



Universidad  
Norbert Wiener

Powered by Arizona State University

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE  
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Trabajo Académico**

Relación entre la dosis de warfarina, inr y proteína s en pacientes anticoagulados atendidos en el Hospital III Yanahuara – Essalud Arequipa. 2023 – 2024

**Para optar el Título de  
Especialista en Hematología**

**Presentado por:**

**Autor:** Lic. Tm Christiam Efrain Albornos Andrade

**Código Orcid:** 0000-0001-6717-6324

**Asesor:** Mg. Víctor Raúl Huamán Cárdenas

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559>

**Arequipa, Perú**

**2023**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>		
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01	<b>FECHA: 08/11/2022</b>

Yo, Christiam Efrain Albornos Andrade egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y  Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica /  Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el Trabajo Académico en el formato de proyecto de investigación "RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEINA S EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 – 2024" Asesorado por el docente: Mg. Víctor Raúl Huamán Cárdenas DNI 70092305 ORCID 0000-0002-6371-4559 tiene un índice de similitud de 19 (diecinueve) % con código 14912:283988841 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Christiam Efrain Albornos Andrade  
 DNI: 42013312



.....  
 Mg. Víctor Raúl Huamán Cárdenas  
 DNI: 70092305

# INDICE

## Contenido

<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....</b>	<b>5</b>
1.1 Planteamiento del problema .....	5
1.2 Formulación del problema .....	8
1.2.1 Problema general .....	8
1.2.2 Problemas específicos .....	8
1.3 Objetivos de la investigación .....	9
1.3.1 Objetivo general .....	9
1.3.2 Objetivos específicos .....	9
1.4 Justificación de la investigación .....	9
1.4.1 Justificación teórica .....	9
1.4.2 Justificación metodológica .....	11
1.4.3 Justificación social.....	11
1.4.4 Importancia de la investigación .....	11
1.4.5 Viabilidad de la investigación .....	12
1.5 Limitaciones del estudio .....	13
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
2.1 Antecedentes .....	14
2.1.1 Internacionales .....	14
2.1.2 Nacionales.....	20
2.2 Bases teóricas .....	21
2.2.1 Variable desenlace .....	21
2.2.2 Variable exposición .....	24
2.2.3 Relación entre exposición y desenlace .....	26
2.3 Formulación de hipótesis .....	29
2.3.1 Hipótesis general .....	29
2.3.2 Hipótesis específicas.....	29
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....</b>	<b>30</b>
3.1 Método de la investigación .....	30
3.2 Enfoque de la investigación: .....	30
3.3 Tipo de investigación: .....	31
3.4 Diseño de la investigación:.....	31
3.5 Población, muestra y muestreo .....	31
3.5.1 Población .....	31
3.5.2 Muestra .....	32

3.5.3 Muestreo .....	33
3.6 <i>Variables y operacionalización</i> .....	34
3.6.1 Definición conceptual de variables .....	34
3.6.2 Operacionalización de variables .....	35
3.7 <i>Técnicas e instrumentos de recolección de datos</i> .....	37
3.7.1 Técnicas .....	37
3.7.2 Descripción de instrumentos .....	38
3.7.3 Validación .....	39
3.7.4 Confiabilidad.....	39
3.8 <i>Plan de procesamiento y análisis de datos</i> .....	40
3.9 <i>Aspectos éticos</i> .....	40
<b>CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....</b>	<b>41</b>
<b>4.1. Cronograma de actividades .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2. Presupuesto.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>
<i>ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO</i> .....	48
<i>ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i> .....	51
<i>ANEXO 3: VALIDACION DE JUICIOS DE EXPERTOS</i> .....	521
<i>ANEXO 4: MATRÍZ DE CONSISTENCIA</i> .....	565

## CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del problema

Actualmente, el uso de anticoagulantes orales forma parte de una herramienta esencial para la prevención de eventos tromboembólicos en diversas situaciones clínicas, como son la fibrilación auricular, las afecciones valvulares del corazón y el tromboembolismo venoso. Dentro de los fármacos disponibles para este efecto, los más utilizados son los antagonistas de la vitamina K (AVK). <sup>(1)</sup>

Según la Organización Mundial para la Salud (OMS), la cantidad de pacientes que demandan Tratamiento anticoagulante oral (TAO) aumenta cada año, debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, por lo que el mayor porcentaje de pacientes que amerita indicaciones de anticoagulación son adultos mayores. Sin embargo, también se registra un importante número de pacientes que se encuentran en profilaxis secundaria a tromboembolismo venoso o con prótesis valvulares cardíacas: biológicas o mecánicas con TAO. <sup>(2)</sup>

En Chile, el tratamiento anticoagulante con inhibidores de vitamina K (cumarinas) sigue dominando para la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) y enfermedad tromboembólica (ETE). La efectividad de éstas no ha sido superada aún por los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), en donde se evidencia importantes limitaciones como es incluyendo su estrecho rango terapéutico y gran variabilidad inter e intraindividual; así como que requieren el control periódico con INR (International Normalized Ratio), un tiempo de protrombina corregido que homogeniza los resultados obtenidos

entre laboratorios que utilizan distintos equipos y reactivos. Se usa mayoritariamente un rango de INR de 2–3: bajo este umbral, el paciente no está suficientemente protegido de trombosis y sobre él está expuesto a sangrado patológico. <sup>(3)</sup>

Según el Consenso Argentino en gestión Efectiva de Clínicas de Anticoagulación mencionan que dentro de las complicaciones en relación a los AVK son el motivo de consulta más frecuente debido a la toxicidad del medicamento, ya que en un informe en base a las certificados de defunción evidenciaron que los AVK fueron los más reportados entre una relación entre muerte y efecto adverso al medicamento, principalmente por hemorragias que provocan la muerte. Es por esta razón que los diferentes grupos de expertos y hasta el departamento de Salud Pública del Reino Unido consideran a los dicumarínicos como “medicamentos de alto riesgo”. La acción de los AVK es bloquear el ciclo de óxido-reducción de la vitamina K y por lo ende prevenir la producción de los factores de coagulación K dependientes biológicamente activos. La velocidad de descenso de los factores vitamina K dependientes se correlaciona con la vida media de cada factor de coagulación. <sup>(4)</sup>

Dentro de la población peruana aquellos cuyas edades están por encima de los 60 años representa el 8,8% del total de población a nivel nacional. Es de conocimiento que el adulto mayor tiene una gran prevalencia de patologías cardiovasculares, siendo la fibrilación auricular (FA) y la arritmia cardiaca más común. Siendo su prevalencia de 6% y 10% en aquellas personas mayores de 65 y 80 años, respectivamente por lo que se ve que la tasa de incidencia aumenta de manera constante con la edad. Respecto a la

tasa de accidente cerebrovascular (ACV), ésta también aumenta con la edad, llegando a 51 por 1000 persona-año entre los 80-89 años. <sup>(5)</sup>

El tratamiento de anticoagulación se inició con el descubrimiento de la Warfarina en la década de 1940, siendo ampliamente utilizado por los trastornos coagulopáticos y tromboembólicos, gracias a su efecto antagónico de la vitamina K; esta inhibe el epóxido reductasa, afectando los factores II, VII, IX, X, proteína C y S dejándolos inactivos. <sup>(6)</sup>

El monitoreo se realiza a través del examen de Tiempo de Protrombina, expresado en el parámetro INR en cuyo cálculo la determinación incluye el tiempo, en segundos, del paciente y del control normal del laboratorio y el ISI del reactivo utilizado; este examen es utilizado en la clínica habitual. <sup>(7)</sup>

El sistema de coagulación es regulado por procesos inhibitorios con la finalidad de evitar una trombosis, dentro de los cuales encontramos a la antitrombina III, proteína C, proteína S y el Inhibidor de la vía extrínseca (TFPI) que en general se involucran en la inhibición de las enzimas procoagulantes, los procesos fibrinolíticos y la depuración hepática de los factores de la coagulación activados. La acción de la antitrombina III inhibe la acción de los factores Xa, IXa, XIa, XIIa y en menor proporción a la trombina, mientras que las proteínas C y S inhiben las funciones del factor VIIIa y Va siendo todos estos dependientes de la vitamina K y son activadas por la trombina. Por último, el TFPI, inhibe la acción del factor tisular. <sup>(8)</sup>

Dentro del sistema de la proteína C (PC) tenemos a la proteína S (PS) que presenta un mecanismo regulatorio del sistema de coagulación, así como

a la propia proteína C (PC), trombomodulina (TM) y el receptor endotelial de la PC (EPCR). El sistema de la PC ejerce su efecto inhibitorio sobre el sistema de coagulación regulando la actividad del FVIIIa y el FVa, lo cual provee una regulación específica y altamente eficiente de la coagulación sanguínea. <sup>(9)</sup>

Es, por tanto, que se debe dar la importancia correspondiente a cada parámetro dentro del proceso de anticoagulación del paciente para así hacer la vigilancia adecuada y obtener un resultado idóneo y confiable.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

¿Cuál es la relación entre la dosis de Warfarina empleada, los valores de INR y la proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?

### **1.2.2 Problemas específicos**

1.2.2.1 ¿Cuáles serán los valores de INR en los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?

1.2.2.2 ¿Cuál será la concentración de la proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?

1.2.2.3 ¿Cuál es la dosis administrada de Warfarina de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar la relación de la dosis de Warfarina, los valores de INR y las concentraciones de proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Delimitar los valores de INR de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.
2. Precisar las concentraciones de Proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.
3. Conocer las Dosis de Warfarina de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.

### **1.4 Justificación de la investigación**

#### **1.4.1 Justificación teórica**

Teniendo en consideración las formas como se llevan a cabo el tratamiento para el monitoreo de pacientes anticoagulados por motivos de intervenciones cardiovasculares, así como predominancia de

algunas coagulopatías, los antagonistas de Vitamina K no son el anticoagulante ideal para el manejo de este tipo de pacientes, ya que tienen un perfil farmacodinámico impredecible debido a estar susceptible a los cambios frecuentes en las dosis y también la necesidad de un monitoreo eficiente, debido al estrecho margen para el error por su estrecha ventana terapéutica.

En el Hospital III Yanahuara – EsSalud se desconoce cómo es la relación de la anticoagulación de los pacientes crónicos sometidos a Warfarina con los anticoagulantes naturales como la S, a su vez no se ha realizado algún estudio en cuanto a la evaluación de la Warfarina con los valores de INR como valor predictivo clínico. Teniendo en cuenta que esta medicación tiene un tiempo de dosificación larga debería evaluarse también como se afectan las concentraciones de los propios anticoagulantes naturales S en dichos pacientes para así controlar de mejor manera los efectos negativos de una anticoagulación prolongada que puede llevar a una alteración propia de la coagulación sanguínea en relación con los demás factores de coagulación afectados.

#### **1.4.2 Justificación metodológica**

El presente proyecto presenta una relevancia metodológica ya que se dará a conocer la realidad del paciente anticoagulado en relación con la anticoagulación y proteínas dependientes de vitamina K afectados por el tratamiento y dar su valoración en el seguimiento de estos para decisiones a futuro en el manejo clínico de dichos pacientes. Esta recolección de datos se realizará de manera transversal y prospectiva mediante consentimiento informado firmado por parte del paciente y en coordinación con los servicios involucrados.

#### **1.4.3 Justificación social**

Con la ayuda del presente proyecto se brindará una información en cuanto al manejo del paciente anticoagulado y su perspectiva relacionada a las concentraciones de los anticoagulantes naturales presentes en nuestro organismo, para de esta manera tener un mejor control en cuanto a la dosificación de la Warfarina en dichos pacientes, para lo cual se tendrá un tiempo determinado de evaluación prospectiva en coordinación con el clínico obteniendo valores como la dosificación de Warfarina para así relacionarla con las concentraciones de los analitos a investigar como la proteína S y su efecto en el INR del paciente.

#### **1.4.4 Importancia de la investigación**

La importancia de este proyecto radica en la evaluación de un parámetro común de vigilancia anticoagulante como es el INR y relacionarlo con otros elementos, como en este caso la Proteína S, que

debido a este proceso farmacológico empieza a verse afectado por ende alterarán el panorama hemostático del paciente que en algunos casos puede tener un desenlace inesperado.

El descubrimiento de los AVK fue un gran avance en la medicina, y durante muchas décadas han evitado muertes y comorbilidades. No obstante, es verdad que se trata de un grupo de fármacos con un perfil farmacocinético y farmacodinámico poco adecuado, por lo que es necesario un control riguroso en su dosificación y con múltiples factores que les afectan y que deben ser tenidos siempre en cuenta. <sup>(10)</sup>

Por lo mencionado resulta relevante el evaluar estos dos parámetros en los pacientes anticoagulados atendidos en el Hospital III Yanahuara.

#### **1.4.5 Viabilidad de la investigación**

Debido a la naturaleza de la investigación se cuenta con la información necesaria como es el acceso a las Historias clínicas digitalizadas y a la realización de las pruebas a determinar en este caso el TP/INR, para la determinación de la Proteína S por ser una prueba especial se está haciendo las coordinaciones y así poder realizarlas en un laboratorio particular lo cual no imposibilita la realización del presente estudio, así mismo se contara con la aprobación por parte de la Oficina de Capacitación de la Red Asistencial mediante la documentación requerida y así poder aplicar el estudio en la población estimada en donde se garantizará el manejo de la información respetando aspectos éticos.

## 1.5 Limitaciones del estudio

Ya que se trata de un estudio transversal cabe resaltar que los resultados no podrán generalizarse en su totalidad en la población estudiada la cual corresponde a los pacientes atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara, pero si nos dará un punto de inicio para la monitorización del paciente anticoagulado así poder tener mejores resultados y por sobre todo mejoría en el tratamiento con Warfarina en los pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de la Red Asistencial Arequipa.

En relación con los estudios dentro del marco teórico mencionan en su gran mayoría que su gran limitación ha sido la muestra obtenida pero que no se descarta ya que los resultados obtenidos son útiles para investigaciones posteriores por lo que de igual forma puede pasar en la presente investigación.

Es pertinente resaltar que cuanto a la parte logística para el desarrollo de la determinación de una de las variables como es la proteína S, al ser una prueba de poca frecuencia los valores económicos están por encima de la media estimada pero no imposibles para realizar ya que se puede llegar a un convenio en donde dicha prueba sea accesible para el presente proyecto.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

#### 2.1.1 Internacionales

- **Reinaldo Elias Sierra *et al*** (2019) en su estudio analítico, prospectivo y longitudinal en el Hospital “Dr. Agostinho Neto” – Cuba; cuyo objetivo fue el de diseñar un instrumento que pueda permitir predecir la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica, se estudió de manera aleatoria a 50 pacientes tratados con Warfarina sódica, de los cuales la mitad fue un grupo control (INR entre 2.0 – 3.0) y la otra el grupo de estudio (INR < 2 ó INR >3) para lo cual se evaluaron distintas variables como edad, sexo, procedencia y dosis de Warfarina. Dicho estudio reveló que el 60% de los pacientes presentaron un nivel excesivo de anticoagulación y el 40% mostró que no estaba anticoagulado con el uso de Warfarina, lo que se relacionó con la frecuencia de complicaciones hemorrágicas (44%) y tromboembólicas (24%) en cada grupo respectivamente y se vio que la escala predictiva diseñada mostró un alto nivel de precisión, porque se logró pronosticar con exactitud el riesgo de sangrado por el uso de warfarina sódica. <sup>(11)</sup>
- **Alvaro Vallejos Narvaez *et al*** (2020) realizaron un estudio descriptivo de corte transversal cuya población fueron los 138 pacientes hospitalizados que recibieron anticoagulación en un Hospital de cuarto nivel en Bogotá en el periodo de Setiembre y Octubre de 2015; de los cuales 51% eran hombres y 49% mujeres cuyas las patologías más frecuentes estaban relacionadas al ámbito

cardiovascular. Dentro de este estudio se determinó que existieron 3 fármacos más usados como fueron la Enoxaparina, Heparina sódica y Warfarina, siendo esta última prescrita solo a 14 pacientes donde el 71.4% recibieron solo una dosis de 5 mg y en 28.6% se administró 2.5 mg cada 24 horas. De estos 14 pacientes el 71,4% tuvieron entre 1 a 3 controles de INR y solamente el 7,1% tuvo 3 controles. El rango de valores del INR estuvo entre 1,08 y 3,28; y solamente en 7 ocasiones tuvo un valor mayor a 2,0 (punto de corte de efectividad anticoagulante), para lo cual se detectaron 37 interacciones farmacológicas que equivalen al 33% del total reportadas así mismo hubo una reacción adversa hemorrágica digestiva para Warfarina donde el paciente presentó hemoptisis. <sup>(12)</sup>

- **Kampouraki Emmanoeula *et al.*** (2020) elaboraron un algoritmo predictivo para predecir la disminución del INR después del cese de la administración de warfarina en pacientes sometidos a procedimientos invasivos posterior a 5 días de la suspensión del tratamiento comparando los resultados en el primer y quinto día, donde evaluaron 117 pacientes de los cuales vieron una fuerte correlación entre la administración del medicamento con los valores de INR teniendo un  $r=0.949$ ,  $p<0.001$ . <sup>(13)</sup>
- **Caroline U. Nilsson, Karin Strandberg y Peter Reinstrup** (2018) cuyo objetivo fue evaluar la anticoagulación de warfarina en tres ensayos hemostáticos viscoelásticos diferentes y comparar estos hallazgos con el tiempo de Protrombina (TP), los análisis del factor de coagulación y un ensayo de generación de trombina en un

población de 80 pacientes (20 mujeres y 60 hombres) con una mediana de edad de 46 años de los cuales 52 pacientes tuvieron un INR entre 2.0 – 3.0, 17 pacientes INR > 3.0 y 5 pacientes un INR  $\leq$  1.2. Se observó también que dentro de los pacientes con INR > 1.2 el 88% también presentaba alteraciones en el TTPa dando como resultado por encima del valor referencial que se evidenciaron bajo los tres sistemas utilizados para la evaluación del estudio que fueron ROTEM EXTEM, FIBTEM CT y REOROX FIBSCREEN. <sup>(14)</sup>

- **Elisa Isalgúe Rodríguez *et al.*** (2019) el objetivo de su investigación fue el de caracterizar a los pacientes durante el ingreso a la unidad intensiva del Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, dicho estudio se basó en un estudio analítico, retrospectivo y longitudinal donde se estudiaron a 54 pacientes para lo cual se agruparon en un grupo control (n=16) y el grupo de estudio (n=38), donde los factores más relacionados con el resultado adecuado a la anticoagulación con warfarina sódica fueron la supervisión médica (OR=0,09 IC 95,0 % 0,5-8,1 p=0,0000), no uso de fármacos que interfieren con acción de la warfarina (OR=0,08 IC 95,0 % 0,01-0,2 p=0,0000), el cumplimiento del tratamiento (OR=0,10 IC 95,0 % 0,01-0,3 p=0,0000), uso de fármacos que interfieren con la acción de la warfarina (OR=5,1 IC 95,0 % 1,4-19,1 p=0,012). En conclusión, el estudio reflejó que la warfarina sódica reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas y la mortalidad en un 67 % y 26 % respectivamente, pero la eficacia y seguridad depende del control del nivel de anticoagulación, lo que obliga a mantener una continua vigilancia clínica con el intento de

mantener el INR en rango terapéutico entre 2,0 y 3,0 para la mayor parte de las indicaciones. <sup>(15)</sup>

- **David Rodriguez *et al.*** (2020) investigaron la eficacia en el control anticoagulante de origen bioequivalente y no bioequivalente del acenocumarol frente a la presentación bioequivalente de la warfarina, donde se analizaron 69 333 pacientes donde se separaron por grupos según fármaco indicado. En los resultados se vieron que los fármacos no bioequivalentes tuvieron un rango mayor que el fármaco de referencia (OR 1.561 y 2.037) en donde concluyeron que diversas presentaciones de un fármaco antagonista de vitamina K puede influir en el control anticoagulante. <sup>(16)</sup>
- **BJÖRN DAHLBÄCK *et al.*** (2019) tuvieron como objetivo el utilizar la actividad sinérgica del cofactor TFPI-alfa entre la proteína S y el FV para desarrollar un test funcional para la determinación de Proteína S, analizaron 35 muestras de plasma citratado de diferentes pacientes con deficiencia de Proteína S de los cuales 16 eran mujeres y 19 hombres con una media de edad de 49 años; a modo de comparación, también se dispuso de cuatro pacientes sin deficiencia de proteína S tratados con Warfarina pero con otras deficiencias hereditarias de proteínas anticoagulantes; tres deficiencias de proteína C y una deficiencia de antitrombina. La correlación entre los ensayos fue calculada con la correlación lineal de Pearson. Se utilizó la prueba *Whitney U-test* para determinar la diferencia estadística entre pacientes y controles para ver la actividad del plasma en ausencia de la proteína S. Del total de pacientes con deficiencia de proteína “S” 4 fueron tratados

con Warfarina, mientras que el grupo que no presentaba alteraciones de esta proteína, pero si tenían otras alteraciones en la coagulación los resultados del dosaje de la proteína S eran inconclusos al hacer la comparación de ambos grupos; sin embargo, sugirieron que la prueba funcional de TFPI *alfa* es capaz de detectar deficiencia de proteína S también en casos tratados con Warfarina. <sup>(17)</sup>

- **Cristiane Felix Ximenes Pessotti et al.** (2014) en su estudio trataron de comparar la eficacia de la aspirina y la warfarina para la profilaxis de la trombosis en pacientes sometidos a anastomosis cavopulmonaria total y así evaluar si los factores de coagulación (VII, VIII y proteína C), los datos clínicos, la fenestración o los factores hemodinámicos, interfieren con la trombosis postoperatoria. Tuvieron como resultado dos muertes en el grupo I (Warfarina); el 33,3% de los pacientes tenía trombo (46,7% en el Grupo II, aquellos sometidos a Aspirina). La aparición previa del trombo y bajos niveles de proteína C de coagulación fueron los únicos factores que influyeron en el tiempo libre de trombo ( $P=0,035$  y  $0,047$ ), al final no se pudo concluir cual fármaco afectaba más a la aparición del trombo debido a la pequeña muestra utilizada en el estudio. <sup>(18)</sup>
- **Cristina Duboscq y Lucía Kordich** (2008) investigaron acerca del dosaje de Proteína S mediante la comparación de dos métodos: un método coagulable y otro inmunoturbidimétrico para investigar acerca de las variables preanalíticas sobre los niveles de PS. Se obtuvieron los siguientes resultados. Según el método coagulable presento un CV

intra-ensayo del 4% y CV interensayo del 3,4%; mientras que el Método inmunturbidimétrico obtuvo un CV intraensayo 3,7% y un CV interensayo de 4,5%, por lo que se evidencio que existe buena correlación ( $R^2=0,94$ ) entre ambos métodos, cuando la calibración por el método coagulable se realiza en la misma corrida analítica que las muestras. <sup>(9)</sup>

- **Samip R Master, MD *et al.*** (2019) cuyo objetivo de estudio fue determinar el nivel de proteína S de un total de 875 historias clínicas de pacientes donde se encontró que 172 tenían al menos una incidencia de deficiencia de proteína S (medición funcional de proteína S de <60) así como datos sobre el sexo, la raza, la edad, antecedentes trombóticos, nivel de proteína C, uso de anticoagulantes que incluyen warfarina y enoxaparina, embarazo, uso de anticonceptivos orales, perfil genético del factor V y mutación del gen de la protrombina, y anemia de células falciformes. Tuvieron como resultado que el nivel de proteína S de 38 o menos tienen un 55,2% más de prevalencia de antecedentes de coagulación en comparación con los pacientes con niveles de proteína S entre 39 y 59 (OR = 3,65; IC del 95%: 1,175-11,330). El umbral para el subgrupo de proteína S más bajo se estableció en un máximo de 38 después de determinar el límite que proporcionó el contraste más significativo en la prevalencia del historial de coagulación (Chi-cuadrado = 5.33, P = 0.021). Tanto el análisis CART como la curva ROC sugirieron un umbral inferior similar de 39. Los pacientes con un nivel de proteína S de 34 o menos

tienen una prevalencia un 129% mayor de coágulos presentes en comparación con los pacientes con niveles de proteína S entre 35 y 59 (OR = 3,58, IC del 95%: 1,165-11,03). En este caso, el umbral para la proteína S "muy baja" se estableció en un máximo de 34 después de determinar el límite que proporcionó el contraste más significativo en la prevalencia reciente de coágulos (Chi-cuadrado = 5.042, P = .025). El análisis CART y la curva ROC para un coágulo reciente sugieren un umbral similar de 34,5. <sup>(19)</sup>

### 2.1.2 Nacionales

- **Br. Jhanira Lucero Cortez Damian** (2016) en su tesis el cual tuvo como objetivo realizar el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con tratamiento anticoagulante del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” en el periodo de Setiembre a Noviembre del 2016, en sus resultados demostraron que de los 109 pacientes intervenidos en el estudio el 86% de ellos tenían problemas relacionados a los medicamentos (PRM), de los cuales el 39% potenciales y 61% reales. Por otro lado lograron identificar que de los 109 pacientes el 74% usaban Warfarina y solo el 26% usaba rivaroxabán. Demostrando que el seguimiento farmacoterapéutico aplicado a pacientes que usan anticoagulantes orales ha sido diseñado y desarrollado con éxito en las consultas diarias en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. <sup>(20)</sup>
- **María T. Gamero, Marilhia Cornejo, Roy Dueñas, Frine Samalvides.** (2017) en su investigación donde buscaron determinar la calidad del control de la anticoagulación oral y los posibles factores asociados al tiempo de rango terapéutico, el cual fue un estudio

retrospectivo con grupo de control y exploración de posibles variables realizados a pacientes mayores de 65 años con fibrilación no valvular e indicación de anticoagulación del Hospital Cayetano Heredia entre el 2011-2013; obtuvieron como resultado que un gran porcentaje de pacientes con indicación de ACO y con bajo riesgo de sangrado no inició terapia anticoagulante y el 50% de quienes la iniciaron, tuvo un control subóptimo.<sup>(5)</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Variable desenlace**

#### **TIEMPO DE PROTROMBINA /INR**

La coagulación es el resultado de la interacción entre las proteínas sanguíneas, células circulantes, células vasculares y las proteínas de la pared de los vasos. Esto hace que sea compleja su evaluación en el laboratorio por lo que sólo se limita a medir las proteínas de la coagulación y células circulantes más no los elementos vasculares. Dentro de estas pruebas generalmente utilizadas tenemos al tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Aquellos factores relacionados a la vía intrínseca de la coagulación son evaluados por el TTPa mientras que la vía extrínseca es evaluada por el TP. El tiempo de protrombina desencadena la coagulación cuando tiene la presencia de factor tisular o tromboplastina y calcio cuyo resultado normal varía de 10 a 14 segundos con >60% de actividad. Debido a la variabilidad de tromboplastinas en el medio comercial se tiene como método estandarizado al INR (razón internacional

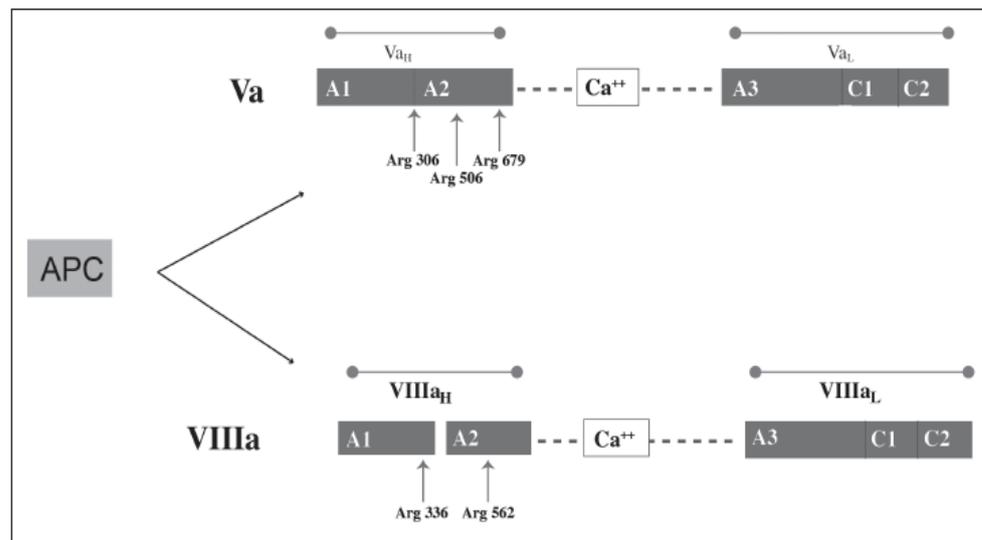
normalizada). La importancia de este parámetro radica en su utilidad para evaluar la efectividad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, pero tiene poca utilidad en otros estados de coagulopatía como en la insuficiencia hepática. <sup>(20)</sup>

## **PROTEÍNA S**

Es la única proteína dependiente de vitamina K que no es una enzima, sino que es un cofactor de la proteína C activada, la cual es sintetizada en el hígado y presenta una vida media de 60 horas. Es una proteína de cadena única en la que se distinguen 4 dominios: un dominio 12 residuos de ácido carboxiglutámico, una región sensible a la trombina, cuatro dominios tipo factor de crecimiento epidérmico y una región carboxilterminal distinta a otros factores vitamina K dependiente. Dicha proteína participa en la interacción proteína de unión de C4b, así como favorece la interacción de la proteína C con los cofactores porque produce un acercamiento de la APC a los fosfolípidos de las membranas y de esa manera acerca a la APC a los sitios de clivaje ubicados en los cofactores. La circulación en el plasma la proteína S es de dos formas: un 40% en forma libre la cual es la forma funcional y un 60% unida a la C4bBP.

**TROMBOMODULINA (TM).** Es una glicoproteína transmembrana que une específicamente a la trombina y actúa como colaborador para la activación de la proteína C por trombina. Para que la proteína C cumpla su función anticoagulante debe ser activada sobre la superficie de las células endoteliales, donde se

forma un complejo reversible de alta afinidad entre la trombina y la trombomodulina. Este complejo activa catalíticamente a la proteína C, la cual se disocia rápidamente de este complejo. (Fig. 3)



**Fig 3. Acción del Sistema de Proteína C**

**Fuente: Inhibidores Fisiológicos. Forasteiro R. Artículo de revisión <sup>(22)</sup>**

La proteína C se activa a APC por acción de la trombina que está unida a la trombomodulina de la superficie endotelial. La APC en presencia de proteína S y factor V inactiva a los cofactores Va y VIIIa. La inactivación se produce por el clivaje de la APS en 2 sitios del factor VIIIa (argininas 336 y 562) y en 3 sitios del factor Va (argininas en posiciones 306, 506 y 679) <sup>(21)</sup>

## 2.2.2 Variable exposición

### Anticoagulantes orales

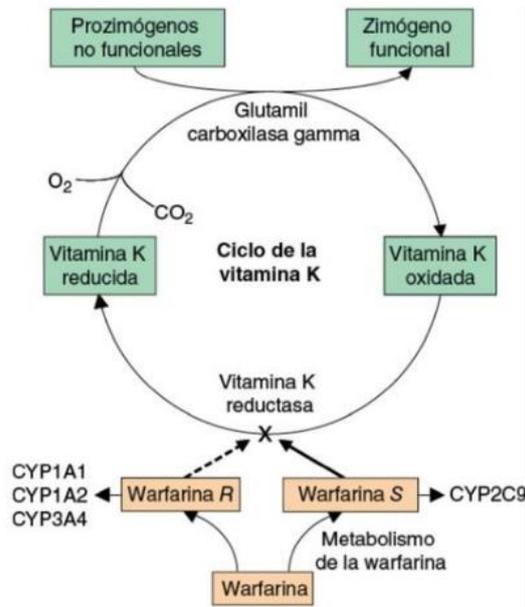
Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Se dividen en:

- Anticoagulantes de acción directa, definidos como aquellos que son capaces de inhibir la cascada de la coagulación por si solos. Dentro de estos tenemos a los inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).
- Anticoagulantes de acción indirecta, son aquellos que necesitan interacción con otras proteínas o actúan sobre otras vías metabólicas alterando el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, danaparóide sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del dicumarol). <sup>(22)</sup>

### Warfarina

La warfarina es un derivado de la Hidroxicumarina la cual está conformada por 2 isómeros ópticos conocidos como R y S, cuya forma S es 5 veces más potente que el otro y es metabolizado en el hígado a través de la citocromo P450. Presenta una vida media de 36 a 42 horas cuyo pico de acción máxima es a los 90 minutos, es capaz de circular en el plasma unida a la albúmina y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Su acción se a través del bloqueo de las enzimas Vitamina K Reductasa y Vitamina K

Epoxido Reductasa (VKOR) las cuales participan en el proceso de del ciclo de la Vitamina K, ya que es necesario para lograr la  $\gamma$  – carboxilación de los residuos de glutamato de las porciones N – terminales de los factores de la coagulación II (Protrombina), VII, IX y X; es en la presente transformación estructural que dichos factores se unen con el Calcio para luego adherirse a la superficies celulares durante la activación de los eventos procoagulantes.(Fig. 2). El efecto antitrombótico de la warfarina se explica principalmente por la reducción de la actividad de los factores II y X, 15, 17, resultado que se evidencia a través del Tiempo de Protrombina (TP) que evalúa la vía extrínseca de la coagulación (factores II, VII, X), sin embargo, dada la gran variabilidad entre cada laboratorio se decidió usar un método que permitiera estandarizar la medición en forma más precisa, por eso la OMS instituyó al INR como un instrumento para evaluar la actividad anticoagulante, este valor se calcula con base en el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI).<sup>(23)</sup>



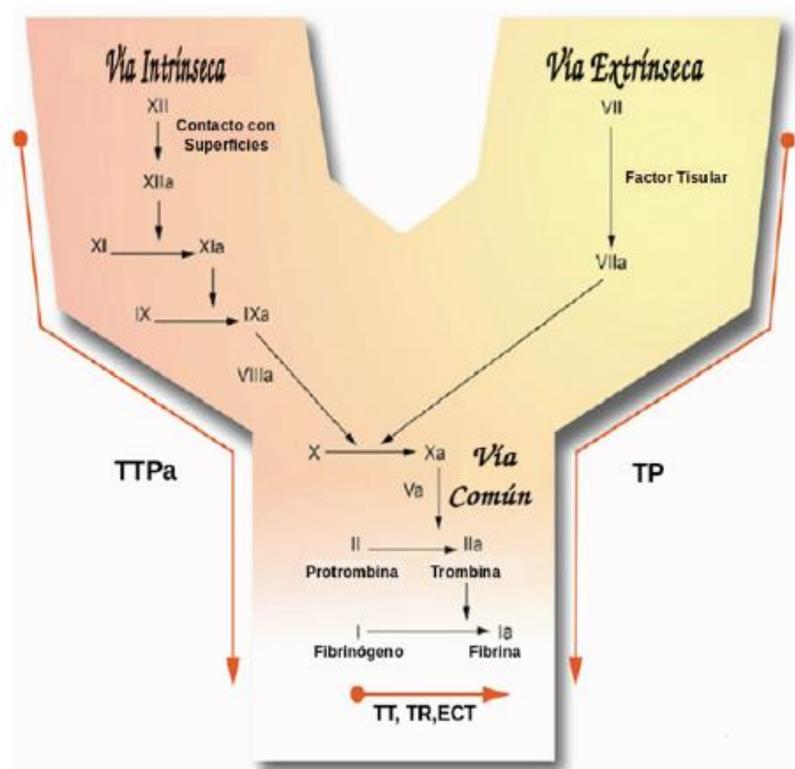
**Fig. 2. Mecanismo de Acción de la Warfarina**

**Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna 19ª edición.  
Capítulo 143: Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y  
fibrinolíticos. (24)**

### 2.2.3 Relación entre exposición y desenlace

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Teóricamente dicho proceso se ha dividido en hemostasia primaria en la cual participan los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para formar el tapón hemostático plaquetar inicial, y la hemostasia secundaria conocida como la fase de coagulación (fig.1). Cuando existe una deficiencia del sistema hemostático conlleva a una hemorrágica, dentro de esta la más conocida es la hemofilia, mientras que el lado contrario donde hay una activación excesiva puede resultar en una trombosis que puede llevar a un oclusión de la luz del vaso, ejemplo más común tenemos a la trombosis. Según el modelo clásico, existen dos vías de

activación, la intrínseca y la extrínseca, iniciadas por el factor XII y el complejo factor tisular (FT)/factor VII respectivamente, que convergen en una vía común a nivel del factor X activo (Xa). El complejo protrombinasa, compuesto por el factor Xa, Ca<sup>++</sup> y factor Va, a nivel de superficies fosfolípicas favorecería la generación de trombina y la formación de fibrina. (25)



**Fig. 1.** Cascada de la coagulación. Consiste en la confluencia de la vía extrínseca e intrínseca en una vía común. El TP se usa como ensayo para evaluar la actividad de la vía extrínseca, el TTPa para la vía intrínseca y para la vía común se emplean el TT, TR y ECT. Los factores de la coagulación aparecen representados por números romanos, para indicar su forma activa se les adiciona el sufijo "a". TP, Tiempo de Protrombina; TTPa, Tiempo de Tromboplastina Parcial activada; TT, Tiempo de Trombina; TR, Tiempo de Reptilasa; ECT, Tiempo de Coagulación por Ecarina.

**Fuente: Generalidades del Sistema de coagulación y pruebas para su estudio. Belsy Guerrero y Mercedes López. Invest Clin 56(4): 432 - 454, 2015 (26)**

Dentro de los anticoagulantes orales cumarínicos más usados tenemos a la Warfarina (T<sub>1/2</sub> de 35 a 45 horas). Estos fármacos interfieren en la reducción de la vitamina K de su forma activa. Se sabe que dicha vitamina es cofactor en la  $\gamma$ -carboxilación post-ribosomal de ácidos glutámicos en los FII, FVII, FIX y FX. El defecto de carboxilación bloquea la unión de estos factores a fosfolípidos aniónicos en membranas celulares (especialmente plaquetas) y el ensamblaje de complejos macromoleculares necesarios para la secuencia enzimática de la coagulación.

Una de sus principales desventajas es presentar interacciones con otros fármacos y alimentos que puedan modificar su metabolismo generando variabilidad en un mismo paciente e inestabilidad dosis-respuesta. Por ello, debe controlarse periódicamente y ajustar el INR en rango terapéutico. <sup>(27)</sup>

Al presentar deficiencias congénitas de proteínas C y S estas se asocian a riesgo trombótico, las cuales se pueden presentar de forma adquirida, como es en el caso de hepatopatías o tratamientos con anticoagulantes orales tipo warfarina (defecto de síntesis), o por consumo en diversas situaciones clínicas como sepsis, coagulación intravascular diseminada, etc. La proteína S además disminuye en mujeres bajo tratamientos de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales y, fisiológicamente, durante el embarazo. <sup>(21)</sup>

## **2.3 Formulación de hipótesis**

### **2.3.1 Hipótesis general**

Hipótesis alterna o de investigación (Ha): Existe una relación entre la dosis de Warfarina con los parámetros de TP/INR y las concentraciones de proteína S que presentan los pacientes anticoagulados atendidos entre el periodo 2023 - 2024 del Hospital III Yanahuara – EsSalud. Arequipa

Hipótesis nula (Ho): No existe una relación entre la dosis de Warfarina con los parámetros de TP/INR y las concentraciones de proteína S que presentan los pacientes anticoagulados atendidos entre el periodo 2023 - 2024 del Hospital III Yanahuara – EsSalud. Arequipa

### **2.3.2 Hipótesis específicas**

1. Los valores de INR de los pacientes anticoagulados atendidos en el Hospital III Yanahuara EsSalud Arequipa serán diferentes de acuerdo con la concentración en el uso de la Warfarina.
2. Las concentraciones de Proteína S se verán afectadas por las concentraciones de Warfarina en pacientes anticoagulados atendidos en el Hospital III Yanahuara EsSalud Arequipa.
3. La variación en la dosificación de Warfarina influenciará en las concentraciones de Proteína S e INR atendidos en el Hospital III Yanahuara EsSalud Arequipa.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **3.1 Método de la investigación**

La presente investigación tiene como fin un método Hipotético deductivo el cual consiste en la generación de hipótesis a partir de dos premisas, una universal (leyes y teorías científicas, denominada: enunciado nomológico) y otra empírica (denominada enunciado entimemático, que sería el hecho observable que genera el problema y motiva la indagación), para llevarla a la contrastación empírica (Popper, 2008) <sup>(28)</sup>.

Para el presente proyecto se realizarán las coordinaciones respectivas con los servicios involucrados.

### **3.2 Enfoque de la investigación:**

El presente trabajo de investigación tiene un enfoque cuantitativo en relación a la dosis de Warfarina y los valores de INR y Proteína S en los pacientes anticoagulados del Servicio de Cardiología atendidos en el Hospital III Yanahuara – Arequipa EsSalud durante el periodo 2023 - 2024, porque trata con fenómenos que se pueden medir a través de la utilización de técnicas estadísticas para el análisis de los datos recogidos, su propósito más importante radica en la descripción, explicación, predicción y control objetivo de sus causas y la predicción de su ocurrencia a partir del desvelamiento de las mismas, fundamentando sus conclusiones sobre el uso riguroso de la métrica o cuantificación, tanto de la recolección de sus resultados como de su

procesamiento, análisis e interpretación, a través del método hipotético-deductivo. <sup>(28)</sup>

### **3.3 Tipo de investigación:**

La investigación ha aplicar en este proyecto es de Tipo Aplicada ya que se requiere un marco teórico a partir del cual se basará para generar una solución al problema específico, Observacional debido a que describirán los procesos de salud enfermedad, incluyendo la distribución y frecuencia de las enfermedades, así como los factores de riesgo que afectan en el desarrollo de ciertos padecimientos, Analítico ya que tienen por objetivo explorar asociaciones causales entre la exposición y el desenlace. <sup>(29)</sup>

### **3.4 Diseño de la investigación:**

El presente trabajo de investigación presenta un diseño de Corte Transversal; donde su característica fundamental es que todas las mediciones se hacen en una sola ocasión, por lo que no existen períodos de seguimiento. En otras palabras, con este diseño, se efectúa el estudio en un momento determinado de la evolución de la enfermedad o evento de interés <sup>(30)</sup>, el cual será desarrollado en el periodo de Octubre 2023 – Marzo 2024 realizado en los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – Red Asistencial de Arequipa.

### **3.5 Población, muestra y muestreo**

#### **3.5.1 Población**

En el presente trabajo de investigación se tomará en cuenta a los pacientes anticoagulados del Servicio de Cardiología, la cual presenta un tamaño promedio de 1357 pacientes por año atendidos en el Hospital III-Yanahuara EsSalud ubicado en el distrito de Yanahuara de la Provincia de

Arequipa, Departamento de Arequipa. Este proyecto será llevado a cabo en el Hospital III Yanahuara perteneciente a la Red Asistencial de EsSalud – Arequipa, ubicado en el cruce de la Av. Emmel y la Av. Zamacola del distrito de Yanahuara en el servicio de Cardiología de la presente institución entre el periodo de 2023 - 2024.

### 3.5.2 Muestra

Utilizando el programa EPIDAT versión 4.2 se obtuvo el cálculo de muestra como se observa a continuación en el siguiente gráfico, para lo cual se trabajará con un poder del 90%, a este valor se tomará un 20% más por motivos de tener una muestra representativa al poder seleccionado.

#### [1] Tamaños de muestra. Comparación de medias independientes:

##### Datos:

Varianzas:	Distintas
Diferencia de medias a detectar:	2,500
Desviación estándar esperada:	
Población 1:	0,400
Población 2:	2,700
Razón entre tamaños muestrales:	0,35
Nivel de confianza:	95,0%

##### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	32	12	44
81,0	33	12	45
82,0	34	12	46
83,0	34	12	46
84,0	35	13	48
85,0	36	13	49
86,0	37	13	50
87,0	38	14	52
88,0	39	14	53
89,0	40	15	55
90,0	41	15	56

### **3.5.3 Muestreo**

En el presente proyecto el tipo de muestreo a realizar será no probabilístico por conveniencia, además, los participantes serán enrolados de acuerdo con los criterios de elegibilidad siguientes:

#### **Criterios de inclusión**

1. El paciente debe ser atendido anticoagulado y pertenecer al Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – Red Asistencial EsSalud Arequipa.
2. Estar dentro del periodo de estudio que será realizado entre Octubre 2023 - Marzo 2024.
3. Tener por lo menos 6 meses de tratamiento solo con Warfarina previo al estudio, sin interrupción del medicamento.
4. Dar su consentimiento para ser sometido al estudio de investigación.

#### **Criterios de exclusión**

1. Paciente que haya sido sometido a cirugía recientemente.
2. Todo paciente que recién haya comenzado su tratamiento con Warfarina menor a 6 meses.
3. Todo paciente con diagnóstico oncológico.

### **3.6 Variables y operacionalización**

#### **3.6.1 Definición conceptual de variables**

**Variable principal / desenlace:** Valor de INR

**Definición conceptual:** Proporción del tiempo de protrombina del paciente con respecto a un control normal, elevado a la potencia del valor ISI específico para el método y equipo empleado <sup>(31)</sup>

**Variable principal / desenlace:** Concentración de Proteína S

**Definición conceptual:** Glicoproteína dependiente de vitamina K que se sintetiza como precursor inactivo en el hígado, en células endoteliales, megacariocitos y células de Leyding testiculares, y su vida media es de 55 horas. Actúa como cofactor de la PC activada con la que forma un complejo estequiométrico 1:1, potenciando la función anticoagulante de la PC por incrementar su afinidad por los fosfolípidos de la membrana. <sup>(32)</sup>

**Variable exposición:** Dosis de Warfarina

**Definición conceptual:** Anticoagulante oral que se usa para prevenir la formación de trombos, es un derivado sintético de la cumarina con propiedades anticoagulantes que interfiere en la síntesis hepática de la vitamina K viéndose afectada la síntesis completa de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. La warfarina produce su efecto anticoagulante por la inhibición de la epóxido reductasa de la vitamina K, la enzima que cataliza el paso de la vitamina K oxidada a su forma reducida. <sup>(33)</sup>

### 3.6.2 Operacionalización de variables

<b>Variable dependiente (outcome o desenlace)</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (Niveles o rangos)</b>
Valor de INR	Valor obtenido de la muestra del paciente con relación al ISI.	Número	Numérica y continua	INR < 2 2 < INR < 3 INR > 3
Concentración de Proteína S	Valor obtenido en laboratorio bajo una técnica específica.	Porcentaje	Numérica y discreta	VR: > 60%
<b>Variable independiente (exposición)</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (Niveles o rangos)</b>
Dosis de Warfarina	Concentración del fármaco utilizado al momento del tratamiento.	mg	Categórica y politómica	Dosis inicial Dosis terapéutica
<b>Variable independiente secundaria (Covariable)</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (Niveles o rangos)</b>
Edad	Diferencia del año de nacimiento y el año de desarrollo del proyecto,	Años	Numérica y discreta	

	validado mediante documento de identidad.			
Sexo	Identificación mediante documento de identidad del género al cual pertenece.	- Femenino - Masculino	Dicotómica y nominal	
Hepatopatía	Afección a nivel del hígado evidenciado por la clínica o alguna prueba de laboratorio.	- Presencia - Ausencia	Dicotómica y nominal	
COVID – 19	Infección por presencia del virus COVID – 19.	- Presencia - Ausencia	Dicotómica y nominal	
Antiinflamatorios	Fármaco usado en algún proceso de inflamación.	- Presencia - Ausencia	Dicotómica y nominal	

### **3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

#### **3.7.1 Técnicas**

En el presente trabajo de investigación se aplicará mediante una encuesta basada en una ficha de recolección de datos, las cuales serán llenadas por el investigador previo a la autorización del Consentimiento Informado. (ver Anexo 1 y 2)

Posteriormente a eso se realizará la toma de muestra correspondiente para el análisis de laboratorio de las variables involucradas.

En una primera etapa se dará información a la población de estudio y los que deseen participar deberán firmar un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio; se utilizará una ficha de sociodemográfica detallando los siguientes datos: sexo, edad, tiempo de tratamiento con Warfarina, Diagnostico que motiva su tratamiento con Warfarina y presencia de alguna comorbilidad presente. Seguido de la toma de muestra para la determinación de valores como INR, Proteína C y S, los cuales serán llenados cuando se obtenga el resultado de cada paciente en la ficha correspondiente.

En una segunda etapa se realizará la evaluación de los datos viendo la relación entre cada una de las variables involucradas. Dichos resultados se procesarán mediante el paquete estadístico STATA y el aplicativo EXCEL para la tabulación de los datos; a su vez se aplicará el estadístico de correlación de Pearson o Spearman para medir el grado de asociación entre las variables a evaluar, según sea el caso de distribución de los datos.

### 3.7.2 Descripción de instrumentos

Se empleará una ficha de recolección de datos en la cual estarán presentes tanto la variable exposición como la desenlace, así como las covariables que puedan llevar a sesgo durante la recolección de los mismo y posterior evaluación estadística, para así tener un valor mas cercano a la realidad de la población a evaluar.

Cabe mencionar también que se utilizaran pruebas de laboratorio utilizadas en los laboratorios para la determinación de las concentraciones de las variables a analizar como son el INR y la proteína S, todas las pruebas tendrá como respaldo el control de calidad sujeto a dicho proceso.

Tanto para las determinaciones del INR y proteína S se utilizará una muestra citratada manteniendo las partes de dilución (1:9) especificadas en la guía CLSI H57-A.

Para la determinación del INR se empleará un método foto-óptico desarrollado en el equipo Sysmex c660 en donde se utilizará el reactivo Thromborel ® S, en el cual se calcula el INR de manera automática por el equipo bajo la siguiente formula:  $INR = PR^{ISI}$

$$PR = \frac{\text{Tiempo de reacción de la muestra (s)}}{\text{Tiempo de reacción del plasma normal (s)}}$$

En la determinación de la proteína S se empleará un método foto-óptico desarrollado en el Equipo Sysmex CA 1500 en donde se utilizará el reactivo Protein S Ac y su unidad de reporte es en porcentaje en relación a una curva de calibración.

Ambas pruebas cuentan con control de calidad interno (Normal y patológico) al momento de la corrida analítica.

### **3.7.3 Validación**

Se utilizarán métodos de laboratorio con una sensibilidad y especificidad aceptable para dar validez al resultado obtenido dichas técnicas se basan en la medición óptica por parte del TP/INR el cual presenta un CV de 0.7 a 1.2% teniendo un coeficiente de correlación de 0.979 comparado con la British Comparative Tromboplastin; en el caso de la proteína S presenta un CV entre 3.6 a 5.1% teniendo un coeficiente de correlación de 0.92.

Finalmente, cabe mencionar el instrumento de recolección de datos será validado mediante juicio de expertos para obtener en los resultados la validez y fiabilidad necesaria para la investigación. <sup>(34)</sup>

### **3.7.4 Confiabilidad**

Todas las metodologías utilizadas cuentan con un control de calidad interno diario desarrollado por el propio laboratorio para la validez de sus datos.

El uso de pruebas de laboratorio de rutina como es el TP/INR en la evaluación de todo paciente anticoagulado hasta el momento es la única prueba al alcance de la monitorización de dicho fármaco que es la Warfarina pero si a este proceso se le suma otra prueba aumentando la robustez de la evaluación, el seguimiento en el tratamiento de este fármaco se evaluara por varias aristas brindando datos importantes al clínico en su vigilancia a estos tipos de pacientes.

### **3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos**

El procesamiento inicial de los datos se realizará mediante medidas de tendencia central y dispersión, como son la media y mediana, se emplearán gráficos para presentar la data tanto de las variables INR y proteína S, así como análisis de frecuencia de la demografía de la población a estudio.

Posteriormente se realizará el análisis bivariado con el uso del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución que presenten los datos a recolectar en donde se verá el valor de “p” para la aceptación o rechazo de la hipótesis a evaluar. ( $p < 0.05$ ). Finalmente, en el análisis multivariado se emplearán modelos de regresión lineal.

Toda esta evaluación se realizará mediante el programa STATA versión 16 para el análisis de datos.

### **3.9 Aspectos éticos**

El presente trabajo de investigación por ser de tipo prospectivo se van a generar datos a partir de la participación de la población de estudio, este debe tener como autorización la participación de dicho estudio mediante la firma del consentimiento informado en donde se indica los beneficios y/o riesgos de la investigación.

Así mismo este trabajo será revisado por el comité ética encargado de la universidad como de la institución en donde se realizará dicha investigación, obteniendo los permisos respectivos para la aplicación del proyecto.

La información brindada por el participante será resguardada bajo toda forma de confidencialidad, para así proteger los datos de los pacientes y de la propia investigación.

## CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 4.1. Cronograma de actividades

FASE	2023																2024								
	Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Solicitud de permisos a la institución	X																								
Evaluación por comité de investigación de la Universidad	X	X	X	X																					
Solicitud de permisos al Hospital III Yanahuara			X	X	X	X																			
Enrolamiento de pacientes a la investigación							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Análisis de las variables																	X	X	X						
Recolección de la data obtenida																					X	X			
Análisis Estadístico																						X			
Evaluación de resultados de la investigación																								X	

#### 4.2. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
<b>MATERIALES DE ESCRITORIO</b>			
Papel A-4	1 Millar	24.00	24.00
CD	2	1.50	3.00
Folders	6	1.50	9.00
Sobre Manila	4	1.00	4.00
Bolígrafos	12	2.00	12.00
Fotocopias	1 Millar	0.10	100.00
Tinta de impresora	3	50.00	150.00
Anillados	3	7.00	21.00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>323.00</b>
<b>SERVICIOS TERCEROS</b>			
Internet	Mensual	40.00	120.00
Asistente	Mensual	500.00	500.00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>620.00</b>
<b>TRANSPORTE</b>			
Local	200	1.00	200.00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>200.00</b>
<b>MATERIAL BÁSICO DE LABORATORIO</b>			
Agujas vacutainer x 100 unid	2	40.00	80.00
Tubos ependorf x 200 unid	1	200.00	200.00
Tubos de extracción con citrato 3.2% x 100	2	40.00	80.00
Cubetas de reacción para equipo de Hemostasia x 1000	1	200.00	200.00
Reactivo para determinación de TP	2	100	200.00
Reactivo para determinación de Proteína S	2	300	600.00
<b>SUBTOTAL</b>			<b>1360.00</b>
<b>TOTAL</b>			<b>2503.00</b>

## REFERENCIAS

1. Rodríguez David, Nieto Elena, Quiroga Teresa, Rojas Eric, Vera Francisco. Eficacia en el control de la anticoagulación de los diferentes Fármacos antagonistas de la Vitamina K disponibles en Chile. Rev. Med Chile 2020; 148: 1254-1260.
2. Donoso-Tobar Wendy Elizabeth, Estrada-Cherres Johanna Paulina, Farias-Paredes Pedro José Antonio. Programa educativo como promoción del uso de la warfarina sódica, en el Hospital Gustavo Domínguez Zambrano, Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador. Dom. Cien., ISSN: 2477-8818 Vol. 5, núm. 2, Especial diciembre 2019, pp. 644-660
3. Berkovits Alejandro, Mezzano Diego. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Rev Chil Cardiol 2017; 36: 254 – 263
4. Ceresetto José M. et al. Consenso Argentino en Gestión Efectiva de Clínicas de Anticoagulación para uso de antagonistas de la vitamina k. Medicina (Buenos Aires) 2020; vol. 80 (supl. iv): 1-26
5. Gamero María T., Cornejo Marilha, Dueñas Roy, Samalvides Frine. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. Rev Med Hered. 2017; 28:84-92
6. Dr. Abel Berrios Arando, Dr. Josep Nilss Mendoza López Videla, Dra. Gabriela Verónica Salazar Gonzales, Dr. Erish Shamir Menduina Pardo. Sobredosis de Warfarina: Reporte de un caso. Rev. Med La Paz. 2019; 25(2)
7. Elena Nieto et al. Calidad de las Tromboplastinas utilizadas en el

- Laboratorio Clínico y en los equipos POCT y su impacto en la dosificación de acenocumarol en pacientes con terapia anticoagulante oral. *Rev Chil Cardiol* 2015; 34: 134-139
8. Rodríguez Dávila Sinaí del Carmen, Guzmán Silahua Sandra, Barreno Rocha Sonia Guadalupe, Rubio Jurado Benjamín, Nava Zavala Arnulfo Hernán. Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2019; 66 (4): 227-233
  9. Duboscq Cristina, Kordich Lucía. Influencia de las variables preanalíticas en la determinación de proteína S. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (1): 89-93
  10. M. Carrasco Expósito. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. *Av Diabetol.* 2010;26:17-20
  11. Elías Sierra Reinaldo, Elias Armas Karla Sucet, Pérez Capdevila Javier. Predicción de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica. *Revista Cubana de Farmacia.* 2019;52(3): e275
  12. Kampouraki Emmanouela, Wynne Hilary, Avery Peter, Kamall Farhad. Validation of an algorithm to predict decline in INR following warfarin cessation in patients undergoing invasive procedures. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2020) 49:630–635. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-02017-2>
  13. Álvaro Vallejos Narváez, Alejandra Bello Benavides, María del Mar Domínguez Salgado, Marcia Patricia Cuervo Medina, David Eduardo Fajardo Granados, Clara Alejandra Quiroga Luque, Alejandro García, Carlos Zhong Lin, Kenndy Arévalo Pereira, Tatiana Buitrago González, María Fernanda Castro. Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas

- identificadas. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 49(1), 137-158, 2020
14. . Nilssona Caroline U, Strandbergb Karin and Reinstrupa Peter. Warfarin monitoring with viscoelastic haemostatic assays, thrombin generation, coagulation factors and correlations to Owren and Quick prothrombin time. CANDINAVIAN JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION 2018, VOL. 78, NO. 5, 358–364. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1474492>
  15. Isalgué Rodríguez Elisa, Céspedes Isalgué Eidalis. Factores relacionados con el efecto de fármacos antagonistas de la vitamina K. Cuba Julio-Agosto 2019. Revista Información Científica. Volumen 98 No. 4.
  16. RODRÍGUEZ DAVID, NIETO ELENA, QUIROGA TERESA, ROJAS ERIC, VERA FRANCISCO. Eficacia en el control de la anticoagulación de los diferentes fármacos antagonistas de la vitamina K disponibles en Chile. Rev Med Chile 2020; 148: 1254-1260
  17. BJÖRN DAHLBÄCK, LI JUN GUO, BENGT ZÖLLER and SINH TRAN. New functional test for the TFPIa cofactor activity of Protein S working in synergy with FV-Short. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2019, 17: 585–595. DOI: 10.1111/jth.14405
  18. Cristiane Felix Ximenes Pessotti, MD, PhD; Marcelo Biscegli Jatene, MD, PhD; Ieda Biscegli Jatene, MD, PhD; Patrícia Marques Oliveira, MD; Fabiana Moreira Passos Succi, MD; Valeria de Melo Moreira, MD; Rafael Willain Lopes, MD, PhD; Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra, MD, PhD. Comparative trial of the use of antiplatelet and oral anticoagulant in thrombosis prophylaxis in patients undergoing total cavopulmonary operation with extracardiac conduit: echocardiographic, tomographic,

- scintigraphic, clinical and laboratory analysis. Rev Bras Cir Cardiovasc 2014;29(4):595-605. DOI 10.5935/1678-9741.20140111
19. Samip R Master, MD , John Hedgepeth , McLarty Jerry , Richard Preston Mansour, MD. Niveles de proteína S y riesgo de tromboembolismo. Cuba 2019. [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.4899.4899](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4899.4899)
  20. Br. Jhanira Lucero Cortez Damian. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes que usan anticoagulantes atendidos en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” – 2016. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico
  21. López-Santiago N. Pruebas de coagulación. Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-245.
  22. Forastiero R. Inhibidores fisiológicos. HEMATOLOGÍA Volumen 21 N° Extrarordinario: 43-47 Fisiología de la hemostasia normal Agosto 2017.
  23. Carlos Trejo I. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuad. Cir. 2004; 18: 83-90
  24. Kasper Dennis et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19° edición. McGraw Hill. 2022
  25. PINEDA RUIZ JUAN CARLOS MD. SOBREANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA. Volumen 9 N° 2 - Diciembre de 2009. Arch. Med. (Manizales) 2009; 9(2): 174-182.
  26. Guerrero Belsy, Lopez Mercedes. Generalidades del Sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Invest Clin 56(4): 432 - 454, 2015
  27. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri. Artículo de Revisión: Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. REV MED UNIV NAVARRA /VOL 53, N° 1, 2009, 19-23.
  28. Berkovits Alejandro, Mezzano Diego. Nuevos anticoagulantes orales:

actualización. Rev Chil Cardiol 2017; 36: 254 – 263

29. Anselmo Sánchez Flores Fabio. Fundamentos Epistémicos de la Investigación Cualitativa y Cuantitativa: Consensos y Disensos. doi: <https://doi.org/10.19083/ridu.2019.644>
30. Sánchez-Lara Karla, Méndez-Sánchez Nahum. Breve revisión de los diseños de investigación observacionales. Revista de Investigación Médica Sur, México Vol. 15, núm. 3, Julio-Septiembre 2008
31. Elena Nieto et al. Calidad de las Tromboplastinas utilizadas en el Laboratorio Clínico y en los equipos POCT y su impacto en la dosificación de acenocumarol en pacientes con terapia anticoagulante oral. Rev Chil Cardiol 2015; 34: 134-139
32. Lic. Yaneth Zamora-González, Dra. Olga M. Agramonte-Llanes, Lic. Loreta Rodríguez-Pérez. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013;29 (1):40-47
33. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90376354>
34. Berk R. Importance of expert judgment in content-related validity evidence. Western journal of nursing research. 1990;12(5):659-71.

## ANEXOS

### ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Instituciones:** Universidad Norbert Wiener – EsSalud Red Asistencial Arequipa

**Investigador:** Lic. TM Christiam Efrain Albornos Andrade

**Título:** RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEÍNA S EN LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS DEL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024

---

#### **Propósito del Estudio**

Lo invitamos a participar en un estudio llamado: “Relación entre la dosis de Warfarina, INR y proteína S en los pacientes anticoagulados atendidos del Hospital III Yanahuara – EsSalud Arequipa. 2023 - 2024”. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Privada Norbert Wiener, Lic. TM Christiam Efrain Albornos Andrade. El propósito de este estudio es relacionar el efecto del tratamiento de warfarina sobre valores como son el INR y las concentraciones de proteína S en los pacientes anticoagulados del servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – Essalud. Su ejecución permitirá brindar una información en cuanto al manejo del paciente anticoagulado y su perspectiva relacionada a las concentraciones de los anticoagulantes naturales presentes en nuestro organismo, para de esta manera tener un mejor control en cuanto a la dosificación de la Warfarina en dichos pacientes.

#### **Procedimientos**

Si Usted decide participar en este estudio, se le realizará lo siguiente:

- Una entrevista personal manteniendo el grado de confidencialidad de este.
- Se le someterá a una extracción de muestra sanguíneo en tubo de Citrato de Sodio al 3.2% para la determinación del INR y Proteína S

- Se le entregará una vez finalizado el proceso de investigación los resultados correspondientes.

La entrevista/encuesta puede tomar unos 45 minutos. Los resultados de las determinaciones de INR y proteína S se le entregará a usted en forma individual o almacenarán respetando la confidencialidad y el anonimato.

### **Riesgos**

Su participación en el estudio no presenta algún riesgo para su persona.

### **Beneficios**

Usted se beneficiará con los resultados emitidos y así pueda tener un mejor panorama de evaluación por parte de su médico tratante, ya que uno de estos exámenes como es de la Proteína S no es tan común y de ayuda en cuanto a la sobre anticoagulación que reciba.

### **Costos e incentivos**

Usted no deberá pagar nada por la participación. Tampoco recibirá ningún incentivo económico ni medicamentos a cambio de su participación.

### **Confidencialidad**

Nosotros guardaremos la información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este estudio son publicados, no se mostrará ninguna información que permita su identificación. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio.

### **Derechos del paciente**

Si usted se siente incomodo durante la investigación, podrá retirarse de este en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin perjuicio alguno. Si usted tiene alguna inquietud o molestia, no dude en preguntar al personal del estudio. Puede comunicarse con el Sr. Christiam Efrain Albornos Andrade al numero 993312769 o a comité que validó el presente estudio, Dra Yenny M. Bellido Fuentes, presidenta del Comité de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, tel. +51 924569790. E-mail: [comité.etica@uwiener.edu.pe](mailto:comité.etica@uwiener.edu.pe)

## **CONSENTIMIENTO**

Acepto voluntariamente participar en este estudio. Comprendo qué cosas pueden pasar

En la presente investigación al ser un estudio prospectivo se generarán datos obtenidos a partir de las muestras de los participantes en donde se mantendrá la debida confidencialidad de los datos. También puedo decidir no participar, aunque yo haya aceptado y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento. Recibiré una copia firmada de este documento.

Participante

Nombres:

DNI:

Investigador

Nombres: Christiam Efrain

Albornos Andrade

DNI: 42013312

## ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEÍNA S EN

LOS PACIENTES ATENDIDOS DEL HOSPITAL III YANAHUARA –

EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024”

Fecha de Examen: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Código ID: \_\_\_\_\_

#### a) Datos Demográficos

1) Sexo: 0. Varón \_\_\_\_

1. Mujer \_\_\_\_

2) Edad: \_\_\_\_ años

F. Nacimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### b) Datos Clínicos

1) Tiempo de tratamiento con Warfarina: \_\_\_\_ meses/ años

2) ¿Ha sido sometido alguna operación, en los últimos 6 meses?

0. No \_\_\_\_ 1. Si \_\_\_\_

3) ¿Ha tenido COVID – 19? 0. No \_\_\_\_ 1. Si \_\_\_\_

¿Hace cuánto? \_\_\_\_ meses / años

4) Marque si toma alguno de los siguientes medicamentos, a parte de su tratamiento con warfarina:

\_\_\_\_ Naproxeno, Ibuprofeno

\_\_\_\_ Antibióticos

\_\_\_\_ Aspirina

5) ¿Ha tenido Hepatitis? 0. No \_\_\_\_ 1. Si \_\_\_\_

6) ¿Sufre de Alcoholismo? 0. No \_\_\_\_ 1. Si \_\_\_\_

7) ¿Ha tenido antecedentes de coágulos antes de comenzar su tratamiento de Warfarina? 0. No \_\_\_\_ 1. Si \_\_\_\_

#### c) Datos de laboratorio

8) Dosis de Warfarina: \_\_\_\_ mg

9) Tiempo de Protrombina: \_\_\_\_ seg INR: \_\_\_\_

10) Concentración de Proteína S: \_\_\_\_ %

### ANEXO 3: VALIDACION DE JUICIOS DE EXPERTOS

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, solicito su opinión sobre el instrumento de la investigación titulada: "RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEINA S EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ANTENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024", para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

Ítem N°	Criterio	SI	NO	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema			
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio			
3	El instrumento contiene a las variables de estudio			
4	La estructura del instrumento es adecuada			
5	El instrumento responde a la operacionalización de la variable			
6	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento			
7	Los ítems son claros en lenguaje entendible			
8	El número de ítems es adecuado para su aplicación			

**Observaciones (precisar si hay suficiencia):**

\_\_\_\_\_

**Opinión de aplicabilidad:**

Aplicable [  ]      Aplicable después de corregir [  ]      No aplicable [  ]

**Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg:** \_\_\_\_\_

**DNI:**

**Especialidad del validador:**

**Fecha:**

\_\_\_\_\_  
firma del Juez experto

### VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO: JUICIO DE EXPERTOS

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, solicito su opinión sobre el instrumento de la investigación titulada: "RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEINA S EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024", para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

Item N°	Criterio	SI	NO	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio	✓		
3	El instrumento contiene a las variables de estudio	✓		
4	La estructura del instrumento es adecuada	✓		
5	El instrumento responde a la operacionalización de la variable	✓		
6	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	✓		
7	Los ítems son claros en lenguaje entendible	✓		
8	El número de ítems es adecuado para su aplicación	✓		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

---

Opinión de aplicabilidad:

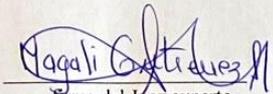
Aplicable  | Aplicable después de corregir  | No aplicable  |

Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg: Mg. Dennise Gutierrez Acuña

DNI: 29551555

Especialidad del validador: Mg. Salud Pública

Fecha: 18/09/23

  
Firma del Juez experto

### VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO: JUICIO DE EXPERTOS

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, solicito su opinión sobre el instrumento de la investigación titulada: "RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEINAS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024", para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

Ítem N°	Criterio	SI	NO	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio	✓		
3	El instrumento contiene a las variables de estudio	✓		
4	La estructura del instrumento es adecuada	✓		
5	El instrumento responde a la operacionalización de la variable	✓		
6	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	✓		
7	Los ítems son claros en lenguaje entendible	✓		
8	El número de ítems es adecuado para su aplicación	✓		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

---

Opinión de aplicabilidad:

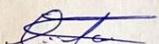
Aplicable []    Aplicable después de corregir []    No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg: Vilca Puma Pilar María

DNI: 72000921

Especialidad del validador: Mg. Salud Pública

Fecha: 17/09/23

  
.....  
Mg. T.M. Pilar M. Vilca Puma  
C.T.M.P. 12141  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

firma del Juez experto

### VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO: JUICIO DE EXPERTOS

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, solicito su opinión sobre el instrumento de la investigación titulada: "RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEINAS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024", para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

Ítem N°	Criterio	SI	NO	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio	✓		
3	El instrumento contiene a las variables de estudio	✓		
4	La estructura del instrumento es adecuada	✓		
5	El instrumento responde a la operacionalización de la variable	✓		
6	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	✓		
7	Los ítems son claros en lenguaje entendible	✓		
8	El número de ítems es adecuado para su aplicación	✓		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

---

Opinión de aplicabilidad:

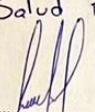
Aplicable     Aplicable después de corregir     No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg: Joel Marchena Oliva

DNI: 10266782

Especialidad del validador: Mg. Salud Pública

Fecha: 17/09/23

  
 Mg. TM Joel M. Marchena Oliva  
 CTMP 4076  
 Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica  
 EsSalud  
 firma del Juez experto

## ANEXO 4: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

### TÍTULO DEL PROYECTO: RELACION ENTRE LA DOSIS DE WARFARINA, INR Y PROTEÍNA S EN PACIENTES ANTICOAGULADOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA – EsSALUD AREQUIPA. 2023 - 2024

**AUTOR(A):** Lic. TM Albornos Andrade, Christiam Efrain

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	DIMENSIONES	METODOLOGÍA
<p><b>General:</b> ¿Cuál es la relación entre la dosis de Warfarina empleada, los valores de INR y la proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?</p>	<p><b>General:</b> Analizar la relación de la dosis de Warfarina, los valores de INR y las concentraciones de proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.</p>	<p><b>Variable exposición:</b>  Warfarina</p> <p><b>Variables desenlace:</b>  INR Proteína S</p> <p><b>Covariables:</b>  Edad  Sexo  Hepatopatía  Presencia de COVID - 19  Uso de antiinflamatorios</p>		<p><b>Enfoque de la investigación:</b> Cuantitativo</p> <p><b>Tipo de investigación:</b> Observacional</p> <p><b>Nivel de investigación:</b> Descriptivo</p> <p><b>Método de investigación:</b> Hipotético - Deductivo</p> <p><b>Diseño de investigación:</b> Corte Transversal</p> <p><b>Población:</b> Pacientes anticoagulados del Servicio de Cardiología atendidos en el Hospital III- Yanahuara EsSalud</p> <p><b>Muestra:</b> Obtenida mediante programa EPIDAT con 90% de poder (56 pacientes)</p> <p><b>Técnicas de procesamiento de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficha de recolección de datos</li> <li>• Determinación de INR</li> </ul>
<p><b>Específico:</b> 1. ¿Cuáles serán los valores de INR en los pacientes de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III</p>	<p><b>Específico:</b> 1. Delimitar los valores de INR de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de</p>			

<p>Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?</p> <p>2. ¿Cuál será la concentración de la proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?</p> <p>3. ¿Cuál es la dosis administrada de Warfarina de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024?</p>	<p>2023 - 2024.</p> <p>2. Precisar las concentraciones de Proteína S de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.</p> <p>3. Conocer las Dosis de Warfarina de los pacientes anticoagulados atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital III Yanahuara – EsSalud de la ciudad Arequipa en el periodo de 2023 - 2024.</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación de la Concentración de Proteína S</li> <li>• Análisis Estadístico mediante el programa STATA.</li> </ul>
---	---	--	--	---

## Reporte de similitud TURNTIN

### ● 19% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 19% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

#### FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Internet	2%
2	<b>sah.org.ar</b> Internet	1%
3	<b>uwiener on 2023-05-22</b> Submitted works	1%
4	<b>repositorio.unjfsc.edu.pe</b> Internet	1%
5	<b>es.slideshare.net</b> Internet	1%
6	<b>docplayer.es</b> Internet	<1%
7	<b>hdl.handle.net</b> Internet	<1%
8	<b>medigraphic.com</b> Internet	<1%