informado, de acuerdo al artículo 11 de la ley 20.120 debe suscribirse, deberá constar de un acta firmada por el participante, por la persona que ha de consentir en la investigación, por la persona que solicita el Consentimiento bajo la responsabilidad del Dr. Claudio Aguayo Tapia Investigador responsable y por Jefe CR Diagnóstico Terapéutico, en quien esta Dirección delega la facultad de actuar como ministro de fe y firmar los Consentimientos Informados referentes a este estudio, según consta en resolución adjunta.

El consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité Ético Científico que aprobó este proyecto.

Saluda atentamente,



CLAUDIO BAEZA AVELLO  
DIRECTOR  
HOSPITAL GUILLERMO GRANT BENAVENTE

Distribución  
CAT  
SDM  
Jefe CR Diagnóstico Terapéutico  
Oficina de Parte  
Archivo



UNIDAD DE INVESTIGACION Y DESARROLLO.  
INT. N° ID29 06.03.24

Dra. MRR / Abog. ESK / isa

002027 \*11.03.2024

RESOLUCION EXENTA N°:

CONCEPCION,

**VISTOS:** Resolución N°1600/2008 de la Contraloría General de la República, DFL 1/2005 Minsal, DS 140/2004 Minsal, DS 38/2005 Minsal, Res. 752/2006 Minsal, Resolución Exenta RA 835 / 216 / 2023 de fecha 03.03.2023

**CONSIDERANDO:**

Los antecedentes aportados por el Investigador Principal, sobre los cuales emanó acta de aprobación Código CEC 23-12-70 del 05 marzo 2024, entregada por el Comité Ético Científico, además de la autorización de realizar dicho estudio en el Hospital Guillermo Grant Benavente otorgada a través de Ordinario N° ID 28 del 06.03.2024.

**RESUELVO:**

Deléguese la facultad establecida en el Art 11 de la Ley 20.120 que se concede al Director del Centro o establecimiento en que se desarrolla la investigación, en el sentido de firmar los Consentimientos Informados y actuar como Ministro de Fe, el jefe CR Diagnóstico Terapéutico, sólo en lo referente al estudio titulado:

**"Curva de Coagulación de tiempo parcial de Tromboplastina activada como monitoreo de la actividad procoagulante durante el embarazo"**

**"ANOTESE Y COMUNIQUESE",**



**CLAUDIO BAEZA AVELLO**  
**DIRECTOR**  
**HOSPITAL GUILLERMO GRANT BENAVENTE**

**DISTRIBUCION:**

CAT  
SDM  
Jefe CR Diagnóstico Terapéutico  
Oficina de Parte  
Archivo



**Cynthia Segura Segura**  
**Jefe de Oficina de Partes**