



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Trabajo Académico

Diseño de un factor de corrección para tiempo de protrombina y
tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados
atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autora: Alania Quenta, Yovana

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4506-8854>

Asesor: Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>

Lima – Perú

2024

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

Yo, Yovana Alania Quenta egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y de Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica/ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico Diseño de un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2 Asesorado por el docente: Jaime Alonso Rosales Rimache DNI 411117044 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332> tiene un índice de similitud de 18% (Dieciocho por ciento) con código oid: 14912:390762550 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.



.....
 Firma de autor 1
 Yovana Alania Quenta
 DNI: 47418860

.....
 Firma de autor 2
 Nombres y apellidos del Egresado
 DNI:



.....
 Firma
 Jaime Alonso Rosales Rimache
 DNI: 41111704

Lima, 15 de Agosto de 2024

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

Es obligatorio utilizar adecuadamente los filtros y exclusión del turnitin: excluir las citas, la bibliografía y las fuentes que tengan menos de 1% de palabras. EN caso se utilice cualquier otro ajuste o filtros, debe ser debidamente justificado en el siguiente recuadro.

En el reporte turnitin se ha excluido manualmente como se observa en la parte final del mismo lo que compone a la estructura del modelo de tesis de la universidad, como instrucciones o material de plantilla, redacción común o material citado, que no compromete la originalidad de la tesis.

INDICE

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	4
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	4
1.2 <i>Formulación del problema</i>	5
1.2.1 Problema general.....	5
1.2.2 Problemas específicos	5
1.3 <i>Objetivos de la investigación</i>	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos.....	6
1.4 <i>Justificación de la investigación</i>	6
1.4.1 Justificación teórica.....	6
1.4.2 Justificación metodológica.....	6
1.4.3 Justificación social	7
1.4.4 Importancia de la investigación.....	7
1.4.5 Viabilidad de la investigación	7
1.5 <i>Limitaciones del estudio</i>	8
1.6 <i>Delimitaciones de la investigación</i>	8
1.6.1 Temporal	8
1.6.2 Espacial	8
1.6.3 Recursos	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 <i>Antecedentes</i>	9
2.1.1 Internacionales	9
2.1.2 Nacionales	11
2.2 <i>Bases teóricas</i>	12
2.2.1 Bases fisiológicas de la hemostasia.....	12
2.2.2 Pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina y Tiempo de tromboplastina parcial activada.....	15
2.2.3 Altitud, hematocrito y factor de ajuste en pruebas de coagulación.....	20
2.3 <i>Formulación de hipótesis</i>	23
2.3.1 Hipótesis general	23
2.3.2 Hipótesis específicas	23

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	24
3.1 <i>Método de la investigación</i>	24
3.2 <i>Enfoque de la investigación:.....</i>	24
3.3 <i>Tipo de investigación:.....</i>	24
3.4 <i>Diseño de la investigación:.....</i>	24
3.5 <i>Población, muestra y muestreo.....</i>	24
3.5.1 Población.....	24
3.5.2 Muestra.....	25
3.5.3 Muestreo.....	26
3.6 <i>Variables y operacionalización</i>	27
3.6.1 Definición conceptual de variables	27
3.6.2 Operacionalización de variables.....	28
3.7 <i>Técnicas e instrumentos de recolección de datos</i>	30
3.7.1 Técnicas.....	30
3.7.2 Descripción de instrumentos	30
3.7.3 Validez	31
3.7.4 Confiabilidad.....	31
3.8 <i>Plan de procesamiento y análisis de datos</i>	31
3.9 <i>Aspectos éticos.....</i>	32
CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	33
4.1. Cronograma de actividades	33
4.2. Presupuesto	34
REFERENCIAS	35
ANEXOS	39
<i>ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	39
<i>ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</i>	41
<i>ANEXO 3: MATRÍZ DE CONSISTENCIA.....</i>	46

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Las pruebas de coagulación (PC) se emplean ampliamente en los entornos hospitalarios, y permiten identificar trastornos de la coagulación; y también se emplean como indicadores antes de la cirugía abierta y los procedimientos invasivos (1). Las PC más utilizadas son el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), las cuales se utilizan con frecuencia para evaluar coagulopatías y guiar las intervenciones hemostáticas (2). Por otro lado, es pertinente indicar que la hemostasia es un mecanismo biológico que involucra reacciones en cascada y diferenciadas en una vía intrínseca (VI) y extrínseca (VE), y con la posterior formación de un tapón de fibrina que cierra el sitio dañado del vaso sanguíneo controlando el sangrado (3). La VI se inicia cuando se coloca sangre recién obtenida en un tubo de vidrio. La carga negativa del vidrio inicia la activación del factor XII y luego XIa escinde IX en IXa (4). La VE inicia cuando se añaden factor tisular, calcio y fosfolípidos al plasma humano con citrato. En condiciones *in vitro*, el factor VII se activa a VIIa y el FT-VIIa convierte X en Xa activando la vía común (5).

El TP se utiliza habitualmente para evaluar el tratamiento de anticoagulación con warfarina; y para ajustar las diferencias entre reactivos e instrumentos, se desarrolló la relación normalizada internacional (en inglés, INR: International Normalized Ratio) a fin de mejorar la estandarización de los reportes de TP a nivel global (6). El TTPa se emplea para estudiar la VI y común de la coagulación. Es una prueba relevante en la detección de deficiencias de factores heredados y adquiridos, y para monitorear el tratamiento con heparina no fraccionada (7). Como se observa, la utilidad de estas pruebas es fundamental para abordar el tratamiento y seguimiento de pacientes con coagulopatías; sin embargo, las condiciones ambientales pueden generar cambios fisiológicos en las personas y, en consecuencia, expresarse como resultados alterados a las pruebas de laboratorio (8). El efecto fisiológico más notorio se observa en ciudades de elevada altitud, la cual induce incrementos muy significativos en el hematocrito como una respuesta adaptativa del organismo (9). Estos cambios no involucran solo a parámetros derivados de la línea

eritroide; sino también a ensayos de coagulación. Se ha observado que conforme incrementa la altitud, el TP aumentó su valor de 83% a 100%, mientras que el TTPa incrementó su valor de 38 a 43 segundos ($p < 0.001$) (10).

La TP y TTPa son pruebas que se ejecutan sobre muestras de sangre anticoaguladas con citrato de sodio cuya concentración recomendada es de 3.2% o 109 mmol/L (11). Sin embargo, también se recomienda el empleo de citrato de sodio a 3.8% o 129 mmol/L (12). Por lo general, se utiliza una proporción de sangre a citrato de sodio de 9:1 con un rango de tampón entre 3.2% y 3.8%. El citrato de sodio 3.2% une menos calcio añadido al ensayo que el de 3,8%; por ende, los tiempos de coagulación tienden a ser más cortos en el citrato de sodio al 3.2% que al 3.8% (13). Por otro lado, existen muestras de sangre cuyo hematocrito es elevado y tienen menor cantidad de plasma, lo que genera un efecto dilucional por exceso del citrato (14). En estos casos, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) recomienda el ajuste en la relación citrato de sodio / volumen de sangre cuando el hematocrito supera el 55% (15). Los estudios sobre el ajuste de esta relación han sido poco explorados en investigaciones extranjeras, y con resultados muy dispersos entre ellos (16-18). En Perú, no se cuenta con valores de ajuste propios, por lo que las condiciones preanalíticas de las pruebas de coagulación podrían generar resultados sesgados en pacientes con hematocritos elevados, característica muy común en regiones altoandinas en nuestro país. Esta situación desfavorable impactaría directamente sobre la calidad del diagnóstico, monitoreo, seguimiento, tratamiento y recuperación de pacientes con coagulopatías.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál será el mejor factor de corrección para el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2?

1.2.2 Problemas específicos

- ¿Existirá diferencias entre el tiempo de protrombina corregido y no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados?

- ¿Existirá diferencias entre el tiempo de tromboplastina parcial activada corregida y no corregida por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Diseñar un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2

1.3.2 Objetivos específicos

- Comparar el tiempo de protrombina corregido y no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados
- Comparar el tiempo de tromboplastina parcial activada corregida y no corregida por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Justificación teórica

La elevada altitud que se encuentra en Huancavelica influye sobre el hematocrito de sus habitantes. Esta situación influye sobre los parámetros de coagulación como TP y TTPa, por lo que diseñar una ecuación para establecer un factor de ajuste o corrección entre el volumen de sangre y citrato de sodio es fundamental para controlar los errores sistemáticos que pueden ocurrir en la etapa preanalítica y, en consecuencia, mejorar la calidad de los resultados que benefician al paciente en monitoreo y tratamiento.

1.4.2 Justificación metodológica

El uso de factor de ajuste es según recomendaciones de entidades extranjeras cuyos hallazgos se han basado en el estudio de sus poblaciones cuyas características difieren a la población peruana. Particularmente, la presencia de ciudades de elevada altitud en nuestro país constituye una necesidad imperiosa para diseñar y generar fórmulas o modelos matemáticos para ajustar el volumen de citrato según los valores de hematocrito elevados. En ese orden, esta investigación empleará un diseño comparativo y exploratorio

basado en análisis de regresión cuyos coeficientes sean evaluados y permitan seleccionar el más factor de corrección o ajuste más adecuado para el TP y TTPa. Estos resultados son relevantes porque marcaría un hito importante para que otros laboratorios puedan ejecutar el mismo procedimiento con población oriunda que se atienden en establecimientos de salud.

1.4.3 Justificación social

Los resultados del estudio generarán un beneficio en la calidad de los procesos de laboratorio de hemostasia, cuyo impacto deberá reflejarse en la reducción de tubos utilizados en la recolección y el tiempo de la estancia hospitalaria del paciente, considerando que muchos pacientes proceden de áreas de hospitalización. Eso significa menor costos de diagnóstico y abordaje clínico con una atención más rápida al paciente. Por lo tanto, el beneficio e impacto social es favorable para el paciente y el establecimiento de salud, dado que se optimizarían recursos materiales y logísticos.

1.4.4 Importancia de la investigación

La importancia de este estudio radica en 3 aspectos: (a) el diseño de un factor de ajuste para TP y TTPa con muestras de pacientes con hematocritos elevados y procedentes de zonas de Huancavelica permiten obtener una medida de corrección acorde con la realidad y problemática presentada en la región estudiada; (b) encontrar un nuevo factor de ajuste acorde a nuestra realidad es parte de la mejora continua de la calidad en los laboratorios de hematología y/o hemostasia, y ello impacta positivamente sobre la calidad del diagnóstico médico; y (c) de forma indirecta, se puede reducir los gastos en la adquisición de insumos como sucede con los tubos de citrato a 3.2% y 3.8%.

1.4.5 Viabilidad de la investigación

El estudio tiene una alta viabilidad considerando que los insumos, reactivos, materiales y equipos son de baja complejidad y estarán disponibles en el laboratorio del Hospital Regional de Huancavelica. Gestionaremos la aprobación del proyecto como parte de las actividades de gestión de calidad y mejora continua del establecimiento. Por otro lado, las muestras deben proceder de pacientes con hematocritos superiores a 60%, característica que muy frecuente entre la población de Huancavelica, cuya respuesta fisiológica y adaptativa se traduce en policitemia. En ese sentido, contamos con las

condiciones administrativas, logísticas, población de estudio, equipamiento y reactivos para garantizar la ejecución de la propuesta.

1.5 Limitaciones del estudio

El hematocrito elevado no se atribuye solo a la elevada altitud, sino también puede ocurrir por la presencia de cardiopatías congénitas u otras enfermedades del metabolismo del hierro. En ese sentido, este estudio no está orientado a identificar la etiología del hematocrito elevado, y puede existir el riesgo de que alguna muestra de sangre con hematocrito elevado no se atribuya solo a la altura, sino se esté generando un efecto combinado de dos o más factores contribuyentes al hematocrito elevado. Para reducir este riesgo de sesgo, restringiremos algunas características en la población de estudio las cuales estarán definidas como criterios de exclusión.

1.6 Delimitaciones de la investigación

1.6.1 Temporal

El estudio se realizará entre los meses de febrero y abril del año 2024.

1.6.2 Espacial

La ejecución se delimita a muestras de sangre procedentes de pacientes con hematocritos con valores superiores a 60% atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica.

1.6.3 Recursos

Los recursos humanos estarán constituidos por la tesista del estudio, y se recibirá el apoyo del personal del laboratorio del Hospital Regional de Huancavelica. En relación con los insumos y equipamiento, se gestionará el apoyo del mencionado nosocomio para garantizar la ejecución del estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

Austin M, Ferrell C y Reyes M. (2023) tuvieron como objetivo “determinar el efecto del exceso relativo de citrato en los estudios de coagulación de rutina en muestras con hematocritos del 60%”. Realizaron un estudio analítico de laboratorio y añadieron un volumen calculado de citrato al 3,2% a alícuotas de 1 mL de 40 muestras de sangre total en tubos con citrato de pacientes adultos para simular un hematocrito del 60%. Se creó un control de dilución mediante la adición de un volumen equivalente de solución salina a una alícuota separada de 1 mL. Midieron TP y TTPa en ambas muestras. Encontraron un cambio clínicamente significativo en el TP como en el TTPa con la adición de citrato ($p = 0,0002$ para el TP y $p = 0,0234$ para el TTPa), el manejo clínico no se alteró por ningún cambio observado. Observamos un acortamiento de 27/40 TP y 23/40 TTPa en lugar de la prolongación esperada. Concluyeron que no era necesario ajustar el volumen de citrato en muestras con hematocritos menores o iguales al 60% (19).

Sehgal T. et al (2022) tuvieron por objetivo “describir el uso de tubo de citrato modificado para rectificar la coagulopatía espuria en la policitemia del fumador”. Reportaron un paciente de 30 años que acudió a una clínica para extracción dental. Encontraron un aumento del TP de 16,7 s (rango 9-14 s) y un TTPa de 44,2 s (rango 27-39 s). Tanto el TP como el TTPa se realizaron en el analizador STA R Max3 utilizando tubos de citrato de 2,7 mL (0,109 M, citrato de sodio tamponado al 3,2%) con el reactivo STA-NeoPTimal para TP y STA-Cephascreen para TTPa. Ante la sospecha de una anomalía de la coagulación, el paciente fue remitido a un laboratorio especializado en coagulación para su posterior evaluación. No había ningún episodio hemorrágico previo ni ningún trastorno hemorrágico en su familia. El hemograma completo mostró hemoglobina de 18,7 g/L, hematocrito de 56,3%, recuento de glóbulos rojos (RBC) de $6,75 \times 10^9/L$, glóbulo blanco de $10,8 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas de $375 \times 10^9/L$ (20).

Silva V. et al (2020) plantearon el objetivo “evaluar el efecto del ajuste del volumen de citrato en tubos de muestra de pacientes con hematocrito $>55\%$ utilizando dos pruebas

diferentes de tiempo de protrombina (TP)”. Diseñaron un estudio analítico donde obtuvieron muestras de sangre emparejadas ajustadas y no ajustadas con citrato de 181 pacientes de la hipertensión pulmonar ambulatoria con valores altos de Ht y en tratamiento con warfarina. Las muestras se analizaron utilizando factor tisular humano recombinante (RTF) y reactivos extraídos del cerebro de conejo (HS Plus). Los resultados se expresan como el cociente internacional normalizado (INR). Los resultados de INR-RTF de muestras de sangre de citrato ajustadas y no ajustadas mostraron una fuerte correlación ($R^2 = 0,8226$, $p < 0,0001$). La mediana del INR fue de 2,25 (IC del 95%: 2,10 a 2,41) para las muestras ajustadas con citrato y de 2,22 (IC del 95%: 2,06 a 2,38) para las muestras no ajustadas con citrato. Para las muestras con Ht $>62\%$, el cambio porcentual entre los pares de muestras fue del $>10\%$. Los resultados con HS Plus mostraron una correlación moderada entre las muestras ajustadas con citrato y las no ajustadas ($R^2 = 0,4267$, $p < 0,0001$). La mediana del INR fue de 2,51 (IC del 95%: 2,35 a 2,68) para las muestras ajustadas con citrato y de 3,45 (IC del 95%: 3,11 a 3,80) para las muestras no ajustadas con citrato. Para las muestras con Ht $>55\%$, el cambio porcentual entre los pares de muestras fue superior al 10%. Concluyeron que en pacientes con policitemia en tratamiento con warfarina, el INR-RTF no requiere ajuste anticoagulante para la evaluación de muestras con Ht $<62\%$ (18).

Kanahara M et al. (2018) plantearon como objetivo “evaluar la solución de cloruro cálcico de alta concentración para la corrección del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en pacientes con alto valor de hematocrito”. Realizaron un estudio experimental de laboratorio donde obtuvieron muestras de sangre de 15 pacientes con hematocrito elevado ($65 \pm 6\%$) que presentaban cardiopatía congénita cianótica. Encontraron que el ensayo de TTPa convencional con una solución de cloruro de calcio de 0,025 mol/L dio una mayor TTPa en comparación con el método CLSI ($51,7 \pm 11,8$ frente a $34,6 \pm 4,7$ s, $p < 0,001$). Sin embargo, cuando se utilizó una solución de cloruro de calcio 0,035 mol/L, el TTPa ($36,6 \pm 5,8$ s) fue similar al obtenido con el método CLSI. Hubo una buena correlación en los valores de TTPa entre el método de solución de cloruro de calcio con alto contenido y el método CLSI (la pendiente = 0,57, $r^2 = 0,49$). Concluyeron que el método de solución de cloruro de calcio con alto contenido es útil para corregir la pseudo prolongación de APTT (21).

Ratzinger F. et al (2018) tuvieron por objetivo “estimar mejor los efectos preanalíticos de la concentración de tampón citrato en uso, se evaluó la diferencia entre los resultados obtenidos por las muestras con citrato al 3,2% y al 3,8%”. Diseñaron un estudio observacional prospectivo con 76 voluntarios, se evaluaron las diferencias relacionadas con la concentración de citrato. Para ambas concentraciones tampón, se establecieron intervalos de rango de referencia de acuerdo con las recomendaciones de la guía C28-A3 publicada por el CLSI. En el entorno de nuestro analizador de reactivos, la mayoría de los parámetros evaluados presentaron una buena comparabilidad entre las muestras citadas tomadas con tampón trisódico al 3,2% y al 3,8%. El reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activado con ácido elágico (TTP-FS) indicó una diferencia sistémica y proporcional entre ambas concentraciones tampón, lo que llevó a una alteración en sus rangos de referencia. Además, una prueba de confirmación para la evaluación de anticoagulantes lúpicos (StacLOT LA) mostró solo una correlación moderada ($r_p = 0,511$) con una desviación proporcional entre ambas concentraciones de citrato. Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la prueba de confirmación del tiempo de confirmación del veneno de la víbora de Russell diluida, los factores de coagulación V y VIII, y la actividad de la proteína C, que resultó ser de menor relevancia clínica. Concluyeron que los resultados evaluados con plasma citrato tamponado al 3,2% y 3,8% son comparables (13).

2.1.2 Nacionales

No se encontraron estudios publicados o tesis de investigación que hayan abordado la problemática descrita en el presente proyecto. Se realizó la búsqueda en plataformas como Scielo Perú, RENATI de la SUNEDU y ALICIA de CONCYTEC, sin resultados para considerar en esta sección.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Bases fisiológicas de la hemostasia

La hemostasia abarca los procesos estrechamente regulados de coagulación sanguínea, activación plaquetaria y reparación vascular. Después de una herida, el sistema hemostático activa una gran cantidad de receptores vasculares y extravasculares que actúan en conjunto con los componentes sanguíneos para sellar el daño infligido a la vasculatura y al tejido circundante. El primer componente importante que contribuye a la hemostasia es el sistema de coagulación, mientras que el segundo componente importante comienza con la activación plaquetaria, que no solo contribuye al tapón hemostático, sino que también acelera el sistema de coagulación. Con el tiempo, los inhibidores transmitidos por la sangre y los circuitos de retroalimentación proteolítica interrumpen la coagulación y la activación plaquetaria (22).

La hemostasia permite al organismo a) cerrar los vasos sanguíneos dañados, b) mantener la sangre en estado fluido y c) eliminar los coágulos de sangre después de la restauración de la integridad vascular. El sistema hemostático es una maquinaria muy conservada, desde el pez cebra hasta el humano, en la que la coagulación sanguínea, también conocida como coagulación, tiene un papel destacado (3).

La hemostasia involucra la participación de los denominados factores de coagulación que constan de una proenzima que se convierte en una enzima activa mediante el factor de coagulación activado aguas arriba. A continuación, se muestra de forma gráfica el proceso de la hemostasia:

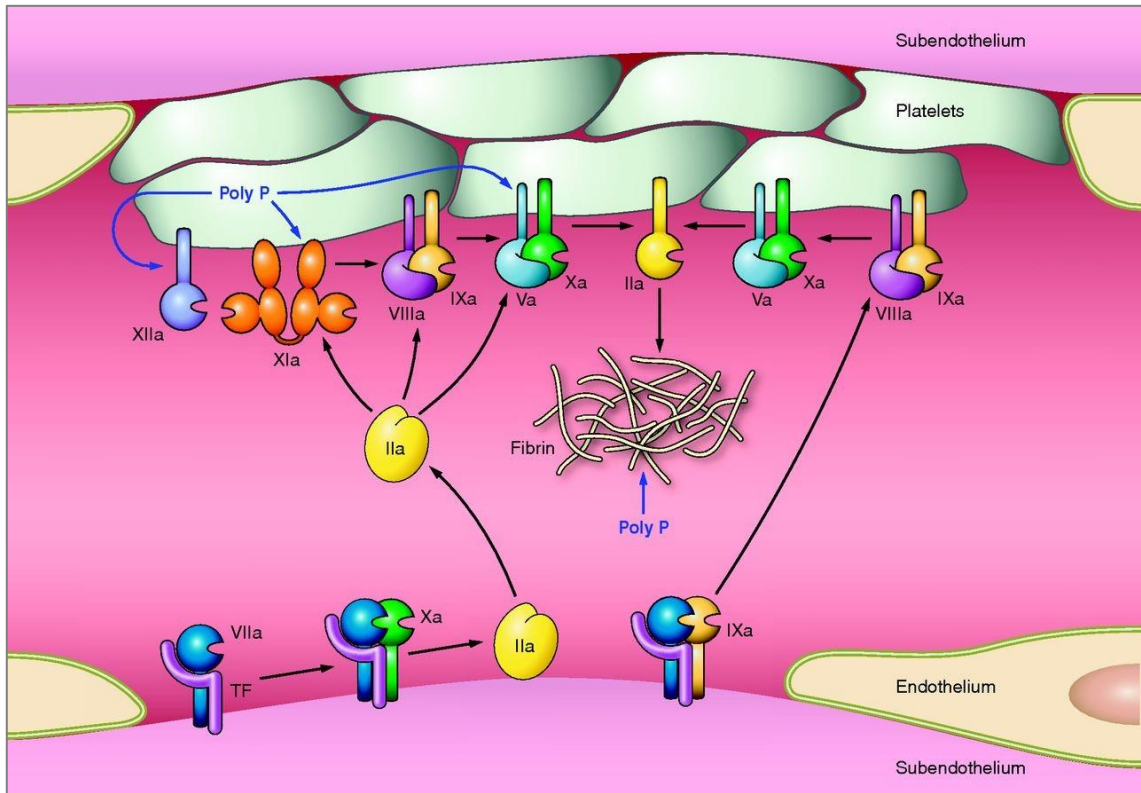


Figura 1. Proceso de coagulación humana (Fuente: Henri H., 2013) (23)

También se sugirió que existen dos cascadas diferentes que convergen en la activación de FX. Éstas se denominan vía intrínseca, llamada así porque todos los componentes están presentes en la sangre, y vía extrínseca que requiere un factor externo (FT del tejido extravascular) (3). La vía intrínseca se activa in vitro una vez que la sangre entra en contacto con superficies hidrofílicas. Esto se desencadena cuando el FXII autoactivado escinde la precalicreína en calicreína, lo que conduce a una vía de activación posterior de FXI, FIX, FX y protrombina. La vía extrínseca comienza con TF y FVII activado, que induce directamente la activación secuencial de FX y protrombina (24).

Actualmente, se sabe que, tras el daño vascular, las plaquetas se adhieren al sitio dañado y se agregan mediante interacciones de los receptores plaquetarios con ligandos extracelulares y proteínas solubles. La exposición al FT subendotelial inducida por daño vascular genera trazas de trombina con múltiples efectos sobre otros factores de coagulación y plaquetas. A través de múltiples bucles de imposición en el sistema de coagulación y en la activación plaquetaria, se forman grandes cantidades de fibrina que estabilizan los trombos plaquetarios formados anteriormente (25).

La hemostasia es una cascada de reacciones de activación continua que se da del siguiente modo:

Vaso constricción. Aproximadamente 30 minutos después del daño/traumatismo en los vasos sanguíneos, se produce un espasmo vascular, que conduce a la vasoconstricción. En el sitio de la ruptura del revestimiento endotelial, la matriz extracelular (MEC)/colágeno queda expuesta a los componentes sanguíneos (26).

Adhesión plaquetaria. Esta MEC libera citoquinas y marcadores inflamatorios que conducen a la adhesión de las plaquetas y su agregación en ese sitio, lo que conduce a la formación de un tapón plaquetario y al sellado del defecto. La adhesión plaquetaria es un proceso complejo mediado por interacciones entre varios receptores y proteínas, incluidos los receptores de tirosina quinasa, los receptores de glicoproteínas, otros receptores de proteínas G, así como el factor von Willebrand (vWF). El factor de von Willebrand funciona a través de la unión al Gp 1b-9 dentro de las plaquetas (26).

Activación plaquetaria. Las plaquetas que se han adherido sufren cambios muy específicos. Liberan sus gránulos citoplasmáticos que incluyen ADP, tromboxano A₂, serotonina y muchos otros factores de activación. También experimentan una transformación de su forma en una forma pseudopodal que, a su vez, conduce a reacciones de liberación de varias quimiocinas. Los receptores P2Y₁ ayudan en los cambios conformacionales de las plaquetas (26).

Agregación plaquetaria. Con los mecanismos mencionados anteriormente, se activan varias plaquetas, se adhieren entre sí y la superficie endotelial dañada conduce a la formación de un tapón plaquetario primario (26).

Vía extrínseca. El factor tisular se une al factor VII y lo activa. El factor VII activado (factor VIIa) activa aún más el factor X y el factor IX a través de la proteólisis. El factor IX activado (factor IXa) se une a su cofactor, el factor VIII activado (factor VIIIa), lo que conduce a la activación del factor X (factor Xa). El factor Xa se une al factor V activado (factor Va) y al calcio y genera un complejo protrombinasa que escinde la protrombina en trombina (26).

Vía intrínseca. Con la producción de trombina, se produce la conversión del factor XI en factor XI activado (factor XIa). El factor XIa con factor VII activado y factor tisular convierte el factor IX en factor IX activado (factor IXa). El factor IX activado se combina con el factor VIII activado (factor VIIIa) y activa el factor X. El factor X activado (factor Xa) se une al factor V activado (factor Va) y convierte la protrombina en trombina. La trombina actúa como cofactor y catálisis y mejora la bioactividad de muchas de las vías proteolíticas antes mencionadas (26).

Formación de coágulos de fibrina. Los pasos finales en la cascada de coagulación implican la conversión de fibrinógeno en monómeros de fibrina que polimerizan y forman una malla de polímero de fibrina y dan como resultado un coágulo de fibrina reticulado. Esta reacción es catalizada por el factor XIII activado (factor XIIIa) que estimula la lisina y las cadenas laterales del ácido glutámico, lo que provoca la reticulación de las moléculas de fibrina y la formación de un coágulo estabilizado (26).

Resolución del coágulo (hemostasia terciaria). Las plaquetas activadas contraen sus fibrillas internas de actina y miosina en su citoesqueleto, lo que conduce a la reducción del volumen del coágulo. Luego, el plasminógeno se activa en plasmina, que promueve la lisis del coágulo de fibrina; Esto restaura el flujo de sangre en los vasos sanguíneos dañados u obstruidos (26).

2.2.2 Pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina y Tiempo de tromboplastina parcial activada

Las pruebas de coagulación son ensayos que evalúan la capacidad para formar coágulos partir de la activación de la cascada de coagulación. Estas pruebas se utilizan para identificar defectos de las VE y VI de la cascada de coagulación, de tal forma que se puedan realizar ensayos más complejos y específicos para el diagnóstico de trastornos de la hemostasia. Las mediciones de TTPa, TP, TT y fibrinógeno se utilizan de forma rutinaria para detectar anomalías de la hemostasia secundaria. La medición del fibrinógeno se utiliza comúnmente para detectar deficiencias de fibrinógeno y defectos en la actividad del fibrinógeno del plasma (1).

Tiempo de protrombina (TP)

El TP mide la función de las VI y finales comunes de la coagulación. El TP es sensible a factores de las VE (FVII) y comunes (factores II, V y X), así como al fibrinógeno. El TP se usa para monitorear la terapia anticoagulante con warfarina. Esto a menudo se realiza como una prueba en consultorios. Niveles muy altos de heparina, niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos y de productos degradados de fibrina pueden prolongar el TP (27).

Las causas de la prolongación del TP son las siguientes (6):

- Deficiencias, disfunción o inhibición de VII, X, V, II (protrombina) y/o I (fibrinógeno)
- Insuficiencia hepática
- Coagulación intravascular diseminada
- Productos de degradación de fibrina elevada
- Deficiencia o antagonista de la vitamina K
- Heparina (dosis altas)
- Anticoagulante lúpico (niveles altos)

El TP se realiza como una prueba rápida, considerando que el plasma del paciente se añade a un reactivo comercial pre incubado de tromboplastina con CaCl_2 . Esto permite mejorar la activación de los factores enzimáticos de la coagulación. El citrato de sodio es el anticoagulante preferido para la colección de muestras de sangre. Esto coloca la cascada de coagulación en un estado de estasis hasta que se ejecuta la prueba. La adición de CaCl_2 restaura el calcio requerido para la coagulación y reemplaza efectivamente el calcio que estaba ligado por el anticoagulante. La formación de coágulos resultante se detecta por el aumento de la impedancia o la turbidez (detección mecánica de coágulos) o la disminución de la claridad óptica (detección óptica de coágulos), en función de la instrumentación utilizada. Inmediatamente, se mide el tiempo de formación del coágulo con una precisión de 0.1 seg. El rango de referencia oscila entre 10 y 13 segundos y varía según la clase de tromboplastina empleada en el ensayo y el método de detección de coágulos (28).

Razón Internacional Normalizada (INR)

Antes del desarrollo de las tromboplastinas comerciales, los laboratorios individuales preparaban la tromboplastina de forma algo rudimentaria utilizando una variedad de técnicas y fuentes animales, la mayoría de las veces tejido cerebral. Estas preparaciones difirieron ampliamente en su sensibilidad a la disminución de los niveles de factores de coagulación. La preparación comercial de la tromboplastina se deriva de una variedad de fuentes de tejidos, incluido el cerebro de conejo, las mezclas de cerebro y pulmón de conejo, la placenta humana y las fuentes de tejido humano recombinante. Las diferencias en la sensibilidad de los reactivos comerciales se evalúan mediante el Índice Internacional de Sensibilidad (ISI). La OMS asigna un ISI de 1,0. Las tromboplastinas comerciales se calibran utilizando el estándar de la OMS y se les asigna un valor ISI para indicar su sensibilidad relativa. Una tromboplastina comercial con un ISI bajo, cercano a 1,0, es sensible a la presencia o ausencia de factores de coagulación funcionales. Una ISI baja será más útil en la detección de deficiencias de factores de coagulación, en las vías extrínsecas y comunes, que una tromboplastina con ISI alta. El ISI también es específico para el instrumento utilizado para las pruebas de TP (29, 30).

El TP se usa comúnmente para monitorear la anticoagulación con terapia con warfarina, que antagoniza la vitamina K. La sensibilidad del TP varía según la fuente de tromboplastina, pero el ensayo también varía según el instrumento utilizado. Para corregir estas diferencias, se desarrolló el coeficiente internacional normalizado (INR) para mejorar la estandarización de los informes de TP a nivel mundial. El INR se calcula representando gráficamente los logaritmos de los resultados de TP obtenidos en individuos normales y pacientes tratados con warfarina utilizando una tromboplastina de referencia internacional primaria, frente a los logaritmos de los resultados de TP obtenidos utilizando la tromboplastina del laboratorio de pruebas. La pendiente resultante de la comparación es el ISI para la combinación particular de tromboplastina-instrumento. El cociente de TP se obtiene dividiendo el resultado del TP del paciente por la media geométrica del TP normal para el laboratorio de pruebas, elevado a la potencia del ISI de la combinación tromboplastina/instrumento utilizado en el ensayo (31).

$$\text{INR} = (\text{patient PT in seconds} / \text{mean normal PT in seconds})^{\text{ISI}}$$

Se debe especificar el ISI para cada nuevo lote de tromboplastina, además de identificar el instrumento de laboratorio utilizado para la prueba de TP (32).

Es importante considerar que existen factores preanalíticos que pueden modificar el TP. El factor VII puede activarse mediante el almacenamiento prolongado en frío (4°C o inferior). Por lo tanto, los resultados de la TP pueden acortarse con un almacenamiento prolongado de plasma (27).

El TP a menudo se prolonga en pacientes con policitemia como resultado del cambio en la relación entre el anticoagulante y el plasma. La relación entre la sangre y el citrato de sodio es de 9:1 para la mayoría de las pruebas de coagulación. La elevación de la concentración de hemoglobina del paciente policitémico disminuye la cantidad relativa de plasma en la sangre del paciente, lo que resulta en un aumento relativo del anticoagulante en el tubo de extracción. El aumento del citrato se une al CaCl₂ añadido al sistema durante el proceso de prueba, lo que da lugar a un aumento del PT. El anticoagulante debe ajustarse, de acuerdo con el hematocrito del paciente, antes de la recolección para evitar una falsa elevación del TP. Del mismo modo, las sondas poco llenas en otros pacientes pueden dar lugar a la prolongación del TP. No se ha demostrado que la anemia grave interfiera comúnmente con el TP (33).

Si la heparina está presente en la muestra del paciente, además de la warfarina, entonces el TP reflejará el efecto combinado de la heparina y la warfarina. La heparina se puede eliminar o neutralizar, antes de la prueba, para mejorar la precisión de la prueba (34, 35).

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

El TTPa se utiliza para evaluar las vías intrínsecas y comunes de la coagulación. El TTPa es útil clínicamente como prueba de cribado de deficiencias de factores hereditarios y adquiridos, así como para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada, aunque el ensayo anti-Xa es la medida preferida de los efectos de la heparina no fraccionada (36).

Los reactivos comerciales actuales para TTPa contienen una tromoplastina parcial, que es un activador de contacto y un sustituto de los fosfolípidos plaquetarios (37). Las tromboplastinas, como la cefalina o la fosfatida, se combinan con un activador de contacto

como el caolín, la clite, la sílice micronizada y el ácido elálgico, que eliminan la variabilidad asociada a los activadores de vidrio. También se incluye un sustituto del fosfolípido plaquetario en los reactivos comerciales de TTPa para eliminar la variabilidad causada por la alteración del número o la función de las plaquetas (38).

El TTPa se realiza añadiendo el reactivo comercial de TTPa al plasma del paciente citrato e incubando durante varios minutos, lo que da lugar a la activación del factor en las vías extrínsecas y comunes. Se agrega cloruro de calcio, lo que da como resultado una coagulación con el tiempo desde la activación hasta la detección del coágulo medido en décimas de segundo. El intervalo de referencia del TTPa variará según el tipo de instrumentación, el anticoagulante, el tipo de tubo, el tipo de reactivo y el lote de reactivo (39).

Las causas de la prolongación del TTPa son las siguientes (7):

- Deficiencias, disfunción o inhibición de precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, factores II (protrombina) y/o I (fibrinógeno), V, VIII, X, XI y XII.
- CID
- Productos de degradación de fibrina elevada
- Deficiencia de vitamina K o antagonistas (dosis altas) (Aunque el TP es la prueba más sensible para detectar la deficiencia de vitamina K o los antagonistas).
- Heparina
- Anticoagulante lúpico

Las variables preanalíticas que pueden afectar al TTPa incluyen la dificultad de la venopunción, que conduce a la activación in vivo de la vía extrínseca y da lugar a un TTPa acortado. Es interesante señalar que un resultado persistentemente acortado del TTPa con venopunción repetida puede ser un factor de riesgo para la hipercoagulabilidad (40).

La prolongación del TTPa puede producirse cuando se obtiene sangre de catéteres intravenosos que han sido lavados con heparina. Con el fin de evitar la contaminación de la muestra por heparina, normalmente se desecha un volumen inicial de sangre. Otros medicamentos, si se infunden en el mismo catéter en el que se obtiene una muestra de

sangre para el TTPa, pueden tener efectos variables en los resultados del TTPa. Al igual que en el TP, los resultados del TTPa pueden prolongarse negativamente por alteraciones de la relación sangre/anticoagulante en pacientes policitémicos o con tubos sanguíneos poco llenos, lo que conduce a un exceso de anticoagulante (41).

2.2.3 Altitud, hematocrito y factor de ajuste en pruebas de coagulación

Cuando los humanos ascienden a grandes altitudes, la respuesta de aclimatación inicial a la hipoxia ambiental implica un conjunto constante de cambios hematológicos, incluido un aumento en la concentración de hemoglobina (Hb) y una reducción en la afinidad de la Hb-O₂. El aumento de la Hb inducido por la hipoxia se debe inicialmente a una reducción del volumen plasmático (hemoconcentración) y, al cabo de unas semanas, a un aumento de la producción de glóbulos rojos, que se mantiene mediante la síntesis renal y la liberación de eritropoyetina. La reducción inducida por la hipoxia en la afinidad de la Hb-O₂ se debe a cambios en el metabolismo de los glóbulos rojos que aumentan la concentración intraeritrocítica de 2,3-difosfoglicerato (DPG [también conocido como bifosfatoglicerato]), un cofactor alostérico con efectos inhibidores sobre la Hb-O₂. Muchos investigadores anteriores asumieron que tales respuestas deben ser fisiológicamente beneficiosas en la hipoxia, de acuerdo con la expectativa intuitiva de que las respuestas de aclimatación a los estímulos ambientales generalmente se adaptan bien al rango de condiciones experimentadas por una especie determinada (42).

Hay buenas razones para esperar que los cambios hematológicos antes mencionados puedan ser fisiológicamente beneficiosos en condiciones de hipoxia ambiental. Un aumento de la Hb aumenta el contenido arterial de O₂ (CaO₂) para una presión parcial de O₂ dada (PO₂), aumentando así la conductancia del O₂ en sangre si el gasto cardíaco permanece constante. Asimismo, una afinidad reducida de Hb-O₂ promueve la descarga de O₂ a los tejidos metabolizadores, lo que posiblemente podría compensar el suministro subóptimo de O₂. Curiosamente, sin embargo, las respuestas típicas de aclimatación a la hipoxia en especies como los humanos, que tienen ascendencia predominantemente de las tierras bajas, con frecuencia no están alineadas en la misma dirección que los cambios fenotípicos evolucionados en especies que son nativas de las tierras altas desde hace

mucho tiempo. Por ejemplo, las especies de gran altitud que están manifiestamente bien adaptadas a la hipoxia crónica generalmente no tienen una Hb muy elevada y en cambio tienden a exhibir valores similares a los observados en parientes de tierras bajas que viven al nivel del mar o cerca de él. Del mismo modo, en contraste con la reducción inducida por la hipoxia en la afinidad de la Hb-O₂ que es típica de los humanos y otros mamíferos de las tierras bajas, muchos vertebrados de gran altitud han desarrollado aumentos de base genética en la afinidad de la Hb-O₂ en comparación con sus parientes de las tierras bajas (43).

Cada vez se reconoce más que las respuestas de aclimatación a la hipoxia ambiental son una guía falible para inferir el valor adaptativo. De hecho, varios aspectos de la adaptación a la hipoxia en los nativos de las tierras altas parecen implicar cambios de base genética que contrarrestan o compensan las respuestas de aclimatación no adaptativas. Otra posibilidad es que el valor adaptativo de los cambios en cualquier rasgo pueda estar condicionado al contexto fisiológico y a los patrones de integración fenotípica y, por lo tanto, pueda diferir en especies con ascendencia de tierras bajas y tierras altas. Por ejemplo, una respuesta hematológica particular a la hipoxia puede ser beneficiosa en el contexto de una fisiología nativa de las tierras altas que se caracteriza por cambios evolucionados en numerosos rasgos interrelacionados, mientras que una respuesta de aclimatación cualitativamente distinta puede ser más beneficiosa en el contexto de una fisiología nativa de las tierras bajas (44).

Los niveles incrementados de hemoglobina y hematocrito en las personas que residen en lugares de elevada altitud generan errores preanalíticos en muchas pruebas de laboratorio, incluida las de coagulación, debido a la menor cantidad de plasma que se obtiene de sangre total y, en consecuencia, se altera la relación entre el volumen de plasma y anticoagulante citrato cuya concentración es estándar en los tubos comerciales para pruebas de coagulación. Con base en estudios previos y estudios experimentales indirectos, se han hecho recomendaciones para ajustar el anticoagulante citrato utilizado en muestras de sangre con valores elevados de hematocrito. En muestras de sangre con un valor elevado de hematocrito, la concentración de citrato aumenta en el plasma en el tubo de recolección y está presente en gran exceso después de unirse al calcio ionizado libre de la sangre. Cuando luego se agrega el plasma a los reactivos de la prueba de

coagulación, el exceso de citrato residual se une a una cantidad significativa de calcio que se agrega a la reacción de la prueba de coagulación. Esto causa un aumento artificial en el tiempo de coagulación. En estudios indirectos, los valores altos de hematocrito aumentan la concentración de citrato a un nivel que influirá en los resultados de la coagulación. Estos primeros estudios demostraron que la concentración óptima de calcio en la prueba de coagulación La cascada es estrecha y la concentración de citrato en el plasma tendrá un efecto significativo en el tiempo de coagulación. Se realizaron estudios en muestras con valores de hematocrito "normal" con concentraciones crecientes de citrato para simular valores altos de hematocrito y demostraron la necesidad de ajustar la concentración de citrato. Sin embargo, no se han informado estudios directos en muestras reales de pacientes con valores altos de hematocrito que validen la necesidad de ajustar el citrato en este entorno (10).

Es importante destacar que la cantidad de citrato que queda libre después de que se ha unido el calcio ionizado en la muestra de plasma también puede unirse al mismo ion tras la recalcificación de la muestra y antes de realizar pruebas de coagulación, de modo que cualquier variación en la proporción convencional entre calcio y citrato puede afectar los tiempos de coagulación de muchas pruebas de hemostasia. Para superar el problema del hematocrito alto, por ejemplo, el documento H21-A4 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) contiene instrucciones específicas de que la concentración de citrato debe ajustarse para valores de hematocrito superiores a 0,55, y esto se puede lograr utilizando una fórmula simple como (19):

$$[\text{Volumen residual de citrato en el tubo}] = [100\text{-HTO}] * [\text{volumen de muestra}] / [595\text{-HTO}].$$

Estos antecedentes resaltan que los factores biológicos que afectan la proporción estandarizada de sangre a citrato pueden, en última instancia, poner en peligro la confiabilidad de los resultados de las pruebas de coagulación.

2.3 Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

Hipótesis alterna o de investigación (Ha): El factor no es adecuado para la corrección del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2

Hipótesis nula (Ho): El factor es adecuado para la corrección del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2

2.3.2 Hipótesis específicas

H1: El tiempo de protrombina corregido presenta diferencias significativas respecto al tiempo de protrombina no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados

H2: El tiempo de tromboplastina parcial activada corregido presenta diferencias significativas respecto al tiempo de tromboplastina parcial activada no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Método de la investigación

Se empleará el método hipotético-deductivo de análisis probabilístico, considerando que formulamos una hipótesis como afirmación a priori y potencial respuesta a la pregunta de investigación (45). Además, esta hipótesis será sometida a evaluación a partir de un análisis de probabilidades cuyo valor determinará la aceptación o rechazo de la hipótesis nula.

3.2 Enfoque de la investigación:

Es cuantitativo (45), dado que el problema a estudiar es mediante la medición de variables y se empleará la estadística como estrategia para responder a la pregunta de investigación.

3.3 Tipo de investigación:

Es de tipo aplicada (45), considerando que se busca dar una solución inmediata al problema que se ha identificado y detallado en el planteamiento.

3.4 Diseño de la investigación:

Es experimental de laboratorio ya que la variable independiente (concentración de citrato de sodio) será manipulada durante la investigación a fin de esperar una respuesta en la variable dependiente. De acuerdo con la temporalidad, el estudio se clasifica como transversal de nivel comparativo, ya que buscamos comparar los tiempos de dos parámetros de coagulación de acuerdo a concentraciones distintas del anticoagulante empleando en la obtención de muestras de sangre.

3.5 Población, muestra y muestreo

3.5.1 Población

Estará constituida por muestras de sangre obtenida de pacientes mayores de edad aparentemente sanos que se atienden de forma ambulatoria en el Hospital Regional de Huancavelica II-2. Las personas que se atienden en este importante nosocomio son usualmente residentes de la ciudad de Huancavelica que se ubica a 3676 msnm, la cual se clasifica como un lugar de “gran altitud”.

3.5.2 Muestra

Ya que nuestro diseño es experimental y tendremos el control sobre la variable independiente, evaluaremos 30 pacientes aparentemente sanos, basado en el concepto de que esta cantidad permite alcanzar distribución normal de acuerdo con la teoría del límite central (46). No obstante, dado que compararemos los resultados de TP y TTPa observados y corregidos, hemos calculado el poder por comparación de dos medias en dos muestras emparejadas, empleando el programa Epidat versión 4.2, con los siguientes datos:

Comparación de medias emparejadas

Datos

Diferencia de medias a detectar: 6,000

Opción 1

Desviación estándar esperada en la población 1: 5,000

Desviación estándar esperada en la población 2: 3,000

Coeficiente de correlación entre las poblaciones: 0,900

Opción 2

Desviación estándar de las diferencias: 0,000

Nivel de confianza: 95,0 %

Calcular

Número de pares

Potencia

Número de pares

Mínimo: 30

Máximo: 30

Incremento: 0

Ocultar Calcular Limpiar Cerrar

Tamaños de muestra. Comparación de medias emparejadas:	
Datos:	
Desviación estándar esperada:	
Población 1:	5,000
Población 2:	3,000
Coefficiente de correlación:	0,900
Diferencia de medias a detectar:	6,000
Nivel de confianza:	95,0%
Resultados:	
Número de pares	Potencia (%)
30	100,0

Como se aprecia, el poder alcanzado por 30 participantes es 100%, por lo que se evidencia un adecuado control del error tipo 2.

3.5.3 Muestreo

La muestra será seleccionada de forma no probabilística por conveniencia y basada en el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión

- Paciente varón o mujer atendido en el Hospital Regional de Huancavelica
- Paciente de 18 años a más
- Paciente con resultados “aparentemente sano” a la evaluación del cuestionario SF-36
- Paciente con hematocrito mayor a 55%

Criterios de exclusión (homogeneidad de la información, restricción del sesgo)

- Paciente con tratamiento con anticoagulantes orales o consumo actual de AINEs
- Paciente con policitemia patológica
- Paciente con historial de trastorno de coagulación o hematológico

3.6 Variables y operacionalización

3.6.1 Definición conceptual de variables

Variable dependiente 1: Tiempo de protrombina

Definición conceptual: “es una prueba que se utiliza habitualmente en la práctica clínica para evaluar el estado de coagulación de los pacientes. Más específicamente, la PT se utiliza para evaluar las vías extrínsecas y comunes de la coagulación, lo que detectaría deficiencias de los factores II, V, VII y X, y concentraciones bajas de fibrinógeno. La PT mide el tiempo, en segundos, que tarda el plasma en coagularse después de agregar tromboplastina (una mezcla de factor tisular, calcio y fosfolípidos) a la muestra de plasma de un paciente” (33).

Variable dependiente 2: Tiempo de tromboplastina parcial activada

Definición conceptual: “es un ensayo de coagulación de uso común que es fácil de realizar, asequible y, por lo tanto, se realiza en la mayoría de los laboratorios de coagulación, tanto clínicos como de investigación, en todo el mundo. El TTPA se basa en el principio de que en el plasma citratado, la adición de un sustituto plaquetario, un activador del factor XII y CaCl_2 permite la formación de un coágulo estable. El tiempo necesario para la formación de un coágulo estable se registra en segundos y representa el resultado real del TTPa” (6).

Variable independiente: Citrato de sodio

Definición conceptual: “es una sal que en solución acuosa se comporta como buffer y se utiliza como anticoagulante para estabilizar la sangre y sus productos durante más de 100 años, presumiblemente mediante el secuestro de iones Ca^{2+} in vitro” (47).

Covariables: Hematocrito

Definición conceptual: “es un parámetro de laboratorio que mide el volumen de concentrados de glóbulos rojos en relación con la sangre completa. Por lo tanto, también se conoce y se informa como volumen de células empaquetadas (PCV). Es una prueba sencilla para identificar afecciones como anemia o policitemia y también para controlar la respuesta al tratamiento” (48).

3.6.2 Operacionalización de variables

Variable dependiente 1	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
TP	Se determinará con el reactivo Hemostat Thromboplastin-SI en un autoanalizador de coagulación sobre muestras de sangre citratada a diferentes concentraciones.	Unidimensional	Expresada en segundos	Numérica discreta	Bajo: < 11 Normal: 11-13 Alto: > 13
Variable dependiente 2	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
TTPa	Se determinará con el reactivo Hemostat aPTT-EL en un autoanalizador de coagulación sobre muestras de sangre citratada a diferentes concentraciones.	Unidimensional	Expresada en segundos	Numérica discreta	Bajo: < 22 Normal: 22-32 Alto: > 32

Variable independiente	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Citrato de sodio	Concentración de buffer citrato de sodio 3.2% en tubos comerciales, y diluidos con solución salina fisiológica para obtener concentraciones diferentes.	Unidimensional	En porcentaje (%)	Numérica discreta	2.5% 3.0% 3.2% 3.5% 4.0%
Covariable	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Hematocrito	Obtenido por medición en un autoanalizador hematológico basado en impedanciometría	Unidimensional	En porcentaje (%)	Numérica continua	No aplica, dado que trabajaremos solo con hematocritos elevados.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Técnicas

Experimentación: emplearemos esta técnica dado que utilizaremos concentraciones crecientes de citrato de sodio sobre muestras de sangre con hematocritos elevados, esperando respuestas diferentes para el TP y TTPa. Este proceso nos permitirá explorar el comportamiento de ambas pruebas de coagulación en función a las diferentes concentraciones de citrato, de tal forma de obtener un factor de ajuste mediante un análisis de regresión.

Encuesta: Aplicaremos un instrumento estructurado para evaluar el estado de salud general de cada participante, para tener un mejor control sobre la confusión generada por un mal estado de salud.

3.7.2 Descripción de instrumentos

Aplicación del cuestionario SF-36: este instrumento permite evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Emplearemos la versión validada en Perú, la cual contiene 36 ítems divididos en 9 dimensiones. Cada ítem es calificado y la sumatoria de estos genera un score total con un rango que oscila entre 0 y 100 puntos. Mientras más alta es la puntuación, es mejor la calidad de vida en función a la salud del participante.

Diseño experimental: emplearemos 5 tubos con citrato de sodio 3.2% (2mL) (Greiner Bio One, Austria) para obtener sangre por punción venosa. Para esto, ya se conocerá el valor del hematocrito de cada participante, y servirá para proceder con las diluciones con solución salina fisiológica (NaCl, 0.85%) y obtener concentraciones de citrato de sodio de 2.5%, 3.0%, 3.2%, 3.5% y 4.0%. Posteriormente, se centrifugarán las muestras para obtener plasma y ejecutar las pruebas de coagulación.

Tiempo de protrombina: emplearemos un coagulómetro automatizado (ZONC, XL 1000 seris, China) y el reactivo de tromboplastina (Hemostat Thromboplastin-SI) 200 µL más 100 µL de plasma citratado previa incubación de 3 minutos a 37°C. El resultado final se expresará en segundos con dos decimales.

Tiempo de tromboplastina parcial activada: emplearemos el mismo equipamiento que para el TP; pero usaremos el reactivo de tromboplastina con activador de ácido elagénico (Hemostat aPTT). La reacción se realizará con 50 μ L de plasma citratado más 50 μ L del reactivo 1 (cefalina de cerebro de conejo, ácido elagénico y azida de sodio), incubación por 3 minutos a 37°C, y finalmente, añadiendo 50 μ L de CaCl₂. El resultado final se expresará en segundos con dos decimales.

3.7.3 Validez

El cuestionario SF-36 ha sido validado en población peruana y tiene un alfa de Cronbach de 0.82, lo que evidencia una buena consistencia interna (49). Respecto al TP, el fabricante dispone de calibradores que son diluidos a 100%, 50%, 25% y 12.5% para construir una curva de calibración y verificar la linealidad del ensayo.

3.7.4 Confiabilidad

El reactivo para TP cuenta con controles normales y patológicos que son corridos en cada turno de trabajo como política de control interno de la calidad. En ese sentido, nuestros hallazgos estarán respaldados por un ensayo cuya precisión es evaluada diariamente y reflejada en la no ocurrencia de errores sistemáticos identificados en las gráficas de Levey-Jennings.

3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

Las características de los participantes se presentarán en estadísticos descriptivos y según su escala de medición. El TP y TTPa serán presentados en medias y desviación estándar, así como sus intervalos de confianza al 95%. Realizaremos una comparación pareada del TP y TTPa ajustado y no ajustado mediante la prueba t-Student para datos pareados, previa verificación de distribución normal con la prueba de Shapiro-Wilk. Se considera como diferencia significativa cuando se obtenga un p-valor menor a 0.05. Para obtener el factor de ajuste, emplearemos un modelo de regresión lineal múltiple donde la variable respuesta será el TP y TTPa predicho, y las variables independientes serán el valor original de TP y TTPa, hematocrito y concentración de citrato de sodio empleado. Una vez obtenida la ecuación lineal, se tabulará diferentes escenarios para obtener una tabla con los nuevos factores de ajuste para TP y TTPa. Los cálculos se realizarán en el programa SPSS versión 24.0.

3.9 Aspectos éticos

El proyecto será presentado al Comité de Ética de la Universidad Privada Norbert Wiener para su revisión y aprobación. Emplearemos un consentimiento informado donde se consigna la participación voluntaria del paciente, el objetivo del estudio, procedimientos, beneficios y riesgos de la investigación. Los datos generados en el estudio serán anonimizados a fin de garantizar la confidencialidad de la información de los pacientes.

Ver anexo 1

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	AÑO 2023/2024																			
	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
Búsqueda bibliográfica en bases y repositorios de información científica	x	x																		
Formulación y redacción de proyecto de investigación		x	x	x																
Presentación y revisión de proyecto por el CIE					x	x	x	x												
Levantamiento de observaciones									x	x	x	x								
Presentación de proyecto corregido al CIE													x							
Aprobación del proyecto por el CIE														x						
Gestión administrativa en la EP de tecnología médica															x					
Programación para la sustentación de proyecto																x	x	x		
Sustentación y aprobación del proyecto de tesis																			x	x

4.2. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
SERVICIOS TERCEROS			
Internet x 5 meses	Mensual	100.00	500.00
Apoyo para encuesta	Mensual	500.00	500.00
SUBTOTAL			1000.00
TRANSPORTE			
Local x 30 días	2	200.00	400.00
SUBTOTAL			400.00
MATERIAL DE LABORATORIO			
Tubos con citrato 3.2% x 100 und	1	50.00	50.00
Agujas para extracción de sangre x 100 und	1	50.00	50.00
Kit para determinación de TP	2	200.00	400.00
Kit para determinación de TTPa	2	250.00	500.00
SUBTOTAL			1000.00
TOTAL			2400.00

REFERENCIAS

1. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med.* 2017;48(4):295-313.
2. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *British journal of anaesthesia.* 2015;114(2):217-24.
3. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Heeransh Dave declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
4. Gailani D, Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(6):1106-12.
5. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2007;27(8):1687-93.
6. Ignjatovic V. Prothrombin time/international normalized ratio. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ).* 2013;992:121-9.
7. Ignjatovic V. Activated partial thromboplastin time. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ).* 2013;992:111-20.
8. Shah MB, Braude D, Crandall CS, Kwack H, Rabinowitz L, Cumbo TA, et al. Changes in metabolic and hematologic laboratory values with ascent to altitude and the development of acute mountain sickness in Nepalese pilgrims. *Wilderness & environmental medicine.* 2006;17(3):171-7.
9. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society.* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):811-8.
10. Pichler Hefti J, Risch L, Hefti U, Scharrer I, Risch G, Merz TM, et al. Changes of coagulation parameters during high altitude expedition. *Swiss medical weekly.* 2010;140(7-8):111-7.
11. Danielson CF, Davis K, Jones G, Benson J, Arney K, Martin J. Effect of citrate concentration in specimen collection tubes on the International Normalized Ratio. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1997;121(9):956-9.
12. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% Sodium Citrate Concentration on Routine Coagulation Testing. *American Journal of Clinical Pathology.* 1997;107(1):105-10.

13. Ratzinger F, Lang M, Belik S, Schmetterer KG, et al. The Effect of 3.2% and 3.8% Sodium Citrate on Specialized Coagulation Tests. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(8):992-7.
14. Pai SH, Michalaros K. Effect of Sample Volume on Coagulation Tests. *Laboratory Medicine*. 1990;21(6):371-3.
15. Senes M, Inal BB, Aksungar FB, Cinaroglu I, Eker P, Sonmez C, et al. TBS preanalytical phase working group survey study – preanalytical phase in coagulation laboratories. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021;46(1):13-21.
16. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):400-5.
17. Kanahara M, Kai H, Okamura T, Wada T, Suda K, Imaizumi T, et al. Usefulness of high-concentration calcium chloride solution for correction of activated partial thromboplastin time (APTT) in patients with high-hematocrit value. *Thrombosis research*. 2008;121(6):781-5.
18. Silva VM, Rezende DC, Garcia ES, Cavaleiro C, Strunz CC. Effect of anticoagulant adjustment on prothrombin time test using two different PT reagents in patients with elevated hematocrit. *Practical laboratory medicine*. 2020;22:e00177.
19. Austin M, Ferrell C, Reyes M. Do elevated hematocrits prolong the PT/aPTT? *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology*. 2023;26(2):89-94.
20. Sehgal T, Nanda A, Prakash S, Subramanian A. Use of modified-citrate tube to rectify spurious coagulopathy in smoker's polycythaemia: medical resolution of a dentist's dilemma. 2022;15(1):e246102.
21. Kanahara M, Kai H, Okamura T, Wada T, Suda K, Imaizumi T, et al. Usefulness of high-concentration calcium chloride solution for correction of activated partial thromboplastin time (APTT) in patients with high-hematocrit value. *Thrombosis research*. 2018;121(6):781-5.
22. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*. 2015;56:432-54.
23. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. *New Fundamentals in Hemostasis*. 2013;93(1):327-58.
24. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39(3):331-8.
25. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: newer insights. 2014;20(s4):15-22.
26. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. *New fundamentals in hemostasis*. *Physiological reviews*. 2013;93(1):327-58.

27. Jourdi G, Calmette L, de Maistre E, Hurtaud MF, Siguret V, Gouin-Thibault I. Tiempo de Quick (tasa de protrombina), INR. EMC - Tratado de Medicina. 2017;21:1-7.
28. Lopez-Santiago N. Pruebas de coagulación. Acta Pediátrica de México. 2016;37:241.
29. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rishik Vashisht declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Priyanka Bhattacharya declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
30. Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). Journal of clinical laboratory analysis. 2000;14(3):101-14.
31. Sølbeck S, Ostrowski SR, Johansson PI. A review of the clinical utility of INR to monitor and guide administration of prothrombin complex concentrate to orally anticoagulated patients. Thrombosis journal. 2012;10(1):5.
32. Sermon AM, Smith JM, Maclean R, Kitchen S. An International Sensitivity Index (ISI) derived from patients with abnormal liver function improves agreement between INRs determined with different reagents. Thrombosis and haemostasis. 2010;103(4):757-65.
33. Yang R, Moosavi L. Prothrombin Time. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Leila Moosavi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
34. Lutomski DM, Djuric PE, Draeger RW. Warfarin therapy. The effect of heparin on prothrombin times. Archives of internal medicine. 2007;147(3):432-3.
35. Schultz NJ, Slaker RA, Rosborough TK. The influence of heparin on the prothrombin time. Pharmacotherapy. 1991;11(4):312-6.
36. Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. Partial Thromboplastin Time. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Zachary Yaker declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Peter Lopez declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
37. White GC, 2nd. The partial thromboplastin time: defining an era in coagulation. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2003;1(11):2267-70.
38. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. Clinics in laboratory medicine. 2014;34(3):453-77.
39. Lippi G, Favaloro EJ. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2008;34(7):604-11.

40. Kim H, Kim Y, Lee HK. Influence of Preanalytical Variables on Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Fibrinogen. *Clinical laboratory*. 2015;61(9):1337-40.
41. Chng WJ, Sum C, Kuperan P. Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. *Singapore medical journal*. 2005;46(9):450-6.
42. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1450(1):204-20.
43. Storz JF, Moriyama H. Mechanisms of hemoglobin adaptation to high altitude hypoxia. *High altitude medicine & biology*. 2008;9(2):148-57.
44. Sarkar S, Banerjee PK, Selvamurthy W. High altitude hypoxia: an intricate interplay of oxygen responsive macroevents and micromolecules. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;253(1-2):287-305.
45. Veiga de Cabo J, Fuente Díez Edl, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 2008;54:81-8.
46. Krithikadatta J. Normal distribution. *Journal of conservative dentistry : JCD*. 2014;17(1):96-7.
47. Mann KG, Whelihan MF, Butenas S, Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(10):2055-61.
48. Mondal H, Lotfollahzadeh S. Hematocrit. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Saran Lotfollahzadeh declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
49. Salazar FR, Bernabé E. The Spanish SF-36 in Peru: factor structure, construct validity, and internal consistency. *Asia-Pacific journal of public health*. 2015;27(2):Np2372-80.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: Diseño de un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados

Responsable

Investigadora principal

Lic. T.M. Yovana Alania Quenta

Universidad Privada Norbert Wiener

Teléfono: +51 950 994 430

Propósito del estudio:

Diseñar un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2

El estudio será necesario para:

Contar con un factor de ajuste desarrollado con población oriunda de Huancavelica, lo que permitirá controlar de forma más efectiva la calidad de resultados en pruebas de coagulación.

Participación, procedimientos y riesgos

1. Está garantizada toda la información que yo solicite, antes, durante y después del estudio.
2. Los resultados del procedimiento serán codificados usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimas.
3. Se realizará una entrevista a todos los participantes
4. Se aplicará un instrumento de 36 ítems para evaluar su calidad de vida relacionada con la salud.
5. Se obtendrá muestras de sangre en tubos de 2 mL para ejecutar dos pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada.

Beneficios:

Se obtendrá información sobre el estado de su coagulación y se le informará de acuerdo con los hallazgos. Si estuviese alterada alguna de las pruebas, Usted recibirá atención médica.

Compensación:

Mi participación en la investigación es voluntaria, no incurrirá en costos personales, y también no recibiré ningún tipo de auxilio financiero, resarcimiento o indemnización por esta participación.

Confidencialidad de la información:

Estoy consciente que los resultados obtenidos durante esta investigación serán divulgados en publicaciones científicas, de forma a preservar a confidencialidad de los datos.

Problemas o preguntas:

En caso haya algún problema o pregunta, o algún daño relacionado con la investigación, podré contactar a la investigadora responsable, Licenciada en Tecnología Médica de la Universidad Privada Norbert Wiener, responsable del proyecto.

Consentimiento /participación voluntaria:


1. Tengo a libertad de desistir o interrumpir mi participación en este estudio en el momento en que deseo, sin necesidad de cualquier explicación, bastando informar oralmente o por escrito al investigador de mí recusa.
2. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber a la investigadora o de no responderlas.
3. El abandono no causará ningún prejuicio.

Yo.....Yovana Alania Quenta.....identificado con DNI.....47418860....., concuerdo de libre y espontánea voluntad autorizar la participación de mi hijo/a.....en el estudio.

“Declaro que obtuve toda la información necesaria y fui esclarecido(a) de todas las dudas presentadas”.

Fecha: ____07 de diciembre del 2023

Firma: _____



Si no puede firmar, ponga su huella digital en el espacio abajo:



ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Id de participante:

Fecha de evaluación: / /

.....

I. Instrucciones generales

El tiempo de protrombina (TP) y tromboplastina parcial activada (TTPa) son pruebas de laboratorio que evalúan el estado de coagulación en pacientes con riesgo de cuadros hemorrágicos. Sin embargo, estas pruebas pueden alterarse en personas que viven en regiones de elevada altitud, debido a su incremento en el hematocrito. En ese sentido, el laboratorio debe emplear y factor de ajuste para corregir los volúmenes de anticoagulante usado en la muestra de sangre obtenida; pero para lograr esto, es ideal que cada laboratorio estandarice y genere un factor de ajuste propio. En ese sentido, esta investigación tiene por objetivo diseñar un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2. Por ello, agradeceremos que responda el numeral II y III: SF36-Cuestionario de calidad de vida relacionado a la salud.

II. Características demográficas

a) Edad: años

b) Sexo: Varón Mujer

III. SF36-Cuestionario de calidad de vida relacionado a la salud.

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ¹ Excelente	<input type="checkbox"/> ² Muy buena	<input type="checkbox"/> ³ Buena	<input type="checkbox"/> ⁴ Regular	<input type="checkbox"/> ⁵ Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ¹	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ²	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> ³	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁴	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁵
--	---	--	--	---

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

IV. Pruebas de laboratorio

a. Valor de hematocrito:

b. Pruebas de coagulación

Concentración de citrato	TP (segundos)	TTPa (segundos)
Basal		
2.5%		
3.0%		
3.2%		
3.5%		
4.0%		

ANEXO 3: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DEL PROYECTO: DISEÑO DE UN FACTOR DE CORRECCIÓN PARA TIEMPO DE PROTROMBINA Y TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA EN PACIENTES SANOS CON HEMATOCRITOS ELEVADOS

AUTORA: YOVANA ALANIA QUENTA

Problema de investigación	Objetivos de investigación	Variables	Dimensiones	Metodología
<p>General: ¿Cuál será el mejor factor de corrección para el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2?</p>	<p>General: Diseñar un factor de corrección para tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en pacientes sanos con hematocritos elevados atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica II-2</p>	<p>Variable dependiente 1: Tiempo de protrombina</p> <p>Variable dependiente 2: Tiempo de tromboplastina parcial activada</p>	<p>Unidimensional</p>	<p>Enfoque de la investigación: Cuantitativo</p> <p>Tipo de investigación: Aplicada</p> <p>Nivel de investigación: Exploratorio</p> <p>Método de investigación: Hipotético deductivo</p> <p>Diseño de investigación: Experimental</p>
<p>Específico: ¿Existirá diferencias significativas entre el tiempo de protrombina corregido y no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados?</p> <p>¿Existirá diferencias significativas entre el tiempo de tromboplastina parcial activada corregida y no corregida por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados?</p>	<p>Específico: Comparar el tiempo de protrombina corregido y no corregido por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados</p> <p>Comparar el tiempo de tromboplastina parcial activada corregida y no corregida por el factor en pacientes sanos con hematocritos elevados</p>	<p>Variable independiente: Citrato de sodio</p> <p>Covariables: Hematocrito</p>	<p>Unidimensional</p>	<p>Población: Muestras de sangre procedente de pacientes con hematocrito elevado atendidos en el Hospital Regional de Huancavelica.</p> <p>Muestra: 30 pacientes seleccionados según criterios de elegibilidad y por conveniencia.</p> <p>Técnicas de procesamiento de datos: media y desviación estándar, prueba t pareada y regresión lineal con cálculo de intervalo de confianza al 5%. Empleo de SPSS v.24.</p>

● 18% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 17% Internet database
- 2% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 8% Submitted Works database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	repositorio.ucsg.edu.ec Internet	2%
2	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	2%
3	hdl.handle.net Internet	1%
4	digitum.um.es Internet	1%
5	abagnarelli-bioquimica.blogspot.com Internet	1%
6	labmedica.es.axis1.net Internet	<1%
7	uwiener on 2023-05-22 Submitted works	<1%
8	edulabc.com.mx Internet	<1%