



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**

Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025

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

**Presentado por:**

**Autor:** Cuadrado Baltazar, Jordan Jhoel

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2943-6011>

**Asesor:** Dr. Avelino Callupe, Paul Fortunato

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3133-1390>

**Lima – Perú**

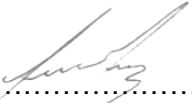
**2024**

 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, JORDAN JHOEL CUADRADO BALTAZAR 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 “MARCADORES HEMOSTÁTICOS Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES ADULTOS DIABÉTICOS TIPO 2 DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN MEDRANO – MINSA, HUÁNUCO-2025”. Asesorado por el docente: Dr. PAUL FORTUNATO AVELINO CALLUPE DNI 41043323 ORCID 0000-0003-3133-1390 tiene un índice de similitud de (10) (DIEZ) % con código OID: 14912: 375174130 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  
 Jordan Jhoel Cuadrado Baltazar  
 DNI: 74041855

  
 .....  
 Firma  
 Dr. Paul Fortunato Avelino Callupe  
 DNI: 41043323

Lima, 06 de Setiembre de 2024

 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>

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.

<p>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.</p>
--

## ÍNDICE

<b>1. EL PROBLEMA</b> .....	1
1.1. Planteamiento del Problema .....	1
1.2. Formulación del Problema.....	3
1.2.1. Problema general.....	3
1.2.2. Problemas específicos .....	3
1.3. Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1. Objetivo general .....	4
1.3.2. Objetivos específicos .....	4
1.4. Justificación de la Investigación.....	5
1.4.1. Teórica.....	5
1.4.2. Metodológica.....	5
1.4.3. Práctica.....	6
1.5. Delimitaciones de la investigación .....	6
1.5.1. Temporal .....	6
1.5.2. Espacial .....	6
1.5.3. Recursos .....	7
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
2.2. Bases teóricas .....	14
2.3. Formulación de hipótesis.....	53
2.3.1. Hipótesis general.....	53

2.3.2.	Hipótesis específicas .....	53
<b>3.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>54</b>
3.1.	Método de la investigación.....	54
3.2.	Enfoque de la investigación.....	54
3.3.	Tipo de investigación.....	54
3.4.	Diseño de la investigación .....	54
3.5.	Población, muestra y muestreo .....	55
3.6.	Variables y operacionalización.....	59
3.7.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	61
3.7.1.	Técnica .....	61
3.7.2.	Descripción de instrumentos .....	61
3.7.3.	Validación .....	61
3.7.4.	Confiabilidad.....	62
3.8.	Plan de procesamiento y análisis de datos .....	62
3.9.	Aspectos éticos .....	65
<b>4.</b>	<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....</b>	<b>67</b>
4.1.	Cronograma de actividades .....	67
4.2.	Presupuesto.....	68
<b>5.</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>69</b>
	Anexo 1: Matriz de consistencia.....	80
	Anexo 2: Matriz de operacionalización de variables .....	82

Anexo 3: Instrumento .....	83
Anexo 4: Validez del instrumento .....	85

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios para el diagnóstico de diabetes en personas no embarazadas .....	24
<b>Tabla 2.</b> Criterios que definen la prediabetes en personas no embarazadas.....	24
<b>Tabla 3.</b> Recomendaciones glucémicas para adultos con diabetes no embarazadas .....	29
<b>Tabla 4.</b> Marcadores hemostáticos en la diabetes y su utilidad .....	40
<b>Tabla 5.</b> Marcadores hemostáticos en la diabetes y su metodología y/o técnica .....	40
<b>Tabla 6.</b> Cambios observados en la diabetes mellitus en los procesos protrombóticos y antitrombóticos en condiciones fisiológicas .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mecanismo propuesto de predisposición genética y resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes mellitus tipo 2 .....	15
<b>Figura 2.</b> Vías de señalización implicadas en la secreción de insulina en las células beta en condiciones fisiológicas (A) y mecanismos que conducen a la disfunción (B) .....	16
<b>Figura 3.</b> Disfunción mitocondrial y contribución al desarrollo de DM2.....	17
<b>Figura 4.</b> Efectos de la estimulación de la insulina sobre el tejido adiposo sano e hipertrófico .....	18
<b>Figura 5.</b> Vías de señalización implicadas en la señalización de la insulina en los hepatocitos .....	20
<b>Figura 6.</b> Factores implicados en los resultados de riesgo cardiovascular de la DM2 y las interacciones entre ellos.....	21
<b>Figura 7.</b> Dislipidemia diabética: mecanismos que conducen a la dislipidemia DM2 y el aclaramiento de lipoproteínas en condiciones fisiológicas y resistencia a la insulina .....	22
<b>Figura 8.</b> Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cambios patológicos que conducen a la perpetuación de la disfunción de la insulina .....	23
<b>Figura 9.</b> Componentes de una máquina de HPLC.....	26
<b>Figura 10.</b> Método inmunológico de determinación de HbA1c.....	27
<b>Figura 11.</b> Método enzimático de determinación de HbA1c .....	28
<b>Figura 12.</b> Mecanismos de agregación plaquetaria.....	31
<b>Figura 13.</b> Las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación .....	33
<b>Figura 14.</b> Anticoagulantes y sus sitios de acción .....	35
<b>Figura 15.</b> Vía fibrinolítica .....	36
<b>Figura 16.</b> Modelo celular del sistema de coagulación.....	37
<b>Figura 17.</b> Ley de Lambert-Beer.....	41
<b>Figura 18.</b> Esquema de detección de coagulación convencional mediante métodos ópticos .....	42

<b>Figura 19.</b> Esquema que ilustra la forma electromecánica convencional del método de detección de coagulación utilizando una sonda eléctrica móvil .....	43
<b>Figura 20.</b> Esquema que ilustra la forma mecánica convencional de métodos de detección de coagulación basados en bolas de acero: (a) cambio en el rango de movimiento de la bola de acero magnética .....	43
<b>Figura 21.</b> Esquema que ilustra la forma mecánica convencional de métodos de detección de coagulación basados en bolas de acero: (b) contacto de rotura de la bola de acero con los sensores magnéticos .....	44
<b>Figura 22.</b> Impedancia eléctrica .....	45
<b>Figura 23.</b> Esquema del ensayo elisa sándwich de dos sitios .....	46
<b>Figura 24.</b> Impacto de la hiperglucemia intracelular en las células endoteliales y las vías metabólicas alternativas .....	47

## **1. EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del Problema**

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por el incremento de la glicemia (nivel de azúcar en sangre) consecuente por la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, el cual altera los mecanismos de coagulación sanguínea, aumentando el riesgo de trombosis y hemorragia, asociándose con una alta probabilidad de enfermedades renales, oftalmológica, neurológicas y cardiovasculares (1). Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), 463 millones de adultos vivían con diabetes en el mundo en el año 2019, del cual el 90% correspondía a la diabetes tipo 2 (2). Estimando que para el año 2045 la cifra incrementara aproximadamente a 700 millones, lo cual compromete de manera alarmante al sistema de salud de manera mundial (2). En América alrededor de 62 millones de personas padecen diabetes, dado a que el 40% de los que padecen esta enfermedad no son conscientes de ello, se proyecta que la cifra alcance los 109 millones para el año 2040 (3). El sobrepeso, obesidad e inactividad física son los principales factores de riesgo, notándose que el 80,7% de adolescentes son insuficientes activos (3). En el Perú, la FID estima que el 5,9% de la población padecen diabetes, siendo un total de 1300700 casos, y según las OMS la DM en el Perú es la octava causa de muerte (4,5).

Diversos autores establecen que los pacientes diabéticos debido a la hiperglucemia crónica predisponen a un estado protrombótico multifactorial, donde la disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, alteraciones de la cascada de coagulación, alteración en la fibrinólisis, como en la inflamación crónica de bajo grado, son factores determinantes (6,7). Siendo las plaquetas como participante activo en el inicio y mantenimiento de la inflamación vascular, secretan un amplio espectro de mediadores inflamatorios, debido a ello las plaquetas pueden interactuar con los leucocitos por lo cual la trombosis y la inflamación son procesos

fundamentalmente vinculados (8). Los pacientes con DM2, presentan una serie de marcadores hemostáticos donde se ve un estado de hipercoagulabilidad e hipofrinólisis, donde la cascada de coagulación se activa, notándose que el factor tisular (TF), factor VII (FVII), factor VIII (FVIII), factor de von Willebrand (vWF) y fibrinógeno se encuentran aumentados, contribuyendo a un mayor riesgo de enfermedad vascular (6,7,9). Los niveles de protrombina son más altos en pacientes con diabetes a comparación de diversos grupos de controles sanos (10) además los pacientes con DM2 se asocian a una inhibición de la fibrinólisis que se debe principalmente al elevado aumento de los niveles del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), notándose las alteraciones de estos marcadores hemostáticos en la diabetes tipo 2 (7,11).

En la ciudad de Lima Perú durante el año 2020, en un área urbana de 168 pacientes con edades igual o mayor de 39 años con diagnóstico de diabetes mellitus y con tratamiento de 1 año a más, se estimó que el promedio de su valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) era de 7,78%, siendo un indicativo de un inadecuado control metabólico (12). El control glucémico de los pacientes con DM2 se evalúa mediante la prueba denominada HbA1c el cual tiene que ser certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina (NGSP, por sus siglas en inglés), se establece que es un “ponderado” teniendo en consideración que se ve afectado por la exposición reciente a la glicemia (13). Los resultados de la prueba de HbA1c es reportado en porcentaje y su valor es directamente proporcional, cuanto sea mayor o menor la glicemia en los últimos dos o tres meses será un indicativo de un mayor o menor valor porcentual (13).

Por todo lo anterior, el problema de este estudio se centra en la investigación, mediante los marcadores hemostáticos y su asociación con la HbA1c ampliará el conocimiento y su mejor interpretación fisiopatológica de esta enfermedad, mejorando la atención preventiva, diagnóstico y tratamiento adecuado de las enfermedades subyacentes que puedan conllevar la DM2.

## **1.2. Formulación del Problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es el nivel de relación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?

### **1.2.2. Problemas específicos**

- ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de hiper-reactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?
- ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?
- ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?
- ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?
- ¿Cuál es la caracterización de los datos demográficos de los pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?

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

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar el nivel de relación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar el nivel de relación entre el marcador de hiper-reactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Determinar el nivel de relación entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Determinar el nivel de relación entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Determinar el nivel de relación entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Caracterizar los datos demográficos de los pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025

## **1.4. Justificación de la Investigación**

### **1.4.1. Teórica**

La justificación teórica de esta investigación reside en determinar los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2, ya que su relación tiene implicaciones clínicas y terapéuticas. Como se describe la diabetes mellitus es un trastorno que afecta al metabolismo celular, donde el daño vascular genera un estado de hipercoagulabilidad e hipofrinólisis (6). La hiperglucemia contribuye a un estado de hiperfibrinogenemia, lo que aumenta la formación de trombina y los productos de la degradación del fibrinógeno. (14) Debido a la persistente hiperglicemia expuesta en las células rojas esta resulta en una glicación de la hemoglobina, y otras proteínas procoagulantes dando como resultado la incompleta activación y función de la cascada de coagulación por lo que generara un decaimiento de la disponibilidad de estas proteínas procoagulantes afectando la condición clínica de los pacientes diabéticos en su capacidad de coagulación (15).

### **1.4.2. Metodológica**

La justificación metodológica de esta investigación aplicara un enfoque cuantitativo de las dos variables a investigar, por lo que se desarrolló un instrumento de recolección de datos de la variable 1 (marcadores hemostáticos) y variable 2 (hemoglobina glicosilada) de los pacientes adultos con diabetes tipo 2, lo que permitirá realizar su análisis estadístico. Es de nivel correlacional ya que permitirá comparar y demostrar la relación entre estas dos variables de estudio y posteriormente probar la hipótesis que se está formulando (16). Por lo tanto, evaluar la relación entre los marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada brindará un aporte al seguimiento y monitoreo de los pacientes con diabetes tipo 2 el cual permitirá confirmar la relación en la población en estudio.

### **1.4.3. Práctica**

La justificación práctica de esta investigación aportará nuevos conocimientos sobre la relación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2, contribuyendo al avance de la ciencia y al desarrollo de nuevas líneas de investigación. Esta investigación también servirá de referencia para otros investigadores, profesionales y estudiantes interesados en el tema (17). Los beneficios de esta investigación se extenderán en mejorar el protocolo de pruebas a solicitud por el médico tratante, en relación con los pacientes con diabetes tipo 2, ya que tiene el potencial de mejorar su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Comprender la asociación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada permitirá ajustar el tratamiento anticoagulante y antidiabético de los pacientes, evitando o reduciendo las complicaciones tromboticas y hemorrágicas, se puede optimizar el uso de los recursos y garantizar la calidad de los resultados.

## **1.5. Delimitaciones de la investigación**

### **1.5.1. Temporal**

El presente trabajo de investigación se determinará los niveles de los marcadores hemostáticos y la relación que tiene con la hemoglobina glicosilada durante el periodo anual del 2025.

### **1.5.2. Espacial**

El presente trabajo de investigación se desarrollará en el Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano en el departamento de Huánuco, siendo una institución perteneciente al MINSA.

### **1.5.3. Recursos**

Serán participes los pacientes para la recopilación de los datos clínicos y demográficos de pacientes con diabetes; los gastos de bienes y servicios adicionales serán financiados por el investigador principal.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1.1. Nacionales

Guevara A. (Perú, 2022) tuvo como objetivo “Determinar el nivel de control de la enfermedad a través de la hemoglobina glicosilada a pacientes diabéticos en consulta médica privada y proponer recomendaciones”. Realizo un estudio descriptivo de corte transversal, en un centro médico privado en un área urbana de Lima, Perú, en 2020. Aplicaron un estudio donde se analizó una muestra de 168 pacientes con edades igual o mayor de 39 años con diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus por 1 año a más, con un punto de corte de HbA1c menor igual a 7%. Los resultados obtenidos fue que el valor promedio de hemoglobina glicosilada fue de 7.78%, 44% con un control inadecuado y 56% con un control adecuado. Concluyendo que existe un inadecuado control metabólico en los pacientes diabéticos y es necesario replantear las medidas de salud en todos los niveles de atención (12).

Iparraquirre F. (Perú, 2016) tuvo como objetivo “Determinar el promedio del inhibidor activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) en diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen”. Realizo un estudio descriptivo, de corte transversal, seleccionando 632 paciente mayores de 18 años, 263 varones y 369 mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 2. Aplicaron un estudio donde se analizaron los marcadores plasmáticos: PAI -1; tPA, fibrinógeno y homocisteína. El estado de diabetes se evaluó con la HbA1c considerando paciente no controlado con valor mayor de 5.9%. Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes no controlados su promedio de PAI – 1 fue de 61,9 ng/ml en comparación con el grupo de pacientes diabéticos controlados el promedio de PAI – 1 fue de 37,6 ng/ml. Además, que los pacientes no controlados tienen un mayor riesgo de niveles elevados de PAI – 1 (3,9 veces), tPA (1,5 veces) y fibrinógeno (1,6 veces). Concluyendo que los pacientes diabéticos

tipo 2 no controlados presentan un incremento en los niveles promedio del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1. (18)

Camacho L., et al. (Perú, 2014) tuvieron como objetivo “Identificar la proporción de pacientes con diabetes mellitus tipo2 que alcanzan el control glicémico en un programa de diabetes”. Realizaron un estudio de corte transversal donde la población de estudio fueron todos los pacientes (n=450) con diagnóstico de DM2 admitidos en el programa hasta el año 2013, posteriormente solo se emplearon a 112, descartando a 338 por datos incompletos y asistencia irregular al programa. Se definió un control glicémico según la HbA1c menor de 7%, glicemia de ayuno menor de 115 mg/dl y/o glicemia posprandial menor de 160 mg/dl. Los resultados mostraron el promedio de edad  $63.2 \pm 10.5$  años y 62% de sexo femenino, 31.3% pacientes tuvieron solo diagnóstico de DM2 y 53.6% tuvieron además hipertensión arterial, en el IMC 29.5% normal, 51.8% sobrepeso y 18.7% obesidad, en la hemoglobina glicosilada el promedio fue de  $8.6\% \pm 2.2\%$  con 25% controlados, el promedio de glucosa en ayuno fue de  $154.8 \pm 55.5$  mg/dl con 26% controlados. Concluyeron que sólo una cuarta parte de los pacientes con DM2 en el programa hospitalario de diabetes lograron el control glucémico (19).

### **2.1.2. Internacionales**

Khan A., et al. (Pakistan, 2023) tuvieron como objetivo “Investigar los parámetros hemostáticos y evaluar su relación con las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”. Realizaron un estudio transversal comparativo en el Instituto de Oftalmología de las Fuerzas Armadas en Rawalpindi Pakistan, de julio a diciembre de 2020. Incluyeron 60 pacientes con diabetes tipo 2 de 40 a 70 años de ambos sexos y 60 pacientes sanos, para ello se realizaron las mediciones de HBA1c, TP, APTT y niveles de fibrinógeno, tomándose además fotos de la retina. Los resultados del recuento de plaquetas se encontraron en el rango

normal pero menor en los pacientes con DM2 ( $177.5 \pm 18.3$  vs  $231.2 \pm 18.1$ ,  $p < 0.001$ ), los niveles de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes con DM2 ( $298.2 \pm 11.4$  vs  $256.6 \pm 6.5$ ,  $p < 0.001$ ), no se encontró diferencia significativa entre el TP y TPTA en ambos grupos, los casos más complicados tenían niveles de HbA1c ( $>7\%$ ) que los del grupo control ( $p < 0,001$ ), evidenciándose una alta relación entre HbA1c y la retinopatía diabética. Concluyeron que el aumento del índice glucémico ocasiona un trastorno en el perfil de la coagulación, aumentando los niveles de fibrinógeno, disminución del recuento de plaquetas y un incremento de las complicaciones microvasculares (20).

Palella E., et al. (Italia,2020) tuvieron como objetivo “Investigar la asociación de los parámetros hemostáticos de laboratorio, las moléculas de adhesión circulantes (ADM), el recuento de glóbulos blancos (WBC) y la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) con la DM2 y el control glucémico”. Realizaron un estudio de casos y controles, donde se inscribieron 41 pacientes con DM2 y 41 controles sanos, para evaluar el control glucémico, la cohorte de DM2 se amplió a 133 pacientes y se subclasificó según su HbA1c  $<7\%$  y  $>7\%$  ( $n=58$  y  $n=75$ ). Se aplicaron los exámenes de glucosa en sangre, HbA1c, TP, TPTA, fibrinógeno, inhibidor de activador del plasminógeno-1 (PAI-1), parámetros de plaquetas y leucocitos, molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y selectinas (E-, P-, L-). Los resultados demostraron un aumento en el porcentaje de actividad de TP, PAI-1, VCAM-1, leucocitos y recuento de neutrófilos mayor en pacientes con DM2, así como el control glucémico deficiente ( $HbA1c \geq 7$ ) se correlacionó con mayor actividad de TP ( $p = 0,015$ ) y niveles elevados de selectina E ( $p = 0,009$ ), selectina P ( $p = 0,012$ ) y relación neutrófilo/linfocito (NLR) ( $p = 0,019$ ); se encontró una correlación positiva entre HbA1c, PAI-1 ( $p = 0,005$ ;  $r = 0.248$ ) y MPV ( $p = 0,022$ ;  $r = 0.202$ ); además se encontraron otras correlaciones significativas entre la glucemia en ayunas, PAI-1

( $p < 0,0001$ ), E-selectina ( $p = 0,029$ ), ICAM-1 ( $p = 0,009$ ) y P-selectina ( $p = 0,044$ ). Al analizar a los pacientes con  $HbA1c \geq 7\%$ , se encontró correlación positiva entre  $HbA1c$ , PAI-1 ( $p = 0,037$ ;  $r = 0.259$ ), MPV ( $p = 0,016$ ;  $r = 0.294$ ), así como en glucosa en ayunas y selectina E. ( $p = 0,016$ ). Concluyeron que la DM2 como el mal control glucémico afectan algunos parámetros de hemostasia, inflamación y moléculas de adhesión, por lo que se necesitan más estudios para establecer su utilidad como marcador de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes (7).

Omer A. (Sudan, 2020) tuvo como objetivo “Evaluar el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y los trombocitos entre los pacientes sudaneses con diabetes”. Realizo un estudio observacional, descriptivo y transversal, en Sudan-Khartoum y en el estado de Algazeera de mayo 2011 a Julio 2011; los pacientes fueron seleccionados del área de emergencia siendo 57 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 de diferentes edades y sexo. El estudio fue de un total de 57 pacientes diabéticos y 20 de grupo control. Realizándose diversos estudios entre el grupo de diabéticos y de grupo control se obtuvo como media de 16 segundos en la prueba de TP, mientras que en el grupo control fue de 14,6 segundos, obteniendo un P-valor 0.003; la media del INR fue de 1.32 y del grupo control 1.13, obteniendo un P-valor 0.000; la media de tiempo parcial de tromboplastina activada en segundos fue de 44.97 y del grupo control 34.32, obteniendo un P-valor 0.003; la media en conteo de plaquetas por mililitro era de 194.54 y del grupo control 262.95 obteniendo un p-valor de 0.001. Concluyendo que los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a desarrollar un estado de hipercoagulación y desarrollar un rápido deterioro de la coagulación (21).

Binia S., et al. (India, 2020) tuvieron como objetivo “Comparar los parámetros del perfil de coagulación en pacientes con DM tipo 2 con buen control glucémico (hemoglobina glucosilada ( $HbA1c$ )  $< 7$ ) y control glucémico deficiente ( $HbA1c \geq 7$ ) y evaluar la asociación del perfil de

coagulación y el control glucémico en pacientes diabéticos”. Realizaron un estudio de corte transversal en el SRM Medical College Hospital and Research Center Potheri, distrito de Kancheepuram, Tamil Nadu, India. Aplicándose a una población de 84 pacientes diabéticos, los cuales 42 pacientes con HbA1C < 7 se consideraron como grupo 1 y 42 pacientes con HbA1C > 7 como grupo 2, analizándose las pruebas de perfil de coagulación, tiempo de sangría, recuento de plaquetas, TP, TTPA, fibrinógeno y dímero D. Los resultados mostraron que el tiempo de sangría, TTPA y concentración de fibrinógeno aumentaron en los pacientes con DM2 con control glucémico deficiente ( $p < 0,05$ ) en comparación con los de buen control glucémico, sin evidenciarse cambios en el recuento de plaquetas, TP y dímero D. Concluyendo que los diabéticos con HbA1c  $\geq 7$  revelaron variaciones en el perfil de coagulación en comparación con los diabéticos con HbA1c < 7, observándose alteraciones en TTPA, fibrinógeno y tiempo de sangría en función la glucemia lo que podría conllevar a complicaciones tromboembólicas (22).

Ambelu Y., et al. (Suiza, 2018) tuvieron como objetivo “Evaluar el estado de la coagulación de pacientes diabéticos tipo II”. Realizaron un estudio transversal comparativo entre pacientes diabéticos tipo II tratados, no tratados y no diabéticos en el hospital de referencia Bahir Dar Felege Hiwot, noroeste de Etiopía. Se recogieron 4 ml de sangre para determinar el PT, aPTT y recuento de plaquetas, se ingresaron en SPSS versión 20 y se analizaron los datos usando ANOVA unidireccional para comparar las medias de PT y aPTT. Los resultados mostraron que el aPTT promedio de pacientes con diabetes tipo II, tanto tratados como no tratados, fue de  $32,8 \pm 4,12$  s,  $34,4 \pm 5,3$  s y  $25,42 \pm 8,46$  s, respectivamente. Se observó que el 60,0% de los pacientes diabéticos no tratados presentaron niveles normales PT, aPTT y recuento plaquetario de 92,5%. Se encontró una disminución significativa en el aPTT en los pacientes diabéticos no tratados en comparación con los controles tratados y no diabéticos, con una diferencia estadísticamente

significativa ( $P < 0,001$ ). Se concluyo que el acortamiento del aPTT en pacientes diabéticos tipo II no tratados podría ser un marcador útil en pacientes con diabetes (23).

Agarwal C., et al. (India, 2018) tuvieron como objetivo “Evaluar el perfil de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina y fibrinógeno) en la diabetes tipo 2 y analizar las correlaciones entre el índice de masa corporal, la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada y la duración de la diabetes con los parámetros de coagulación”. Realizaron un estudio de casos y controles incluyendo a 60 pacientes con DM tipo 2 y 30 individuos como grupo control, los pacientes diabéticos se agruparon en dos grupos de 30 pacientes sin complicaciones y 30 con alguna complicación microvascular asimismo estos se agruparon con  $HbA1c \leq 7\%$  y con  $HbA1c > 7\%$ . Se aplicaron las pruebas de HbA1c, APTT, TP, fibrinógeno, pruebas de función hepática (LFT), pruebas de función renal (KFT) y calcio/fosforo/fosfatasa alcalina (Ca/Phos/ALP). Los resultados de los pacientes diabéticos sin complicaciones mostraron una media en las pruebas de TP (10.823), APTT (27.593), INR (0.826), fibrinógeno (286.73) y los pacientes diabéticos con complicaciones una media en TP (10.510), APTT 24.107, INR (0.798), fibrinógeno (375.03) mostrando un p-valor TP ( 0.108), APTT (0.000), INR (0.116), fibrinógeno (0.000), sin embargo el grupo control llego a obtener la siguiente media en sus pruebas TP (15.683), APTT (36.207), INR (1.2060), fibrinógeno (230.73) . Se concluyo que los pacientes con DM con complicaciones tienen valores más bajos de TP y APTT, asimismo niveles más altos de fibrinógeno que los pacientes sin complicaciones, indicando que el TP y TTPA acortado y fibrinógeno elevado serian marcadores útiles para aquellos con alto riesgo en complicaciones trombóticas (24).

Ephraim R., et al. (Ghana, 2017) tuvieron como objetivo “Evaluar el perfil de coagulación de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en un hospital de distrito de Ghana”.

Realizaron un estudio de casos y controles hospitalario de enero a abril de 2015 en el Hospital Municipal Agona Swedru. Aplicaron el estudio a 60 personas con DM2 y 40 sin DM2, para ello recogieron muestras de sangre para coagulación y bioquímica, analizándose posteriormente con GraphPad Prim versión 5. Los resultados de APTT y TP en pacientes con DM2 fue más corto que en aquellos sin diabetes (( $20.88 \pm 5.19$  vs.  $31.23 \pm 5.41$ ,  $P=0.0001$ ; y  $11.03 \pm 2.06$  segundos vs.  $14.46 \pm 1.86$  segundos,  $P=0.0001$ ); el INR fue menor en pacientes con DM2 en comparación con los no diabéticos ( $0.83 \pm 0.18$  vs.  $1.13 \pm 0.17$ ,  $P=0.0001$ ), sin encontrarse diferencia significativa en el recuento de plaquetas en ambos grupos ( $179.85 \pm 66.15 \times 10^3 /\text{mm}^3$  vs.  $168.55 \pm 35.77 \times 10^3 /\text{mm}^3$ ,  $P=0.326$ ). Concluyendo que los pacientes con DM2 tenían un APTT y TP más cortos, además los niveles de calcio ionizado en suero fueron más altos en los pacientes con DM2, sugiriendo un mayor riesgo de trombosis (25).

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es un trastorno metabólico que eleva los niveles de azúcar en sangre (glicemia), caracterizándose por una producción insuficiente de insulina o una respuesta ineficaz de los tejidos a esta hormona. La hiperglucemia crónica resultante ocasiona complicaciones graves, tanto microvasculares (retinopatía y nefropatía) como macrovasculares, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (26–28).

#### **2.2.1.1. Epidemiología**

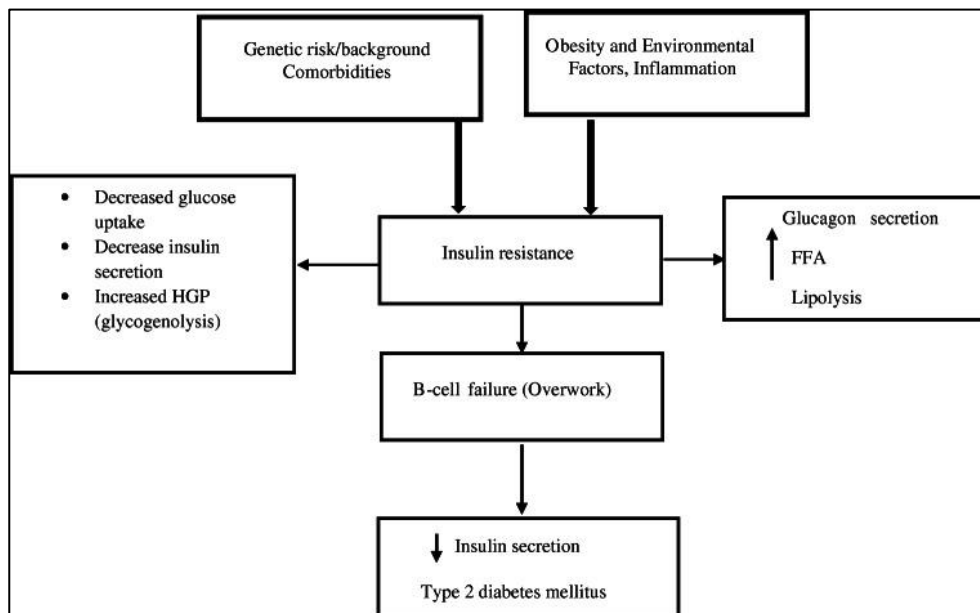
Según la federación internacional de diabetes (FDI), en el año 2021 se informó 537 millones (10.5%) de la población adulta (20-79 años) padece de diabetes, siendo la mitad que desconoce que vive con esta enfermedad (29). Las proyecciones para el año 2030 será de 643

millones y para el año 2045 muestran que aproximadamente 783 millones padecerá esta enfermedad, lo cual es un aumento del 46% (29).

### 2.2.1.2. Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que implica la influencia de diversos genes relacionados con la obesidad, resistencia a la insulina y factores ambientales (30).

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son obesos, con grasa abdominal que promueve la resistencia a la insulina a través de mecanismos inflamatorios. La desregulación de adipocinas, inflamación, anomalías en incretinas, hiperglucagonemia, reabsorción renal de glucosa y microbiota intestinal anormal también juegan un papel en la enfermedad (27,28,30).

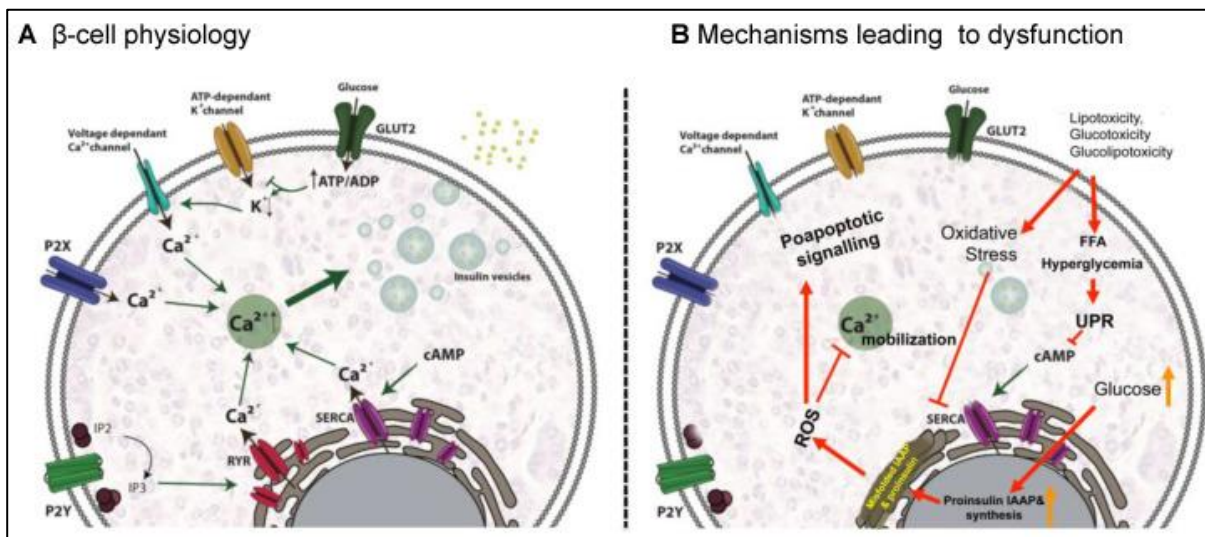


**Figura 1.** Mecanismo propuesto de predisposición genética y resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (30)

#### 2.2.1.2.1. Fisiología de las células beta

La liberación de insulina se inicia cuando altas concentraciones de glucosa son internalizadas por el transportador de glucosa 2 (GLUT2). Esto aumenta la relación ATP/ADP, cerrando los canales de potasio dependientes de ATP, despolarizando la membrana y abriendo los canales de calcio dependientes de voltaje. La entrada de calcio desencadena la exocitosis de insulina. Otros canales de calcio como receptor purinérgico X (P2X), receptor purinérgico Y (P2Y), retículo sarcoendoplasmático  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa (SERCA) y canal receptor de rianodina (RyR) también contribuyen a la movilización de calcio y la secreción de insulina (27).

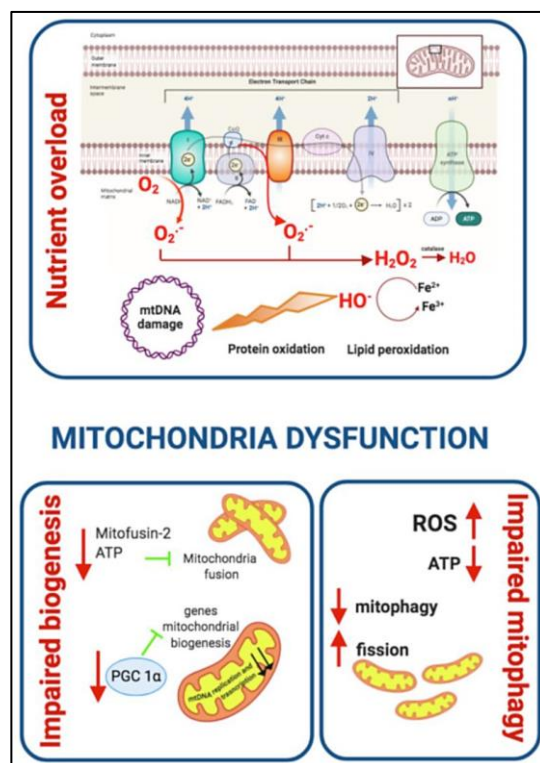
La hiperglucemia y la hiperlipidemia inducen estrés oxidativo, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) que inhiben la movilización de calcio y activan señales proapoptóticas. El exceso de ácidos grasos libres y la hiperglucemia activan la respuesta de proteína desplegada (UPR) y generan estrés en el retículo endoplásmico (RE). Niveles elevados de glucosa aumentan la biosíntesis de proinsulina y polipéptidos amiloides de los islotes (IAAP), generando más ROS (27).



**Figura 2.** Vías de señalización implicadas en la secreción de insulina en las células beta en condiciones fisiológicas (A) y mecanismos que conducen a la disfunción (B) (27)

### 2.2.1.2.2. Disfunción mitocondrial

El estrés oxidativo, la biogénesis mitocondrial defectuosa y la mitofagia deteriorada a esta disfunción. La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) conecta la disfunción mitocondrial con la resistencia a la insulina (IR). La sobrecarga de nutrientes aumenta el flujo de electrones en la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial, y el exceso de electrones se transfiere al oxígeno, produciendo superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Las ROS oxidan proteínas, dañan el ADN y los lípidos de las membranas. La mitofusina-2 y el coactivador-1 del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ) están regulados negativamente, reduciendo la biogénesis mitocondrial. El estrés celular y la producción de ROS aumentan la fisión mitocondrial y deterioran la mitofagia (27).

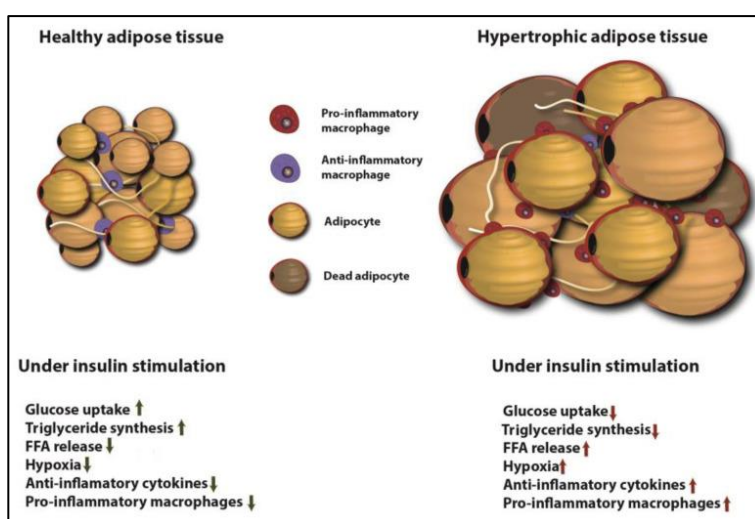


**Figura 3.** Disfunción mitocondrial y contribución al desarrollo de DM2 (27)

### 2.2.1.2.3. Tejido adiposo

El tejido adiposo juega un papel esencial en la regulación metabólica, involucrándose en procesos como la inmunidad, coagulación, angiogénesis y el metabolismo de glucosa y lípidos. En un estado saludable, la insulina facilita la captación de glucosa y la síntesis de triglicéridos (TG), promueve la absorción de ácidos grasos libres (FFA) y reduce la inflamación mediada por macrófagos (27).

Sin embargo, en condiciones de resistencia a la insulina (IR), el tejido adiposo no responde adecuadamente, resultando en una lipólisis descontrolada y una liberación excesiva de FFA, lo que contribuye a la hiperglucemia y al desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2). El tejido adiposo hipertrófico, común en la obesidad y con una dieta alta en grasas, reduce la captación de glucosa y la síntesis de TG, mientras aumenta la liberación de FFA, la hipoxia y la inflamación mediada por macrófagos. Esta inflamación crónica de bajo grado, impulsada por citocinas proinflamatorias, es un factor clave en la patogénesis de la IR y la DM2 (27).



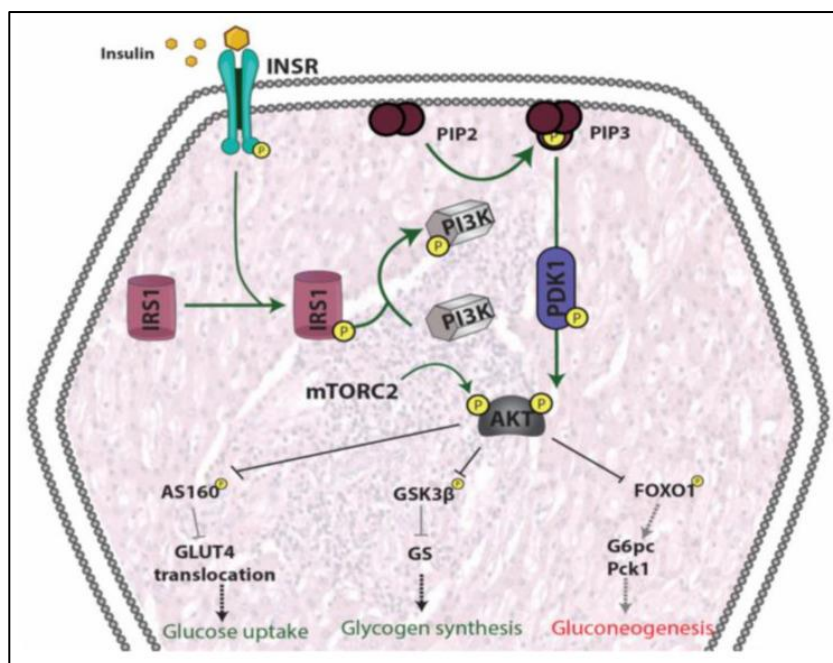
**Figura 4.** Efectos de la estimulación de la insulina sobre el tejido adiposo sano e hipertrófico (27)

#### 2.2.1.2.4. Hígado

En el hígado, la insulina regula tanto la producción y uso de glucosa como el metabolismo de los lípidos. Cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan, las células  $\beta$  del páncreas secretan insulina, que se une a su receptor (INSR) en el hígado, provocando su autofosforilación. Esto activa los sustratos del receptor de insulina (IRS), que a su vez activan la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). PI3K convierte el fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), que activa la quinasa-1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). PDK1 fosforila la proteína quinasa B (AKT), que también es fosforilada por el complejo 2 del objetivo mamífero de rapamicina (mTORC2). Una vez activada, AKT regula procesos metabólicos como la síntesis de glucógeno, gluconeogénesis, glucólisis y síntesis de lípidos (27).

Normalmente, la insulina y el glucagón regulan conjuntamente la producción de glucosa hepática. El glucagón estimula esta producción, mientras que la insulina la inhibe cuando sus niveles en sangre son altos. La insulina también inhibe la producción de glucosa hepática activando FOXO1, un factor de transcripción que reduce la liberación de glucosa hepática al unirse a elementos reguladores en los genes de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) (27).

En estados de resistencia a la insulina (IR), los niveles normales de insulina no son suficientes para una respuesta adecuada en las células hepáticas. Esto altera la síntesis de glucógeno, no suprime la producción de glucosa, aumenta la lipogénesis y la síntesis de proteínas proinflamatorias. La producción anormal de adipocitocinas y citocinas, junto con el estrés oxidativo, puede llevar a un estado inflamatorio que afecta la respuesta del hígado a la insulina (27).



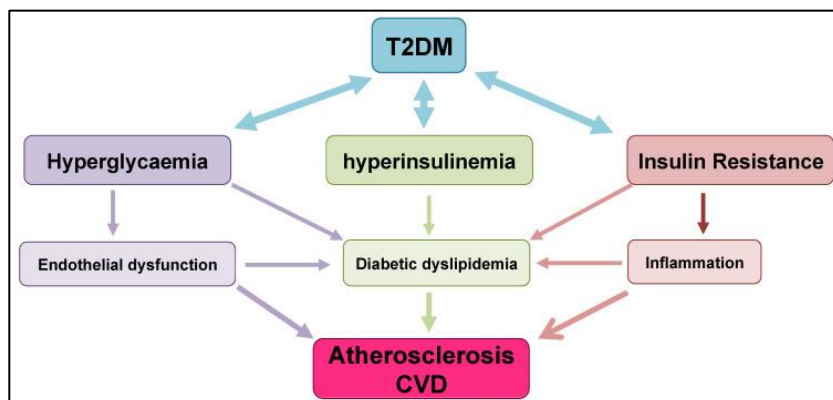
**Figura 5.** Vías de señalización implicadas en la señalización de la insulina en los hepatocitos (27)

#### 2.2.1.2.5. Resultados / complicaciones de la DM2: riesgo cardiovascular

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad que afecta múltiples sistemas del cuerpo y está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Las personas con DM2 tienen de dos a cuatro veces más probabilidades de morir por enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares. Además, la DM2 se asocia con complicaciones vasculares, tanto microvasculares como macrovasculares, incluyendo aterosclerosis acelerada, enfermedad vascular periférica grave, enfermedad arterial coronaria prematura y un mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares (27).

La DM2 es un factor de riesgo significativo para las ECV debido a varios mecanismos moleculares y vías patológicas, como la resistencia a la insulina (IR), la disfunción vascular, el estrés oxidativo, la hipertensión, la acumulación de macrófagos y la inflamación. La siguiente

imagen detalla los principales factores que contribuyen al riesgo cardiovascular en la DM2 y sus interacciones (27).



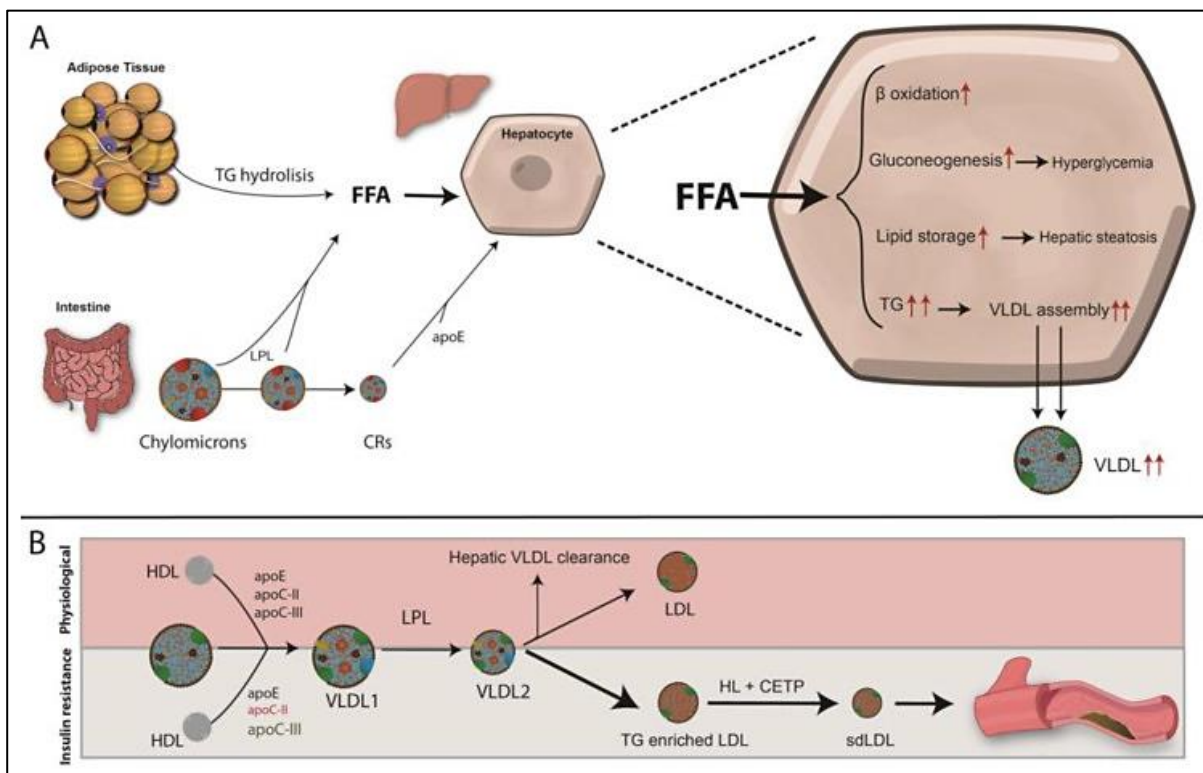
**Figura 6.** Factores implicados en los resultados de riesgo cardiovascular de la DM2 y las interacciones entre ellos (27)

#### 2.2.1.2.6. Dislipidemia diabética y desarrollo de aterosclerosis

La resistencia a la insulina (IR) provoca un almacenamiento ineficiente de grasa en el tejido adiposo, lo que resulta en la liberación constante de ácidos grasos libres (FFA) de los triglicéridos (TG) almacenados en los adipocitos. Estos FFA son absorbidos por los hepatocitos, donde pueden ser oxidados en las mitocondrias, reasimilados en TG para formar nuevas partículas de VLDL, utilizados en la gluconeogénesis, empeorando la hiperglucemia, o almacenados como TG, lo que lleva a la esteatosis hepática (27).

En condiciones normales, las partículas de VLDL adquieren apo-CII y apoE de HDL, permitiendo su lipólisis progresiva y la formación de partículas de VLDL más pequeñas. En la diabetes tipo 2 (DM2) y la IR, el metabolismo y la eliminación de quilomicrones y VLDL se ven alterados. La activación de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) facilita el intercambio de TG de las partículas remanentes de lipoproteínas (RLP) e incorpora ésteres de

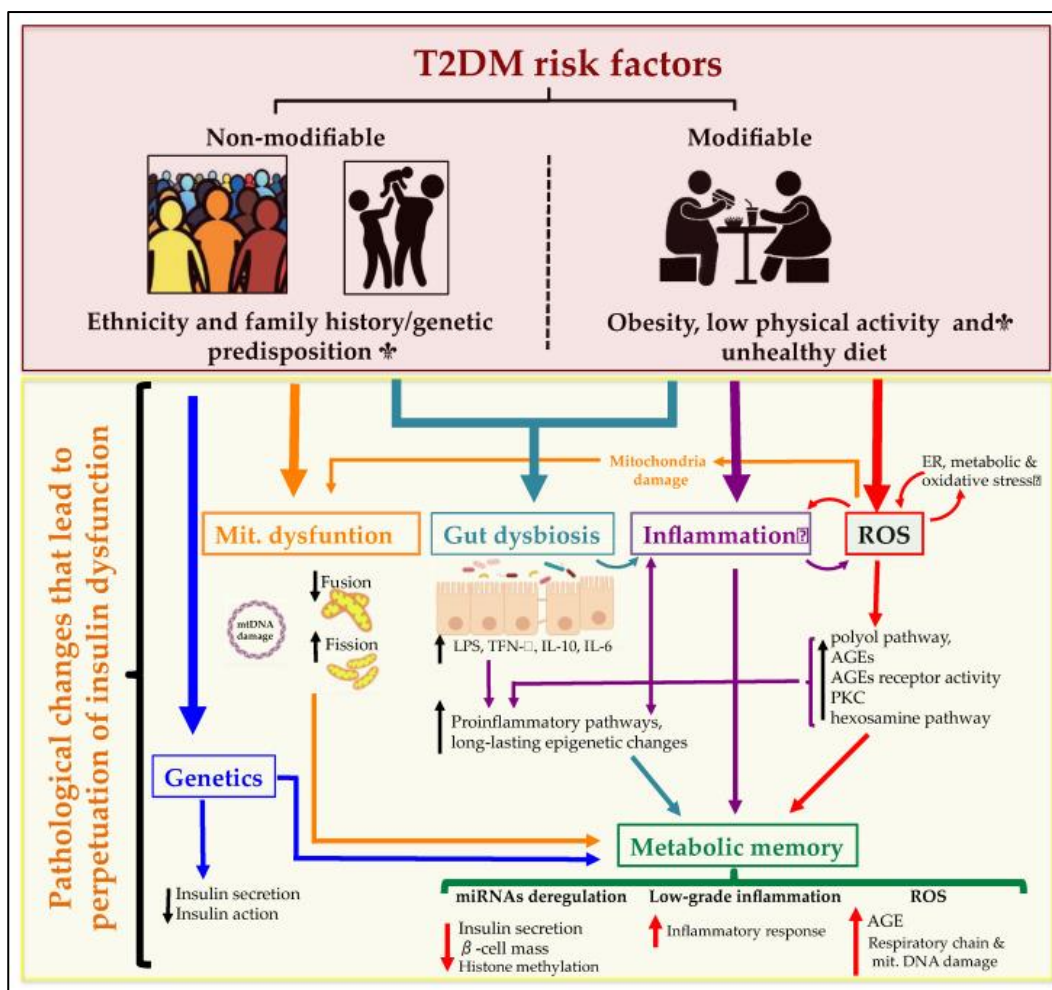
colesterol (CE) en partículas HDL y LDL, reduciendo los niveles de HDL-C circulante y aumentando las partículas de LDL pequeñas y densas (sdLDL), que son más aterogénicas (27).



**Figura 7.** Dislipidemia diabética: mecanismos que conducen a la dislipidemia DM2 y el aclaramiento de lipoproteínas en condiciones fisiológicas y resistencia a la insulina (27)

### 2.2.1.3. Factores de riesgo

Las interacciones entre factores genéticos, metabólicos y ambientales crean riesgos no modificables (como etnia y antecedentes familiares) y modificables (como obesidad, inactividad física y dieta poco saludable). Estos factores afectan la función celular, resultando en una red de cambios patológicos interrelacionados que perpetúan la disfunción de la insulina. ROS: especies reactivas de oxígeno; RE: retículo endoplásmico; AGE: productos finales de glicación avanzada; PKC: proteína quinasa C; LPS: lipopolisacárido; miARN: microARN (27).



**Figura 8.** Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cambios patológicos que conducen a la perpetuación de la disfunción de la insulina (27)

#### 2.2.1.4. Diagnóstico de diabetes en personas no embarazadas

Los “Estándares de atención en diabetes” de la asociación estadounidense de diabetes (ADA) incluye las recomendaciones de práctica clínica actuales y tiene como objetivo proporcionar las medidas para la atención de la diabetes, objetivos y pautas generales (13).

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico de diabetes en personas no embarazadas (13)

Marcadores	Valores de referencia	Interpretación
HbA1c (Hemoglobina Glicosilada)	$\geq 6.5\%$ ( $\geq 48$ mmol/mol)	La prueba se debe realizar en un laboratorio utilizando un método certificado por el NGSP (Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina) y estandarizado para el ensayo DCCT (ensayo sobre control y complicaciones de la diabetes).
GPA (glucosa plasmática en ayunas)	$\geq 126$ mg/dL ( $\geq 7.0$ mmol/L)	El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h.
PG (glucosa plasmática) de 2 h	$\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11.1$ mmol/L) durante OGTT (prueba de tolerancia oral a la glucosa)	La prueba debe realizarse según descrito por la OMS (Organización Mundial de la Salud), utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.
Hiperglucemia o crisis hiperglucémica	Glucosa plasmática aleatoria $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11.1$ mmol/L)	De manera aleatoria, es cualquier momento al día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la comida anterior.

**Tabla 2.** Criterios que definen la prediabetes en personas no embarazadas (13)

Marcadores	Valores de referencia	Condición	Interpretación
HbA1c (Hemoglobina Glicosilada)	5.7 – 6.4% (39 – 47 mmol/mol)	-	Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, se extiende por debajo del límite inferior del rango y se vuelve desproporcionadamente mayor en el extremo superior del rango.
GPA (glucosa plasmática en ayunas)	100 mg/dL (5.6 mmol/L) a 125 mg/dL (6.9 mmol/L)	GAA (alteración de la glucosa en ayunas)	
PG (glucosa plasmática) de 2h	Durante OGTT (prueba de tolerancia oral a la glucosa) de 75 g de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L)	IGT (intolerancia a la glucosa)	

#### 2.2.1.4.1. Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

Las glicohemoglobinas, también conocidas como hemoglobinas glicosiladas o glicadas, fueron descritas por primera vez en 1968 por Rahbar como “hemoglobinas diabéticas”. Estas son productos de la glicación no enzimática de las moléculas de hemoglobina, este proceso ocurre cuando los azúcares se unen de manera covalente a los grupos amino de las cadenas de hemoglobina formando una variedad de formas glicadas de hemoglobina. La hemoglobina A1c (HbA1c) es una forma específica de glicohemoglobina que se caracteriza por la glicosilación en la

valina N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, esta HbA1c se forma de manera irreversible durante la vida de los glóbulos rojos (31).

Los niveles de HbA1c indican un valor proporcional a la concentración de glicemia durante las últimas 6-8 semanas. Por lo tanto, la determinación de HbA1c provee un parámetro del control glicémico de los pacientes diabéticos a largo plazo (31).

Es posible que la hemoglobina glicosilada no sea útil para el diagnóstico en personas con anemia, tratamiento con eritropoyetina, hemodiálisis o tratamiento con VIH (13).

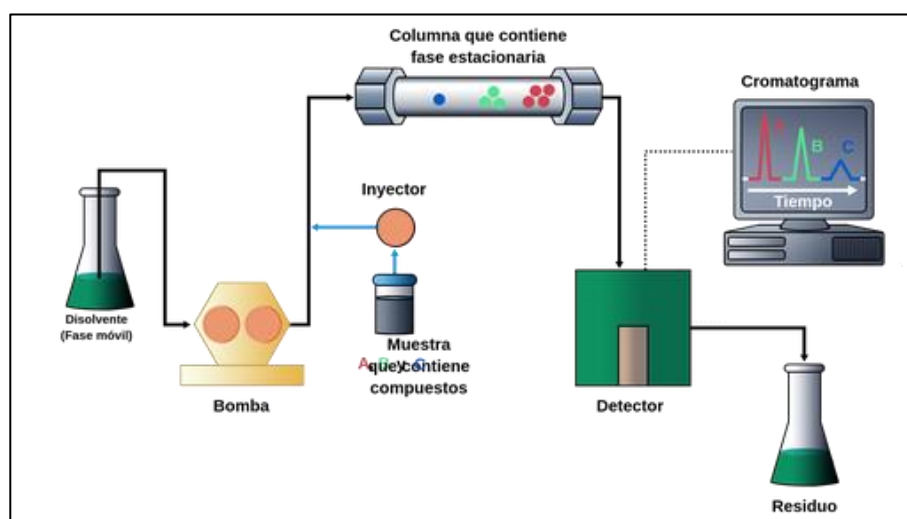
#### **2.2.1.4.2. Metodología y técnicas automatizadas**

La prueba de HbA1c debe realizarse empleando un método certificado por el programa nacional de estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado o rastreable al ensayo de referencia del ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) (13).

El dosaje de hemoglobina glicosilada será empleado por la metodología del equipo con el que se cuente en el laboratorio, debido a la gran variedad de métodos se puede manejar con los siguientes métodos:

- HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), es el método de referencia, implica el paso de una solución de hemoglobina hemolizada a través de una columna cromatográfica que contiene una fase estacionaria compuesta por pequeñas esferas con propiedades químicas específicas en su superficie. La elución se lleva a cabo mediante la aplicación de eluyentes a alta presión a través de la columna. Durante este proceso, los componentes de la muestra se separan diferencialmente según sus interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria mientras atraviesan la columna. El tiempo necesario para que un

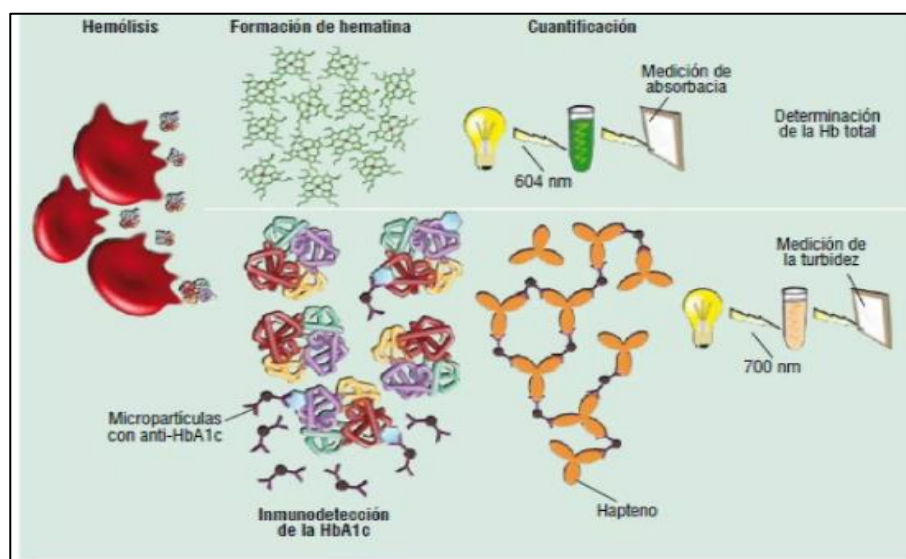
compuesto sea eluido de la columna se conoce como tiempo de retención, una propiedad característica de cada compuesto en una fase estacionaria móvil determinado. La aplicación de presión en este tipo de cromatografía aumenta la velocidad de los compuestos dentro de la columna y reduce su difusión, lo que mejora la resolución de la separación cromatográfica (32,33).



**Figura 9.** Componentes de una máquina de HPLC (33)

- Inmunoturbidimetría, utilizan anticuerpos contra una secuencia de aminoácidos que varían de 3 a 8 de la fracción N-terminal de la HbA1C, el cual tiene la ventaja que son específicos contra la HbA1c (34). Para la determinación de esta técnica se cuantifica la hemoglobina total (Hb) y la HbA1c; se hemoliza la muestra y la solución se somete a un búfer alcalino de un detergente no iónico, convirtiendo la hemoglobina en hematina; la hematina se torna de un color verde, que será cuantificado a 604 nanómetros (nm) y para la HbA1c se procede con dos pasos (34).

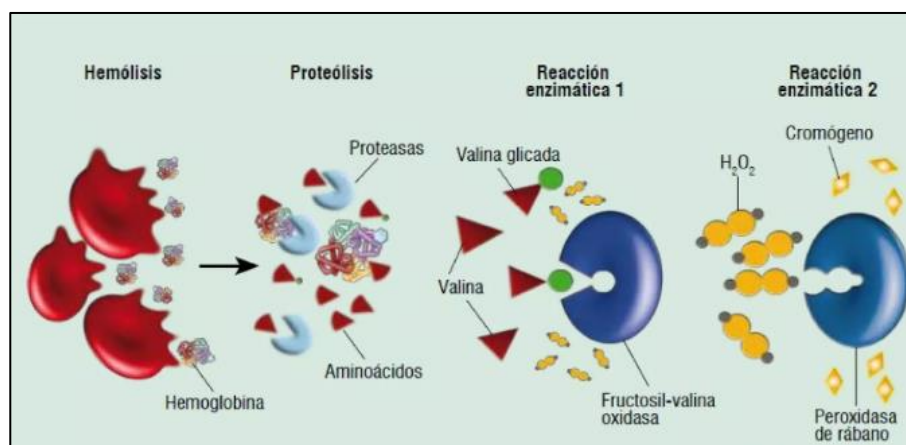
- La solución es incubada con micropartículas cubiertas con anticuerpos específicos dirigidos contra la HbA1c; en esto solo se une un anticuerpo a cada sitio de glicosilación de la hemoglobina.
- Posterior se introduce un hapteno aglutinante con múltiples sitios inmunorreactivos que unirá las micropartículas con anticuerpos libres, requiriendo para su cuantificación la turbidez de la suspensión que será medida a una longitud de onda de 700 nm, siendo directamente proporcional el resultado.



**Figura 10.** Método inmunológico de determinación de HbA1c (34)

- Inmunoanálisis enzimático, se emplea una proteasa para digerir la hemoglobina y producir fructosil-aminoácido que por la acción de una oxidasa produce peróxido de hidrógeno, ya que no requiere la determinación de la concentración de la Hb total, el valor porcentual de la HbA1c se consigue de una manera directa aplicando una curva estándar (34); por todo lo mencionado se describirá el proceso de reacción.

- Se procederá a hemolizar los hematíes, prosiguiendo la muestra se somete a una digestión proteolítica, donde se liberará aminoácidos y péptidos.
- Reacción enzimática 1, donde la valina de la Hb que esta glicosilada, es el sustrato de la enzima específica fructosil-valina-oxidasa, produciendo peróxido de hidrogeno.
- Reacción enzimática 2, empleando la enzima peroxidasa de rábano se promueve la producción a partir del peróxido de hidrogeno de un cromógeno. La señal emitida es cuantificada y su valor es proporcional a la concentración de aminoácidos de valina glicosilados en la muestra



**Figura 11.** Método enzimático de determinación de HbA1c (34)

### 2.2.1.5. Tratamiento y manejo

Si la metformina no es suficiente, se pueden usar sulfonilureas, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), pioglitazona, inhibidores de alfa-glucosidasa e

insulina. Empagliflozina (EMPA) y liraglutida son recomendables para reducir eventos cardiovasculares (28).

El LDL-C debe ser  $< 100$  mg/dl sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o  $< 70$  mg/dl con ASCVD. Las estatinas son el tratamiento principal, con ezetimiba e inhibidores de PCSK9 si es necesario (28).

### 2.2.1.6. Recomendaciones para el control y monitoreo

El estado glucémico se evalúa por medio de la medición de HbA1c, monitorización de glucosa en sangre (BGM) mediante dispositivos capilares y la monitorización continua de glucosa (CGM) utilizando el tiempo de rango o la glucosa media de (CGM) (13).

La fructosamina y la albúmina glucosilada son medidas alternativas de glucemia aprobada para controlar el estado glucémico de personas con diabetes. La fructosamina refleja las proteínas séricas glucosiladas totales (13). Dado a la tasa de renovación de las proteínas séricas, fructosamina y albumina glucosilada reflejan glicemia en las últimas 2 a 4 semanas (13).

**Tabla 3.** Recomendaciones glucémicas para adultos con diabetes no embarazadas (35)

Marcadores	Valores de referencia	Recomendación
HbA1c	$< 7.0\%$ ( $< 53$ mmol/mol)	Los individuos deben individualizarse en función a la duración de la diabetes, edad, esperanza de vida, comorbilidad, enfermedades cardiovasculares, desconocimiento de la hipoglucemia.
Glucosa plasmática capilar preprandial	80 – 130 mg/dL (4.4 – 7.2 mmol/L)	
Glucosa plasmática capilar posprandial máxima	$< 180$ mg/dl ( $< 10.0$ mmol/L)	

### 2.2.2. Trastorno de la hemostasia

La hemostasia es un mecanismo que conduce al proceso de regulación ante un sangrado de un vaso sanguíneo (36,37), este proceso implica diversas interacciones entre los mecanismos vasculares, plaquetas, factores de coagulación, prostaglandinas, enzimas y proteínas procoagulantes que dan como resultado un rápido tapón plaquetario y posterior a una formación de un trombo localizado en el sitio de la lesión del vaso sanguíneo (36,38).

### **2.2.2.1. Mecanismo**

#### **2.2.2.1.1. Factores vasculares de la hemostasia**

Disminuyen la pérdida de sangre mediante una vasoconstricción local y la compresión de los vasos dañados por la salida de sangre hacia los tejidos circundantes (39).

La lesión en pared del vaso sanguíneo ocasiona que las plaquetas se adhieran y se activen, además de iniciar la formación de polímeros de fibrina a partir del fibrinógeno; las plaquetas y fibrina se unen para la creación de un coágulo (39).

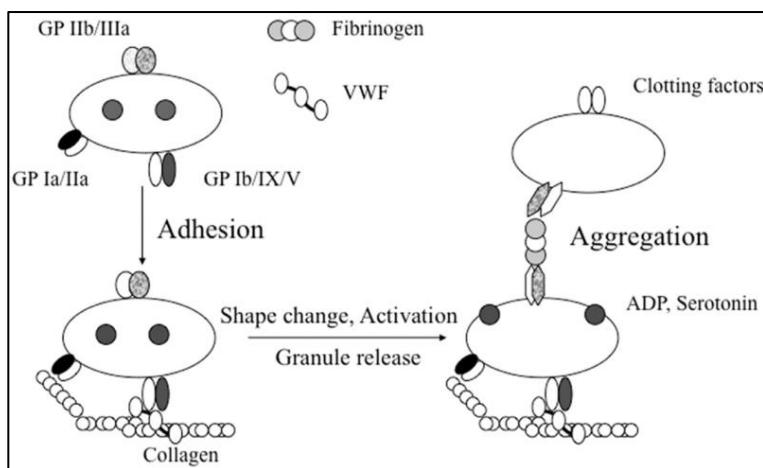
#### **2.2.2.1.2. Plaquetas**

El óxido nítrico y la prostaciclina producidos por las células endoteliales promueven la agregación plaquetaria y la dilatación de los vasos sanguíneos normales. Sin embargo, cuando se daña el endotelio vascular, se altera la producción de estos mediadores. En estos casos, las plaquetas se adhieren al revestimiento dañado y forman un coágulo. Inicialmente, las plaquetas se unen a largas cadenas de factor von Willebrand (vWF), que son secretadas y absorbidas por las células endoteliales estimuladas. El vWF se une a receptores (glicoproteína Ib/IX) en la membrana de la superficie de las plaquetas. Las plaquetas que se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos se activan y liberan mediadores de agregación, como el difosfato de adenosina (ADP), de los gránulos de almacenamiento (39).

El ácido araquidónico se convierte en tromboxano A<sub>2</sub>, una reacción que requiere la ciclooxigenasa plaquetaria y que es inhibida por la aspirina y revertida por varios medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (39).

El ADP, el tromboxano A<sub>2</sub> y otros mediadores inducen la activación y agregación plaquetaria en el endotelio dañado. El receptor de ADP plaquetario contiene señales que inhiben el adenilato ciclasa, disminuyen los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y promueven la activación de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa (producidos en la superficie de las plaquetas que contienen receptores P2Y<sub>12</sub>). Glicoproteínas IIb y IIIa). El fibrinógeno se une a los complejos de glicoproteína IIb/IIIa en las plaquetas adyacentes y se asocia con la formación de agregados (39).

Las plaquetas son una superficie para la agregación y activación de complejos de coagulación y la generación de trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que se agregan para formar polímeros de fibrina. Estas proteínas se unen a los agregados de plaquetas para formar un tapón de plaquetas y fibrina (39).



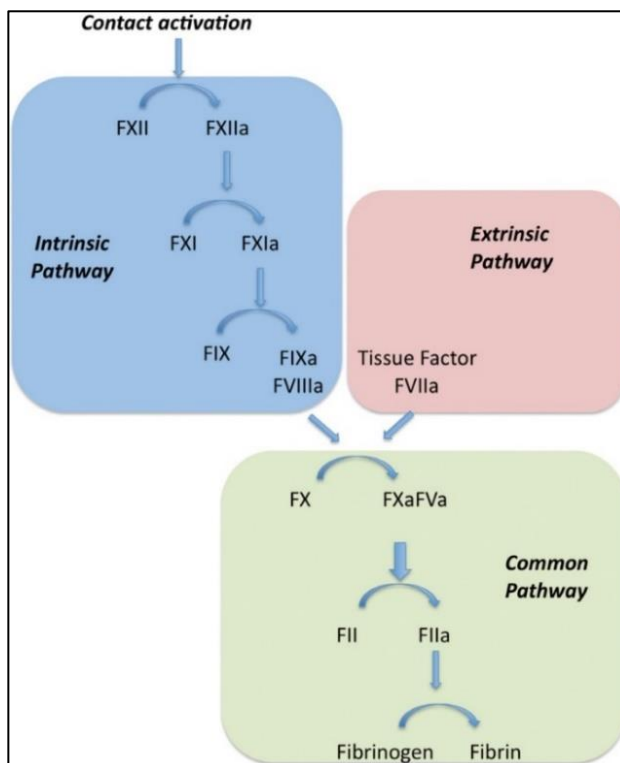
**Figura 12.** Mecanismos de agregación plaquetaria (38)

### 2.2.2.1.3. Factores de coagulación plasmáticos

Los factores de coagulación interactúan con las plaquetas en la superficie de las células endoteliales para producir trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina. Las fibras de fibrina se liberan del anclaje del collar hemostático y lo estabilizan. En la vía intrínseca, el factor XII, el cininógeno de alto peso molecular, la precalicreína y el factor XI (factor XIa) actúan para convertir el factor IX en factor IXa. El factor IXa se une al factor VIIIa y a los fosfolípidos procoagulantes en la superficie de las plaquetas activadas, las células endoteliales y las células tisulares para formar un complejo que activa el factor VIIa, el factor tisular (TF), el factor X y posiblemente el factor IX. Los factores activadores se producen en el hígado, a excepción del factor VIII, que es sintetizado por las células sinusoidales del hígado y las células endoteliales fuera del hígado. La liberación de factor tisular está restringida a los pericitos, por lo que se produce la activación de la vía extrínseca si se daña la pared del vaso (39).

La activación de la vía intrínseca o extrínseca da como resultado la formación de un coágulo de fibrina. Este proceso tiene tres etapas: primero, la protrombinasa se produce en la superficie de las plaquetas activadas, las células endoteliales y las células tisulares. La protrombinasa es un complejo formado por la enzima factor Xa y el cofactor Va en la superficie de los fosfolípidos procoagulantes. La protrombinasa convierte la protrombina en trombina. Trombina, que induce la formación de monómeros y polímeros de fibrina a partir del fibrinógeno y activa los factores V, VIII y XI, y el factor XIII, que promueve la formación de enlaces más fuertes entre monómeros de fibrina adyacentes. Dado que la mayoría de las reacciones que generan trombina requieren iones de calcio, los agentes quelantes del calcio (p. ej., citrato y ácido etilendiaminotetraacético) se utilizan como anticoagulantes *in vitro*. Los activadores dependientes de la vitamina K (factores II, VII y IX) y la reacción de ionización no ocurren correctamente sin

la vitamina K. La síntesis de proteínas dependiente de la vitamina K incluye la proteína C y la proteína S (39).



**Figura 13.** Las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación (38)

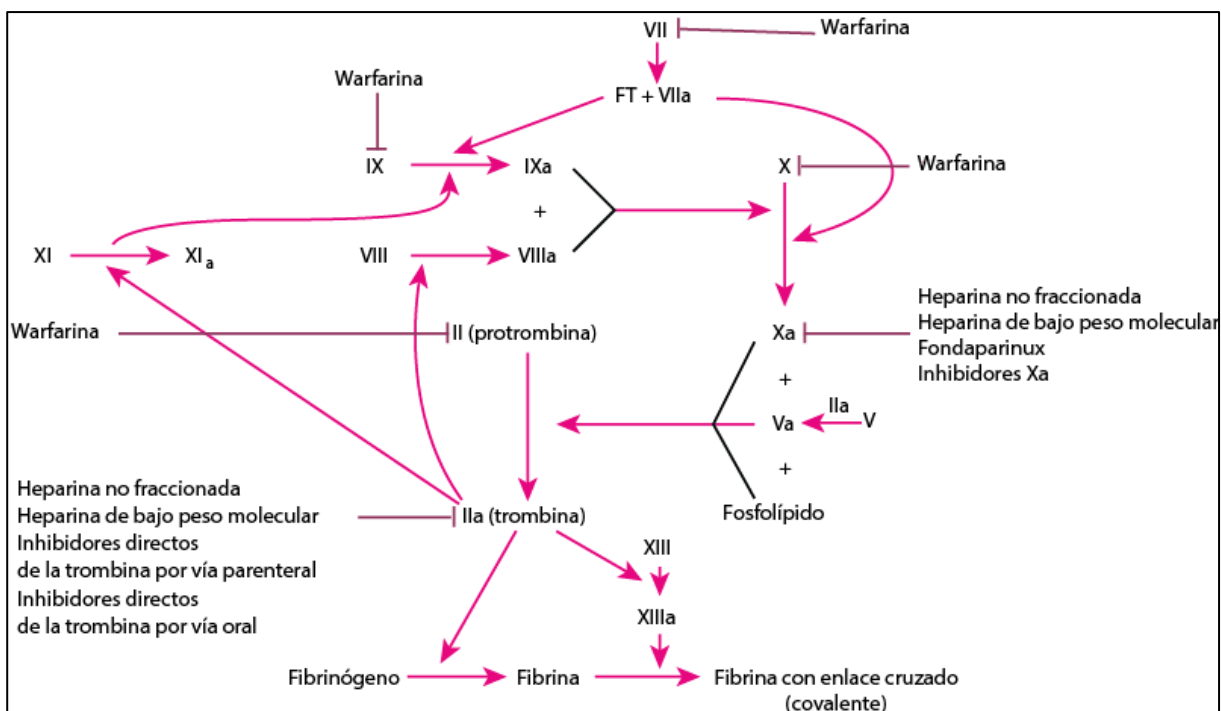
#### 2.2.2.1.4. Regulación de la coagulación

Existen mecanismos inhibitorios que regulan la coagulación activa previniendo que se amplifique de manera incontrolable y pueda ocasionar una trombosis extensa o una coagulación intravascular diseminada, para ello se detallan los siguientes mecanismos.

##### 2.2.2.1.4.1. Inactivación de factores de la coagulación

Los inhibidores de la proteasa plasmática, como la antitrombina, el inhibidor de la vía del factor tisular, la alfa2-macroglobulina y el cofactor II de heparina, inactivan las enzimas de la coagulación. La antitrombina inhibe la trombina, el factor Xa, el factor XIa y el factor IXa. Dos proteínas protectoras de la vitamina K, la proteína C y la proteína S libre, forman un complejo que

previene la activación del factor VIIIa y del factor Va por proteólisis. La trombina activa la proteína C y se une a un receptor (trombomodulina [CD141]) en las células endoteliales. La proteína C activada, junto con los receptores de proteína S y C libres en las células endoteliales, inactivan los factores VIIIa y Va. Además de los activadores endógenos, muchos anticoagulantes mejoran la movilización de factores anticoagulantes. La heparina aumenta la actividad de la antitrombina. Las heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como enoxaparina, dalteparina y tinzaparina, aumentan la actividad antitrombina al inhibir los factores IIa (trombina) y Xa. La warfarina es un antagonista de la vitamina K que inhibe la producción de receptores sensibles a la vitamina K (II, VII, IX y fondaparinux, una pequeña molécula sintética, contiene la parte pentasacárido de la formación de heparina y promueve la inactivación del factor Xa, pero no el factor IIa (trombina), por los anticoagulantes parenterales directos argatroban y bivalirudina, inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) e inhibidores directos del Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban asociados a fibrilación auricular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) (39).



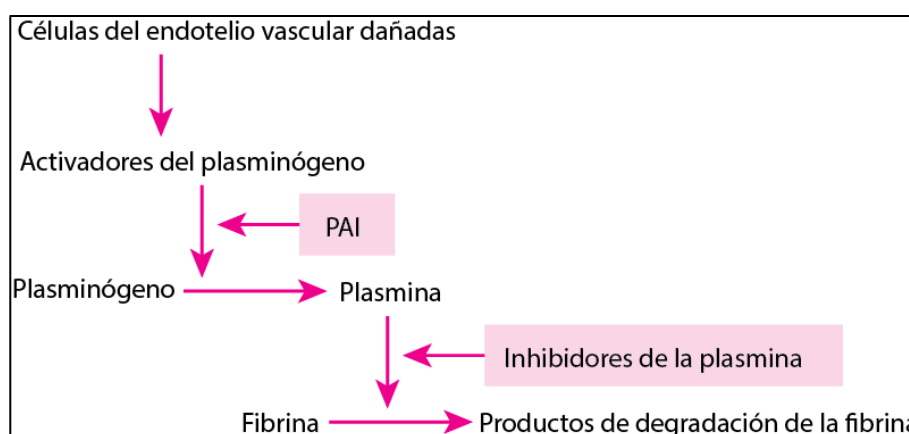
**Figura 14.** Anticoagulantes y sus sitios de acción (39)

#### 2.2.2.1.4.2. Fibrinólisis

Durante la reparación de las paredes de los vasos dañados, simula la liberación y lisis de fibrina para mantener y eliminar temporalmente el sello hemostático. El sistema fibrinolítico utiliza la enzima proteolítica plasmina para descomponer la fibrina. La fibrinólisis es activada por el activador del plasminógeno liberado por las células endoteliales vasculares. Estos activadores y el plasminógeno se unen a la fibrina y los activadores convierten el plasminógeno en plasmina. La plasmina descompone la fibrina en productos solubles que son transportados por la circulación y metabolizados en el hígado (39).

Hay muchos activadores del plasminógeno. El activador tisular del plasminógeno (tPA), producido por las células endoteliales, es un activador débil del plasminógeno en solución, pero se une bien a la fibrina cerca del plasminógeno. La uroquinasa tiene formas de cadena simple y doble con diferentes funciones. La uroquinasa monocatenaria no puede activar el plasminógeno libre,

pero, al igual que el tPA, puede activar rápidamente el plasminógeno unido a fibrina. Una pequeña cantidad de plasmina convierte la uroquinasa de cadena sencilla en uroquinasa de cadena doble, que puede activar el plasminógeno en solución y unirse a la fibrina. Las células epiteliales de órganos excretores como los túbulos renales y las glándulas mamarias secretan uroquinasa, un activador físico de la fibrinólisis en estos túbulos. La estreptoquinasa, un producto bacteriano que no se encuentra en el cuerpo, es otro potente estimulador del plasminógeno. La estreptocinasa, la urocinasa y la alteplasa recombinante (tPA) se han utilizado terapéuticamente para suprimir la fibrinólisis en pacientes con trombosis aguda (39).



**Figura 15.** Vía fibrinolítica (39)

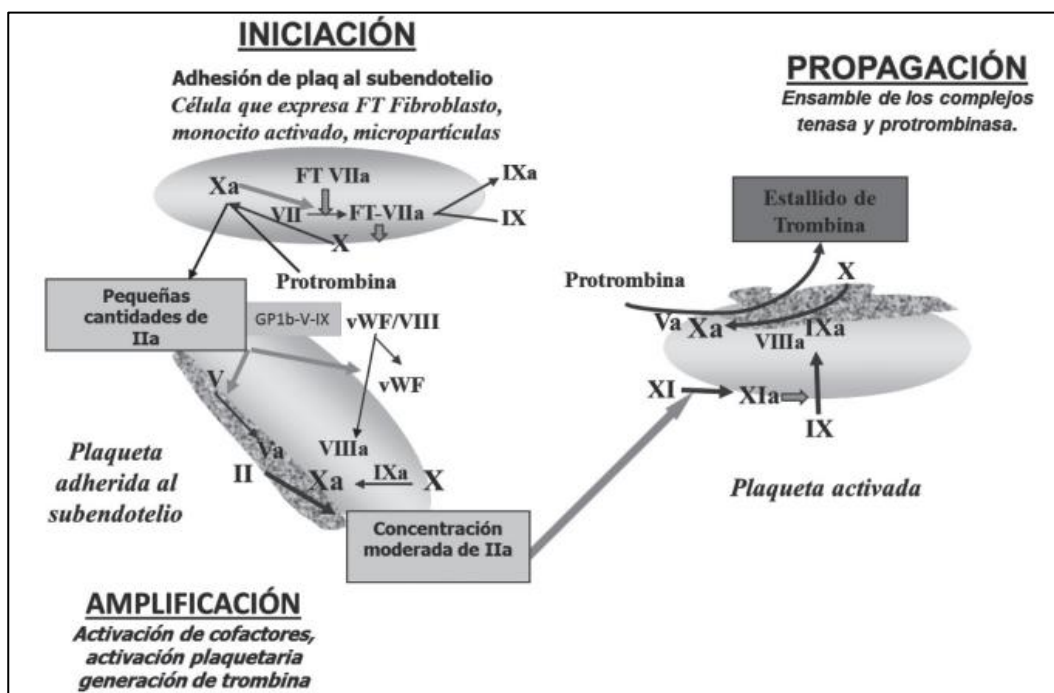
#### 2.2.2.1.4.3. Regulación de la fibrinólisis

La fibrinólisis está controlada por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la plasmina, que ralentizan este proceso. El más importante de estos inhibidores, PAI-1, inhibe el activador del plasminógeno tisular (tPA) y la uroquinasa liberados por las células endoteliales vasculares y las plaquetas activadas. Uno de los principales inhibidores de la plasmina es la alfa 2-antiplasmina, que neutraliza rápidamente la plasmina libre cuando escapa de los vasos sanguíneos. Parte de la alfa 2-antiplasmina puede inhibir la actividad de la plasmina en la

coagulación uniéndose a polímeros de fibrina a través de enlaces cruzados creados por la acción del factor XIIIa durante la coagulación. Tanto el tPA como la uroquinasa son eliminados por el hígado, otro mecanismo para prevenir la fibrinólisis excesiva (39).

### 2.2.2.1.5. Proceso de coagulación según el modelo celular

Durante la formación de trombos, los componentes celulares que proporcionan fosfolípidos aniónicos para reacciones enzimáticas se producen a través de factores de unión en su superficie. Estas células también proporcionan importantes receptores de membrana, porque el proceso de coagulación se considera una serie de reacciones secuenciales. El modelo celular de formación de trombina tiene tres etapas: iniciación, amplificación y propagación (40).



**Figura 16.** Modelo celular del sistema de coagulación (40)

#### 2.2.2.1.5.1. Iniciación

La dispersión celular muestra una proporción tisular de proteína transmembrana con respecto a la sangre circulante que da como resultado una cascada inflamatoria. El factor tisular (FT) es una proteína transmembrana que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células

no vasculares, incluidas las células subendoteliales. Además, existe evidencia de que se puede inducir tejido en condiciones inflamatorias en la superficie de los monocitos y las micropartículas derivadas de ellos pueden expresar TF incluso en condiciones patológicas. Cuando se expone a la sangre circulante, el TF se une al factor VII y lo convierte a su forma activa, el factor VIIa. Este complejo enzimático, conocido como complejo más externo, utiliza TF como cofactor para VIIa, lo que aumenta considerablemente el recambio del factor. Los agregados activan las plaquetas (38).

#### **2.2.2.1.5.2. Amplificación**

La pequeña cantidad de trombina producida en la primera fase es suficiente para aumentar el paso de coagulación, aunque no es suficiente para convertir la cantidad de fibrinógeno en fibrina. La trombina producida provoca: 1) mayor activación de las plaquetas locales, formando una superficie de fosfolípidos que desencadena la cascada de la coagulación; 2) Activación de los cofactores Factor V y Factor VIII cerca de la superficie de las plaquetas activadas; y 3) activación del factor XI, que se une localmente a la membrana plaquetaria (38).

#### **2.2.2.1.5.3. Propagación**

Después de la activación del cofactor y su localización en la superficie de las plaquetas, se establece el escenario para la formación del complejo enzimático óptimo que conduce a la generación de trombina y la formación de trombos. El factor IXa producido durante el inicio se une al factor VIIIa plaquetario para formar un complejo que convierte eficazmente el factor X en factor Xa. Este último se combina con el cofactor factor Va para formar el complejo de protrombina que convierte eficazmente la protrombina en trombina. El factor XIa producido durante la estimulación activa el factor IX, haciéndolo más activo. La degradación de la trombina

que se produce durante la propagación separa los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno soluble, formando monómeros de fibrina insolubles. Activado por trombina, factor (38).

### **2.2.2.2. Fisiopatología**

La triada de Virchow es empleada para resaltar las anomalías primarias de una patología que conlleve una trombosis (36,37).

- Flujo sanguíneo anormal (estasis), el flujo sanguíneo es normal, pero un flujo deficiente puede causar disfunción endotelial y promover la formación de placa. Un ejemplo de flujo no libre aneurismático es el de un vaso sanguíneo debilitado. Otro síntoma de flujo sanguíneo anormal son los espasmos musculares, que pueden ocurrir por reposo en cama después del trabajo, un viaje largo en automóvil o avión, o por inactividad debido a una enfermedad, y pueden provocar daño endotelial y trombosis (36).
- Lesión endotelial, esto conduce a la activación plaquetaria y la formación de trombos, posiblemente debido a la inflamación de la superficie endotelial vascular. La hipercolesterolemia es un ejemplo de inflamación crónica que puede progresar con daño endotelial (36).
- Hipercoagulabilidad (trombofilia), es un trastorno sanguíneo que causa trombosis en humanos. Esto puede deberse a una coagulopatía hereditaria, como el factor V Leiden, o una coagulopatía adquirida, como la coagulación intravascular diseminada (36).

### **2.2.2.3. Marcadores hemostáticos**

La utilidad de los marcadores hemostáticos reside en la determinación del estado clínico del paciente, según el incremento o ausencia de algún componente que involucre el estado hemostático, viéndose la importancia en su empleo para la determinación de estados que alteren los procesos hemostáticos en los pacientes (36,38).

**Tabla 4.** Marcadores hemostáticos en la diabetes y su utilidad

<b>Marcador/Parámetro</b>	<b>Utilidad</b>
Tiempo de Protrombina (PT)	Mide la vía extrínseca y común de la coagulación.
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (aPTT)	Evalúa la vía intrínseca y común de la coagulación.
Tiempo de Trombina (TT)	Mide la conversión de fibrinógeno a fibrina.
Fibrinógeno	Determina la cantidad de fibrinógeno en el plasma.
Conteo de Plaquetas	Mide el número de plaquetas en la sangre.
Volumen Medio de Plaquetas (VPM)	Mide el tamaño promedio de las plaquetas en la sangre
Factor de von Willebrand (vWF)	Evalúa la cantidad y función del factor de von Willebrand, para la adhesión plaquetaria.
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	Inactiva el activador del plasminógeno, regulando la fibrinólisis.

Elaboración propia.

#### 2.2.2.4. Metodologías y técnicas automatizadas para la detección de marcadores hemostáticos

Cada marcador hemostático es evaluado por un tipo diferente de metodología y/o técnica según la patente del fabricante detallándose algunas a continuación.

**Tabla 5.** Marcadores hemostáticos en la diabetes y su metodología y/o técnica

<b>Marcador/Parámetro</b>	<b>Metodología/Técnica</b>
Tiempo de Protrombina (PT)	Detección foto óptica/detección electromecánica o magnética
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (aPTT)	Detección foto óptica/detección electromecánica o magnética
Tiempo de Trombina (TT)	Detección foto óptica/detección electromecánica o magnética
Fibrinógeno	Ley de Lambert-Beer
Conteo de Plaquetas	Impedancia eléctrica
Volumen Medio de Plaquetas (VPM)	Impedancia eléctrica
Factor de von Willebrand (vWF)	Ley de Lambert-Beer
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas)

Elaboración propia.

##### 2.2.2.4.1. Ley de Lambert-Beer

Es medio o método matemático empleado para expresar de qué manera la materia absorbe la luz (41,42).

En la óptica la ley de Beer se establece que la totalidad de luz emanada de una muestra puede ser disminuida por tres fenómenos (41).

- La cantidad de materiales absorbidas en su trayectoria, denominada concentración.
- La distancia que la luz debe recorrer en una muestra, denominada trayecto óptico.
- La probabilidad que un fotón de una determinada longitud de onda sea absorbido por el material, denominada absorbancia o coeficiente de extinción.

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot C$$

Donde:

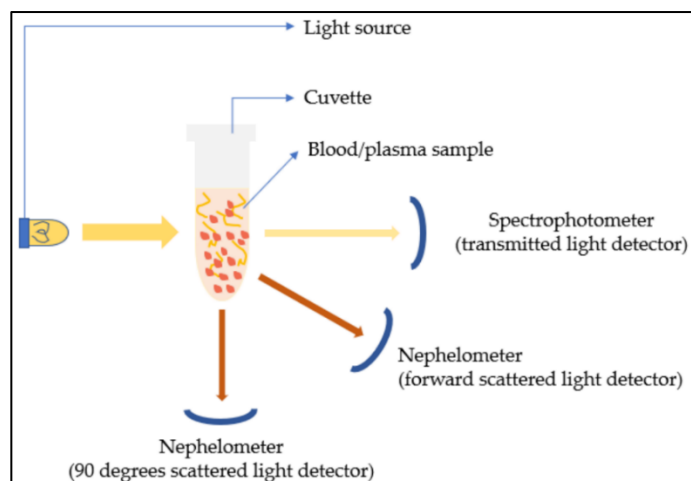
- A: absorbancia de la disolución a una longitud de onda dada (adimensional)
- $\varepsilon$ : coeficiente de extinción molar ( $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ )
- b: longitud de paso de la cubeta (cm)
- C: concentración de la disolución (M)

**Figura 17.** Ley de Lambert-Beer (42)

#### 2.2.2.4.2. Detección foto óptica

Los dispositivos utilizan principios foto ópticos, nefelométricos o cromogénicos para identificar cambios en la viscosidad del plasma.

Los instrumentos foto ópticos emplean la transmitancia o la turbidimetría para detectar la coagulación, midiendo la diferencia en la luz absorbida y transmitida debido a los cambios en la densidad óptica de la muestra. La nefelometría y la turbidimetría son los principales métodos ópticos utilizados, diferenciándose en como registran la dispersión de la luz para determinar el punto final de la coagulación (43).



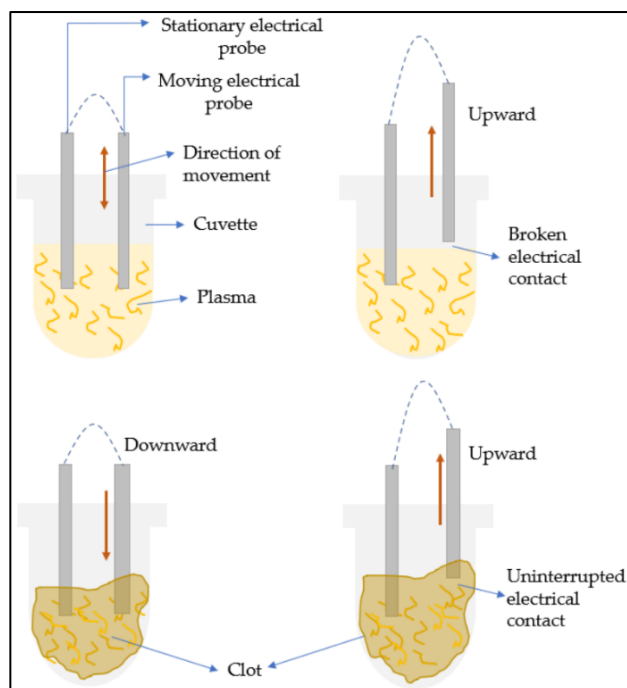
**Figura 18.** Esquema de detección de coagulación convencional mediante métodos ópticos (43)

#### 2.2.2.4.3. Detección electromecánica o magnética

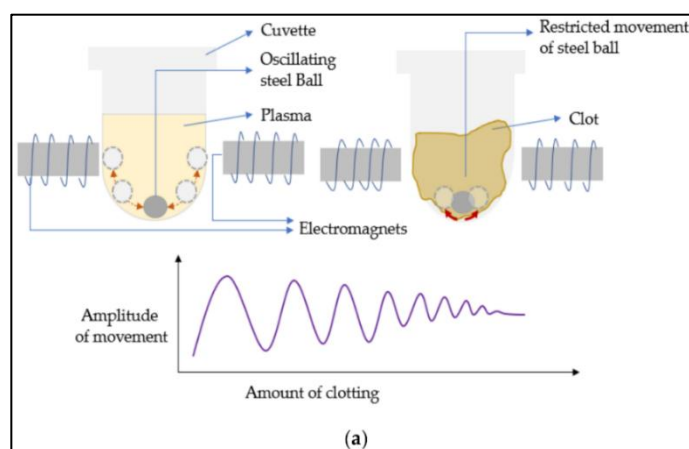
Los dispositivos que utilizan los métodos mecánicos emplean sistemas electromecánicos o magnéticos. Estos métodos se basan en la detección de la viscosidad creciente del plasma durante la formación de fibrina.

En los sistemas electromecánicos, la detección se logra mediante sondas eléctricas que establecen un circuito conductor cerrado a medida que el coagulo se forma (43).

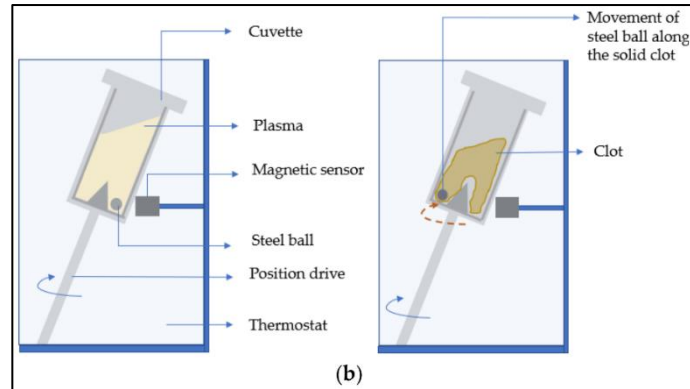
En el método de detección con bola de acero magnético, se monitorea el movimiento de la bola con un sensor magnético, registrando los cambios en la viscosidad o la ruptura del contacto magnético conforme se forma el coagulo (43).



**Figura 19.** Esquema que ilustra la forma electromecánica convencional del método de detección de coagulación utilizando una sonda eléctrica móvil (43)



**Figura 20.** Esquema que ilustra la forma mecánica convencional de métodos de detección de coagulación basados en bolas de acero: (a) cambio en el rango de movimiento de la bola de acero magnética (43)

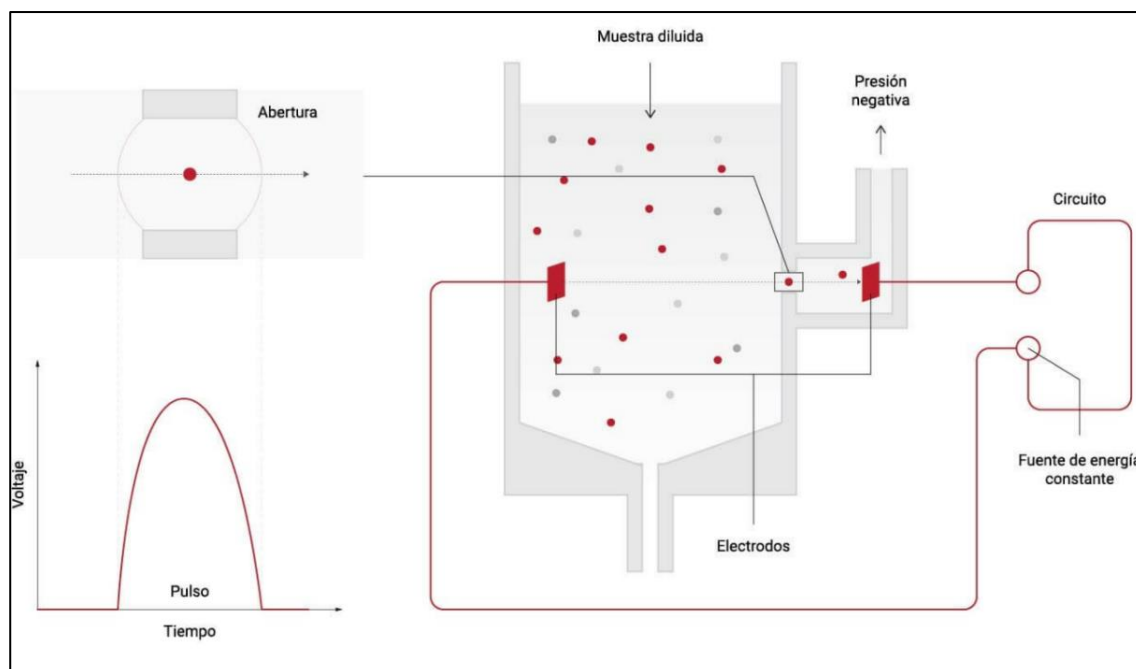


**Figura 21.** Esquema que ilustra la forma mecánica convencional de métodos de detección de coagulación basados en bolas de acero: (b) contacto de rotura de la bola de acero con los sensores magnéticos (43)

#### 2.2.2.4.4. Impedancia eléctrica

Es una medida empleada para describir con que facilidad fluye la electricidad a través de un circuito de corriente alterna (CA). Describe la resistencia total que ofrece un circuito a la corriente (44).

El método o principio de Coulter se utiliza para medir las células presentes en el torrente sanguíneo (hematíes, leucocitos, plaquetas) mediante el cambio en la conductividad eléctrica de las células suspendidas en un fluido conductor a medida que pasan por un pequeño orificio donde se encuentran dos electrodos; los electrodos registran la variación de carga eléctrica donde el recuento del pulso eléctrico es igual al recuento de células y la altura del pulso eléctrico indica el volumen celular obteniendo el volumen corpuscular medio (VCM) y el volumen medio de plaquetas (VPM) (45,46).

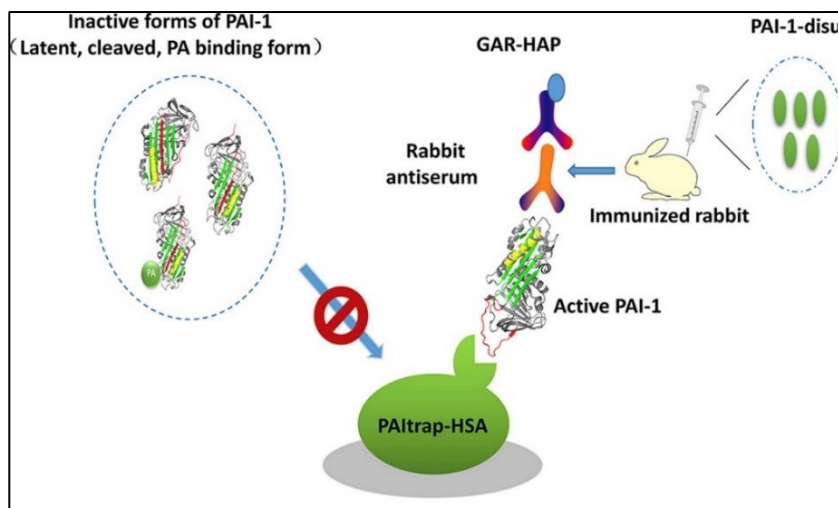


**Figura 22.** Impedancia eléctrica (46)

#### 2.2.2.4.5. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (elisa)

Emplean propiedades catalíticas de enzimas para la detección y cuantificación de reacciones inmunológicas, para ello se agrega una alícuota de una muestra o calibrador que contiene el antígeno (Ag) que será cuantificado dejándose unir a un anticuerpo (Ab) en fase sólida. Posteriormente de un lavado se añade un anticuerpo marcado con una enzima y se forma un “complejo sandwich” de enzima Ab-Ag-Ab en fase sólida, donde la cantidad generada de producto es proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra (47).

Las pruebas de elisa tienen la ventaja de medir tanto el nivel antígeno como la actividad de la prueba al mismo tiempo (48).

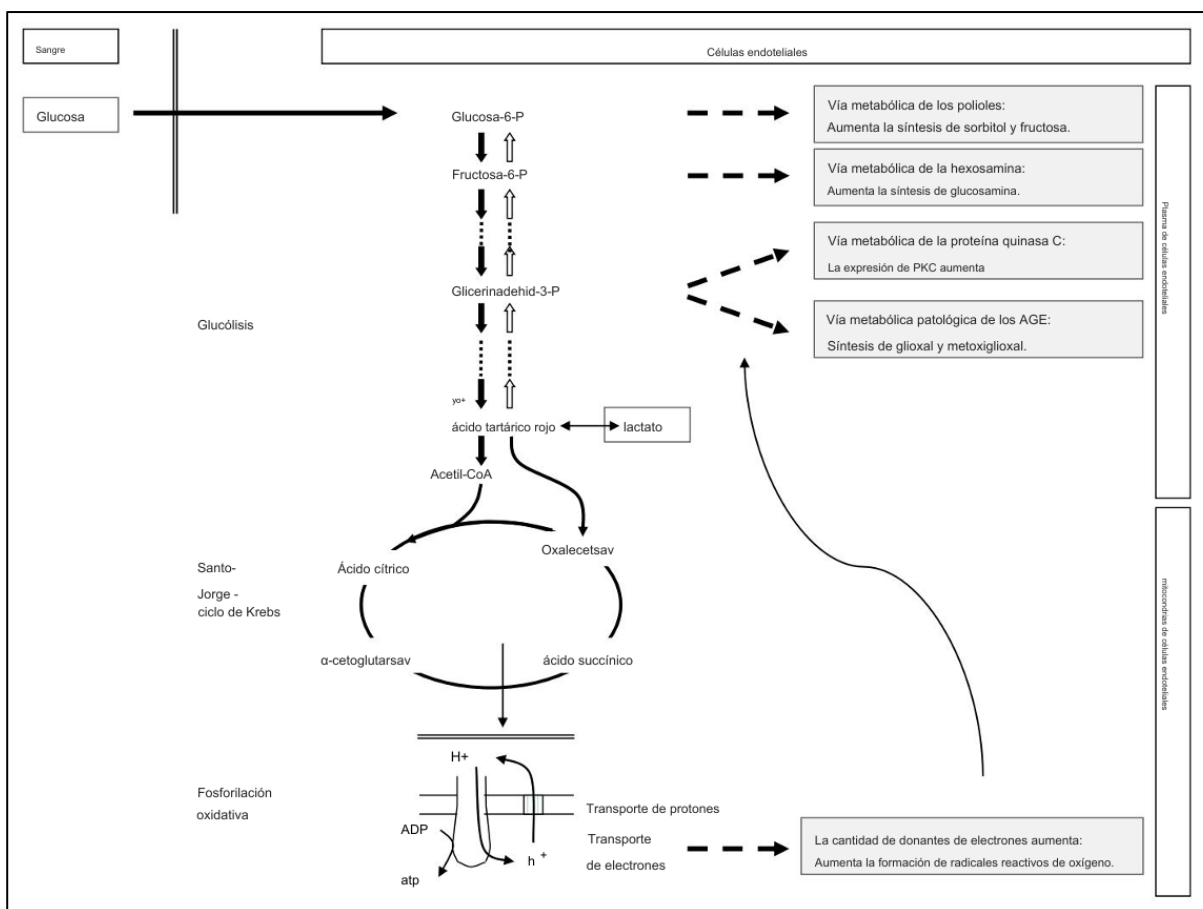


**Figura 23.** Esquema del ensayo elisa sándwich de dos sitios (48)

### 2.2.3. Mecanismos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 con los cambios coagulantes

#### 2.2.3.1. Disfunción endotelial

Las células endoteliales tienen pocas mitocondrias, por lo que tienen una baja capacidad de fosforilación oxidativa. A pesar de un mayor enfriamiento intracelular en comparación con otras células, el proceso de producción de energía está dominado por la glucólisis, similar a las células tumorales (efecto Warburg). En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el tejido muscular y adiposo, que consume la mayor parte del azúcar, tiene poca azúcar en plasma y los niveles de azúcar en sangre aumentan. Esta glucosa ingresa a las células endoteliales que tienen el transportador GLUT1 específico de insulina y carga los sistemas enzimáticos de glucólisis y fosforilación oxidativa. Los metabolitos presentes en grandes cantidades potencian o inician diferentes procesos patológicos (49).



**Figura 24.** Impacto de la hiperglucemia intracelular en las células endoteliales y las vías metabólicas alternativas (49)

### 2.2.3.2. Daño microvascular

La disfunción endotelial iniciada por la diabetes puede alterar permanentemente la forma y función de los vasos sanguíneos pequeños. Cuando se altera la microcirculación, se pierde el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno de los tejidos de todo el cuerpo. La nomenclatura tradicional limita el concepto de daño microvascular a los riñones, la retina y los nervios periféricos. Este abordaje se puede explicar fisiológicamente, porque en estos órganos existen tejidos detrás del lecho capilar (mesangio y elementos neuronales) que actúan independientemente de la insulina a través de los transportadores GLUT1 y GLUT3. La

hiperglucemia también destruye la matriz intersticial, debido a cambios que no afectan a las células endoteliales de la zona, sino a su organización y progresión. Sin embargo, los microtubos funcionan como cualquiera que en otros lechos vasculares (49).

### **2.2.3.3. Daño macrovascular**

No se ha dilucidado completamente el papel de la disfunción endotelial y la coagulación sanguínea, así como los efectos proinflamatorios, prooxidantes y protrombóticos en el proceso de lesión macrovascular. El efecto de un control estricto de la glucemia en la prevención del daño macrovascular es menor en comparación con su efecto sobre los cambios microvasculares, lo que sugiere que otros factores también pueden estar implicados en la aparición temprana. Las placas de diabetes tipo 2 tienen menos células de músculo liso con menor estabilidad. La ruptura temprana y espontánea de las placas es común, y el proceso de cicatrización acelera y homogeniza la calcificación de los vasos. Las arterias pierden su elasticidad y se vuelven rígidos. Los cambios en el tejido conectivo y la frecuente degradación y curación repentina pueden provocar un sistema de tejido conectivo tenso, rígido y calcificado que es indicativo de diabetes tipo 2 (49).

### **2.2.3.4. Cambios hemostáticos en la diabetes**

En la diabetes, las plaquetas participan en procesos biológicos y mecanismos celulares similares a los de las células endoteliales, especialmente en condiciones de hiperglucemia, como el transporte de glucosa a través de la membrana plaquetaria independientemente de la insulina. También ha habido cambios significativos en la cantidad y calidad de los anticoagulantes. Los procesos inflamatorios aumentan las concentraciones plasmáticas y alteran sus fenotipos mediante oxidación, nitrosilización y glicación. En la diabetes, los efectos directos e indirectos intensifican los procesos protrombóticos y se debilitan las tendencias antitrombóticas, lo que conduce a un cambio trombogénico patológico en la hemostasia (49).

**Tabla 6.** Cambios observados en la diabetes mellitus en los procesos protrombóticos y antitrombóticos en condiciones fisiológicas (49)

Localización	Procesos protrombóticos		Procesos antitrombóticos	
	Agregación ↑	Interpretación	Antiagregación ↓	Interpretación
Endotelio	vWF ↑	Factor de von Willebrand elevado	NO ↓	Óxido nítrico disminuido
	Trombospondina ↑	Trombospondina elevado	PGI <sub>2</sub> ↓	Prostaciclina disminuida
	-	-	ADAMTS13 ↓	Desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina 1, miembro 13 disminuido
Plaquetas	Adhesión ↑/activación ↑/agregación ↑	Adhesión / activación / agregación elevada	-	-
Plasma sanguíneo	Fibrinógeno ↑	Fibrinógeno elevado	-	-
Endotelio	Coagulación ↑	Interpretación	Anticoagulación ↓	Interpretación
			Superficie lisa ↓	Superficie lisa disminuido
			TFPI	Inhibidor de la vida del factor tisular sin alteración
			TM	Trombomodulina sin alteración
			Heparán	Heparan sin alteración
Plaquetas	Activación plaquetaria	Activación plaquetaria sin alteración	-	-
	PS ↑	Proteína S elevado	-	-
Plasma sanguíneo	Factores de coagulación ↑	Factores de coagulación elevados	AT	Antitrombina sin alteración
			PC/PS ↓	Proteína C/Proteína S disminuida
Endotelio	Antifibrinólisis ↑	Inhibidor del activador del plasminógeno-1 aumentado	Fibrinólisis ↓	Activador del plasminógeno tisular disminuido
	PAI-1 ↑		t-PA ↓	
Plaquetas	-	-	-	-
Plasma sanguíneo	α2-antiplasmina ↑	Alfa 2 antiplasmina elevado	Plasminógeno ↓	Plasminógeno disminuido
	TAFI ↑	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina aumentado		
Las flechas indican el cambio en los pacientes diabéticos				

#### **2.2.3.4.1. Cambios en el equilibrio agregación y antiagregación**

En la diabetes, las tres etapas de agregación plaquetaria se vuelven más activas. La adherencia aumenta porque el estrés oxidativo aumenta la expresión del factor von Willebrand (vWF) en las células endoteliales. Los niveles circulantes de vWF en plasma son aproximadamente 1,4 veces más altos de lo normal, y en los cuerpos de Weibel-Palade se almacenan más cantidades en las células endoteliales y las plaquetas. A medida que la hiperglucemia intracelular aumenta el contenido de  $Ca^{++}$  de las plaquetas, aumenta la activación plaquetaria. La resistencia a la insulina afecta la vía  $IRS1 \rightarrow PI3K$ , que reduce los niveles de AMPc en las plaquetas y promueve la activación de los receptores P2Y<sub>12</sub>. Este fenómeno se ve reforzado por un aumento en la síntesis de TXA<sub>2</sub>. El tercer paso, la agregación, se logra mediante la glicosilación de proteínas de la membrana plaquetaria, lo que aumenta la expresión de la selectina P y otros receptores de glicoproteínas (GP). Al mismo tiempo, aumentan los niveles de fibrinógeno, el ligando principal de los receptores GPIIb/IIIa, y aumentan las trombospondinas en la sangre. Porque estas proteínas son proteínas de fase aguda. La vida útil de las plaquetas se acorta, pero se reemplazan más rápidamente y aumenta la proporción de nuevas plaquetas reticulares. La fuerza de compresión aumenta mediante cambios en la fuerza de corte en la sangre. Generalmente, el esfuerzo cortante es superior a 600 1/s en el lado venoso y superior a 1000 1/s en el lado arterial. En las arterias diabéticas estrechas y activas, este valor aumenta significativamente, lo que explica la alta incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Debido al débil efecto antiplaquetario, aumenta el riesgo de trombosis. Se reduce la biodisponibilidad de NO y PGI<sub>2</sub> producidos por las células endoteliales. La forma activada de vWF (vWF grande, ULvWF) es procesada por la metaloproteínasa ADAMTS13, pero en la diabetes, la nitrosilación ralentiza la actividad de ADAMTS13, que es responsable de la eliminación de ULvWF (49) (Tabla 5).

#### **2.2.3.4.2. Cambio del equilibrio de coagulación y anticoagulación**

Normalmente no hay factor tisular en la sangre, pero en la diabetes mellitus (DM) la actividad procoagulante del factor tisular (FT) aumenta. Esto se debe a la hiperglucemia y las condiciones inflamatorias posteriores, las interacciones productos finales de glicación avanzada – receptores expresados en el cerebro (AGEs-RAGES) y el estrés oxidativo. El tejido adiposo también puede ser fuente de sustancias anticoagulantes. La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico aumentan los niveles plasmáticos del factor VII. El fibrinógeno, que es importante como agente aglutinante para la agregación plaquetaria y las cascadas de coagulación, aumenta debido a la reducción de las reacciones proinflamatorias y los cambios en la estructura debido a la oxidación y la glicación. En la DM, el fibrinógeno forma una red de fibrina delgada pero delgada y frágil. Los niveles de los factores II, V, VIII y X están elevados en la DM. El nivel de factor XIII también aumenta, pero su capacidad para formar enlaces cruzados entre las fibras de fibrina no es buena. Sin embargo, otra función, la unión de proteínas antifibrinolíticas a las fibras de fibrina, es más activa en la DM. Uno de los sistemas anticoagulantes plasmáticos, el sistema trombomodulina-proteína C, tiene un papel menor en la DM (49) (Tabla 5).

#### **2.2.3.4.3. Cambio del equilibrio antifibrinolítico y fibrinolítico**

Durante la conversión física de fibrinógeno en fibrina, los sitios de unión del activador del plasminógeno (t-PA) que secretan fibrinógeno se encuentran en la superficie de las fibras de fibrina en la cadena lateral de lisina C-terminal. Esto induce más cambios conformacionales intramoleculares que también facilitan el sitio de unión del plasminógeno en la superficie de la fibrina. Durante la fibrinólisis, el t-PA se une a la superficie de la fibrilla y cataliza la conversión del plasminógeno unido a fibrina en plasmina. A medida que la plasmina comienza a descomponerse, libera nuevas cadenas laterales de lisina C-terminal, lo que aumenta la cantidad

de plasmina con la que trabajar, como resultado de la interrupción de la expresión de t-PA en el endotelio intacto de la región. Suele ser localizado, controlado por el sustrato y lento (49).

En la diabetes, la fibrinólisis disminuye debido a cambios vasculares. La composición del coagulo cambia. Las fibras de fibrina se adelgazan y dañan mediante procesos de oxidación y glicación, formando una red de fibrina más grande que es difícil de degradar por el t-PA y la plasmina. El inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (TAFI), que escinde la cadena lateral de lisina C-terminal, es más abundante en la sangre y reduce la unión del t-PA y el plasminógeno a la fibrina. PAI-1, que forma un complejo 1:1 con t-PA, tiene altas concentraciones plasmáticas y reduce significativamente la eficacia del t-PA. Además, el plasminógeno también está glicosilado, lo que reduce su conversión a plasmina y la eficacia de la plasmina. La mayor actividad del factor XIII incrementa la cantidad de moléculas de  $\alpha_2$ -antiplasmina, o inhibidor del plasminógeno (PI), unidas a la fibrina, lo que incrementa la resistencia del coagulo a la fibrinólisis (49).

Dado que la vida media del fibrinógeno es de 4 días y la del plasminógeno es de 2,5 días, la hiperglucemia resultante del estrés de la diabetes hace que el fibrinógeno y el plasminógeno se descompongan en la sangre a través de la glicación, aumentando agudamente el desplazamiento protrombótico crónico. Esto también afecta al fibrinógeno exógeno que se libera durante el sangrado, lo que demuestra la importancia de mantener la normoglucemia durante la transfusión (49).

## **2.3. Formulación de hipótesis**

### **2.3.1. Hipótesis general**

Hipótesis de trabajo (Hi): Existe una relación significativa entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.

Hipótesis Nula (Ho): No existe una relación significativa entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.

### **2.3.2. Hipótesis específicas**

- Existe una relación significativa entre el marcador de hiper-reactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Existe una relación significativa entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Existe una relación significativa entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.
- Existe una relación significativa entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.

### **3. METODOLOGÍA**

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

El método empleado para esta investigación será hipotético-deductivo. Según Hernández et al. (2014), es un proceso que tiene una secuencia para generar conocimiento en base a una o varias hipótesis, que serán sometidas a evaluaciones por medio de datos cuantitativos que serán analizados por un método estadístico (50).

#### **3.2. Enfoque de la investigación**

Esta investigación cuenta con un enfoque cuantitativo, de acuerdo con Hadi et al. (2023), utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente, los datos se recolectan a través de encuestas y experimentos controlados, asimismo hace uso del conteo y frecuentemente el uso de la estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población (51).

#### **3.3. Tipo de investigación**

Esta investigación es de tipo aplicada, según Vargas (2009), por medio de la teoría se encarga de resolver problemas prácticos, se fundamenta en los descubrimientos y soluciones que se planteó en el objetivo del estudio (52).

#### **3.4. Diseño de la investigación**

El diseño de esta investigación contara con una estructura de 4 alcances:

- Según la intervención del investigador será observacional, según Supo (2023), no existe intervención o manipulación sobre la variable de estudio, ni intención de intervenir en los resultados de la medición, reflejando la naturalidad de los eventos (53).

- Según el control de la medición será prospectivo, según Supo (2023), emplea el uso de datos que provienen de mediciones con un control de los sesgos de medición, estos datos son precisos y exactos, y tienen el nombre de datos primarios, el cual es exclusivo de los estudios prospectivos (53).
- Según el control del número de mediciones será transversal, según Supo (2023), se hace un estudio donde se analizan todas las variables en una sola ocasión, donde si se hace una comparación entre estas mediciones generalmente se les llama: entre “muestras independientes” siendo en realidad el nombre correcto entre grupos independientes (53).
- Según el número de variables será analítico, según Supo (2023), se maneja una relación de variables, por lo que, es requisito que en el enunciado del estudio debe contener dos o más variables analíticas (53).

### **3.5.- Nivel de investigación:**

El nivel de esta investigación será correlacional, según Gallardo et al. (2017), aborda conocer la relación entre dos o más conceptos, variables o categorías en un contexto o muestra particular con la finalidad de conocer su relación o estimar el grado de asociación, empleando pruebas de hipótesis correlacionales y el empleo de estadísticas para estimar la correlación (54).

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

#### **3.5.1. Población**

Según Sánchez et al. (2018), una población es el conjunto de objetos con cualidades similares, compartiendo características relacionadas a un área específica (55).

En el presente estudio, la población será conformada por 1436 pacientes diabéticos obtenidos del registro de casos nuevos de diabetes del año 2023 según el reporte del boletín epidemiológico del Perú del ministerio de salud (MINSA) en la región de Huánuco (56).

### 3.5.2. Muestra

Según Gallardo et al. (2017), es un subconjunto limitado y representativo extraídas de las variables o fenómenos de una población, que permite hacer inferencias o generalizar los resultados respecto a la población con un error de margen conocido (54).

Para elegir la muestra de este proyecto primero se definió la población de estudio, luego se tendrá en consideración recolectar la información sobre los marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada de los casos reportados sobre los pacientes adultos diabéticos tipo 2. Por lo tanto, la muestra serán los pacientes que serán identificados para la ejecución de sus pruebas de laboratorio y recopilación de información sobre sus niveles de resultados respecto a los marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada que acudirán al servicio de patología clínica.

El tamaño muestral se calculará por medio de la fórmula probabilística de población finita, con un error estimado del 5% (0.05) y un acierto del 95% (0.95) (57).

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

Donde:

N = Total de la población

Z = 1.96 (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.5)

$q = 1 - p$  (en este caso  $1 - 0.05 = 0.95$ )

$d =$  precisión (en este caso 5%)

Reemplazando:

$$n = \frac{1436 \times 1.96^2 \times 0.50 \times 0.50}{0.05^2 \times (1436 - 1) + 1.96^2 \times 0.50 \times 0.50}$$

$$n = 303$$

El tamaño de la muestra final corresponde a 303 pacientes que serán muestreados en el año 2025.

### 3.5.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin tratamiento pro o anti hemostático
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin estado fisiológico activo (gestante y/o menstruación)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin enfermedad activa (insuficiencia renal crónica o diálisis, enfermedad hepática crónica, enfermedad autoinmunitaria, cáncer y/o tuberculosis)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 con resultado de hemograma, perfil de coagulación (tiempo de protrombina y fibrinógeno) y pruebas especiales (factor de von Willebrand e inhibidor del plasminógeno tipo 1)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 con resultados de hemoglobina glicosilada mayor igual de 5.7% hasta 6.9% para el primer punto de corte (buen control glucémico)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 con resultados de hemoglobina glicosilada mayor igual a 7 % para el segundo punto de corte (mal control glucémico)

### 3.5.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes adultos menores de 18 años sin diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 con tratamiento pro o antihemostático.
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 en estado fisiológico activo (gestante y/o menstruación)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 con enfermedad activa (insuficiencia renal crónica o diálisis, enfermedad hepática crónica, enfermedad autoinmunitaria, cáncer y/o tuberculosis)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin resultado de hemograma, perfil de coagulación (tiempo de protrombina y fibrinógeno) y pruebas especiales (factor de von Willebrand e inhibidor del plasminógeno tipo 1)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin resultados de hemoglobina glicosilada mayor igual de 5.7% hasta 6.9% para el primer punto de corte (buen control glucémico)
- Pacientes adultos diabéticos tipo 2 sin resultados de hemoglobina glicosilada mayor igual a 7 % para el segundo punto de corte (mal control glucémico)

### 3.5.3. Muestreo

El tipo de muestreo será probabilístico sistemático, según Hernández et al., (2014), este tipo de muestreo es un método empleado para seleccionar elementos de una muestra de manera ordenada y regular, asegurando obtener una distribución uniforme de la muestra (50).

$$K = \frac{N}{n}$$

Donde:

N = Tamaño de la población

n = Tamaño de la muestra

Reemplazando:

$$K = \frac{1436}{303}$$

$$K = 4.7$$

$$K = 5$$

El intervalo  $1/K = 5$  indica que cada quinto servicio  $1/K$  se seleccionara hasta completar  $n=303$ .

### 3.6. Variables y operacionalización

Según Hadi et al. (2023), las variables son características que pueden cambiar y son objeto de análisis en la investigación, agrupa el tributo y concepto, por lo que la variable está conformada por una propiedad de medida, una construcción lógica y teórica de un fenómeno de estudio (51).

#### 3.6.1. Variable 1:

**Marcadores hemostáticos.** “Parámetros biológicos medibles y cuantificables que sirven como índices para la evaluación relacionada con la salud y la fisiología” (58).

##### **Dimensiones:**

- **Marcador de hiper-reactividad plaquetaria.**
  - **Volumen medio de plaquetas (VPM).** “Una medida del tamaño de las plaquetas” (59).
- **Marcador de coagulación.**
  - **Tiempo de protrombina (TP).** “Tiempo de coagulación del plasma recalcificado, en presencia de un exceso de tromboplastina tisular” (60).

- **Fibrinógeno.** “Glicoproteína plasmática coagulada por la trombina, compuesta de un dímero de tres pares no idénticos de cadenas polipéptidas unidas entre sí por enlaces de disulfuro” (61).
- **Marcador de disfunción endotelial.**
  - **Antígeno del factor de von Willebrond (FvW:Ag).** “Una proteína plasmática de alto peso molecular, producida por células endoteliales y megacariocitos, que es parte del complejo factor VIII/factor von Willebrand” (62) el cual “funciona en la adhesión de plaquetas al colágeno y en la formación de tampón hemostático” (62).
- **Marcador de fibrinólisis.**
  - **Inhibidor activador del plasminógeno 1 (PAI-1),** “un miembro de la familia serpina de las proteínas” (63). “Inhibe tanto a los activadores de plasminógeno del tipo tisular como los del tipo uroquinasa” (63).

### 3.6.2. Variable 2:

**Hemoglobina glicosilada.** “La hemoglobina A glicosilada se utiliza como un índice del nivel promedio de azúcar en la sangre durante la vida de los eritrocitos” (64).

#### **Dimensiones:**

- **Control glucémico.** “Estrategias utilizadas para regular los niveles de glucemia” (65)

### 3.6.3. Variables intervinientes:

- **Edad.** “Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales” (66).
- **Sexo.** “La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino” (67).

Para el desarrollo se empleará una matriz de operacionalización de variables (Anexo 2).

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

#### **3.7.1. Técnica**

La técnica que se empleara es de tipo observacional cuantitativa, apoyándose de una ficha donde se recopilara los datos, que serán obtenidos de los pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Hermilio Valdizan. Según Campos y Lule (2012), definen a la observación como una técnica, en donde hay una relación entre investigador y el acontecimiento o suceso con la finalidad de obtener una credibilidad, validez y confiabilidad de los hechos suscitados (68).

#### **3.7.2. Descripción de instrumentos**

En la siguiente investigación se utilizará una ficha de recolección de datos, que contiene toda la información detallada para el desarrollo del proyecto de investigación. (Anexo 3). Según Campos y Lule (2012) definen a este instrumento como un formato empleado para recoger información de manera sistemática según las necesidades específicas del estudio (68).

#### **3.7.3. Validación**

El instrumento será validado mediante un juicio de expertos, según Hernández et al. (2014), se emplea este procedimiento para dar validez a las variables, las cuales están incluidas en el proceso de evaluación correspondiente a los objetivos, se obtiene una apreciación crítica por parte de expertos especializados en el tema, quienes evaluarán la pertinencia de las variables (50). (Anexo 4).

Asimismo, para la validación de las pruebas de laboratorio lo desarrolla el fabricante y en el laboratorio se desarrolla la verificación de métodos, los cuales se monitorizan con la corrida de los controles para demostrar que el instrumento del laboratorio cumple con las declaraciones de desempeño del fabricante (69–72). Para las pruebas empleadas en esta investigación se cuenta con la marca Mindray y Beckman Coulter las cuales emplean metodologías de impedancia eléctrica

para la determinación del volumen medio de plaquetas, asimismo empleando metodologías como turbidimetría por la ley de Lambert-Beer (absorbancia) es posible el estudio de la hemoglobina glicosilada, el fabricante Stago que emplea la detección electromecánica o magnética y además emplea la ley de Lambert-Beer (absorbancia) proporcionara la medición de varios marcadores de coagulación, en estas metodologías los proceso de verificación de métodos en el laboratorio permite dar fiabilidad a la validación de métodos prevista por el fabricante en los equipos analíticos.

#### **3.7.4. Confiabilidad**

De acuerdo con Hernández et al. (2014), la confiabilidad se establece a través de la repetida aplicación del instrumento al mismo sujeto u objeto, garantizando resultados consistentes (50).

Esta investigación al aplicar instrumentos analíticos (equipos) no es necesario por el investigador ya que se obtiene de manera indirecta por el fabricante de la marca.

Asimismo, la confiabilidad está controlado en los equipos por medio de la aplicación de los controles internos y externos, los cuales demuestran una fiabilidad en los resultados.

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

#### **3.8.1. Plan de procesamiento**

- **1ra. Etapa:** Se solicitará la obtención de la autorización por comité de ética de la Universidad Privada Norbert Wiener para realizar el proyecto de investigación, posteriormente este será presentado al Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano – MINSA.

- **2da. Etapa:** Se solicitará la obtención de la autorización del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano – MINSA adjuntando los requisitos previos de la entidad para la ejecución del proyecto de investigación.

### **3.8.2. Recolección de datos**

- Se empleará la ficha de consentimiento informado solicitando al paciente la toma de muestra para la ejecución del proyecto.
- Se realizará una extracción de sangre venosa en 4 tubos de extracción al vacío, siendo 2 tubos con citrato al 3.2 % y 2 tubos con EDTA K2 con agujas para extracción al vacío (21g – color verde).
- Las muestras serán tomadas del mejor acceso venoso según criterio del personal que realizara la toma de muestra, respetándose las consideraciones de una buena toma de muestra según establecido en las recomendaciones internacionales.
- Estas muestras serán rotuladas, homogenizadas y distribuidas a las áreas correspondientes para su procesamiento, evaluando si cumplen o no con los requisitos preanalíticos en la toma de muestra.
- Algunas pruebas que no desarrolla la institución pueden ser referidas a otra institución.
- **Obtención de la variable 1: Marcadores hemostáticos**
  - Se llevarán los tubos de citrato al 3.2 % y EDTA K2 al área de hematología e inmunología donde se procesará en el equipo de análisis adecuado para la obtención de resultados de los marcadores hemostáticos detallados en la operacionalización de variables.

- Los resultados serán registrados en el cuaderno del área y así mismo reportados por medio de la conexión entre equipos al sistema que se maneja en el hospital siendo este el Galenhos.
  - Posteriormente el resultado del interés del estudio será registrado en la ficha de recolección de datos presentado en el Anexo 3 donde incluirán detalles sobre los resultados de los niveles de los marcadores hemostáticos de los pacientes.
  - Se empleará los criterios de selección para la recolección de datos, los cuales fueron establecidos previamente para la presente investigación.
- **Obtención de la variable 2: Hemoglobina glicosilada**
    - Se llevarán los tubos EDTA K2 al área de bioquímica donde se procesará en el equipo de análisis adecuado para la obtención de resultados de la hemoglobina glicosilada de los pacientes detallado en la operacionalización de variables.
    - Los resultados serán registrados en el cuaderno del área y así mismo reportados por medio de la conexión entre equipos al sistema que se maneja en el hospital siendo este el Galenhos.
    - Posteriormente el resultado del interés del estudio será registrado en la ficha de recolección de datos presentado en el Anexo 3 donde incluirán detalles sobre los resultados de los niveles de la hemoglobina glicosilada de los pacientes.
    - Se empleará los criterios de selección para la recolección de datos, los cuales fueron establecidos previamente para la presente investigación.

### **3.8.3. Procesamiento y consolidación de datos**

- Se hará empleo del software Microsoft Excel 2407 donde se establecerá una base de datos, con la finalidad de elaborar una estadística descriptiva correlacional según el diseño de las

variables y dimensiones de la investigación, asimismo se empleará el software IBM-SPSS para el análisis estadístico.

- Los datos para registrarse serán: VPM (ft), TP (segundos), fibrinógeno (mg/dl), antígeno de vWF (U/dl), PAI-1 (ng/ml), control glucémico, edad y sexo según lo detallado en la matriz de operacionalización de la variable (Anexo 2).

#### **3.8.4. Análisis estadístico:**

- Se empleará de los estadígrafos para el análisis de estadística descriptiva los cuales serán: media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (IQR) para el análisis descriptivo y comparativo entre grupos diabéticos controlados y no controlados.
- Para determinar si los datos siguen una distribución normal (paramétrico o no paramétrico), se procederá aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- Si los datos son paramétricos o no paramétricos se empleará la correlación de Pearson o la correlación de Spearman, para su análisis se tendrá en consideración la relación entre las dimensiones cuantitativas vs cualitativas.
- Según el nivel de significancia para aceptar o rechazar la hipótesis deberá ser un valor menor a 0.05.

#### **3.9. Aspectos éticos**

Esta investigación garantiza la discreción, respeto, honestidad con la finalidad de salvaguardar el bienestar e integridad de la salud del paciente, con la única finalidad de aprendizaje y apoyo para una mejor atención de los pacientes, por lo tanto, siguiendo los procesos establecidos según el reglamento de grados y títulos de la Universidad Privada Norbert Wiener se presentará el siguiente proyecto al comité de ética, para su respectiva revisión y aprobación.

Posteriormente este proyecto de investigación será presentado a las autoridades del comité de ética institucional del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano – MINSA según el protocolo del consentimiento informado aceptado por las instituciones correspondientes, para su ejecución y publicación.

El autor declara no tener conflicto de interés.



## 4.2. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	UNIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)	ESPECIFICACIÓN
<b>RECURSOS MATERIALES Y EQUIPOS (BIENES)</b>					
Papel A-4 80gr	2	Millar	30	60	
Bolígrafos	12	Unidad	5	60	
Tinta de impresora color negro	4	Unidad	50	200	
Tinta de impreso color azul	4	Unidad	50	200	
Tinta de impresora color amarillo	4	Unidad	50	200	
Tinta de impresora color rojo	4	Unidad	50	200	
Anillados	4	Unidad	10	40	
Memoria USB de 32 gb	1	Unidad	50	50	
Laptop	1	Unidad	3000	3000	
Agujas al vacío de 21 G	4	Caja	50	200	100 unidades por caja
Rollo de algodón	4	Rollo	35	140	
Guantes de nitrilo	7	Caja	50	350	100 unidades por caja
Mandilón descartable	10	Paquete	50	500	6 unidades por paquete
Mascarilla descartable	2	Caja	15	30	50 unidades por caja
Gorro descartable	1	Caja	50	50	100 unidades por caja
Tubos con citrato de sodio al 3.2%	7	Caja	60	420	100 unidades por caja
Tubo con EDTA K2	7	Caja	60	420	100 unidades por caja
Alcohol de 70°	3	Botella	15	45	
<b>SERVICIOS</b>					
Prueba de hemograma	303	Prueba	24	7272	
Prueba de tiempo de protrombina	303	Prueba	22	6666	
Prueba de fibrinógeno	303	Prueba	24	7272	
Prueba del antígeno del factor von Willebrand (vWF)	303	Prueba	310	93930	
Prueba de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	303	Prueba	585	177255	
Prueba de hemoglobina glicosilada	303	Prueba	36	10908	
Software SSPS	1	Anual	4431.24	4431.24	
Software Microsoft 365 Personal	1	Anual	219.99	219.99	
Internet	1	Anual	720	720	
Electricidad	1	Anual	1200	1200	
<b>RECURSOS HUMANOS</b>					
Asesor	15	Hora	80	1200	
Tomador de muestra	30	Hora	20	600	
Estadista	12	Hora	50	600	
<b>TOTAL</b>				<b>318439.23</b>	
<b>I.P.: Investigador Principal</b>					

## 5. REFERENCIAS

1. Pereira Despaigne COL, Palay Despaigne MS, Cascaret AR, Neyra Barros RM, de los Angeles Chia Mena M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. MEDISAN. abril de 2015;19(4):551-7. abril de 2015 [citado 21 de junio de 2024];19(4):551-7. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=102039471&lang=es&site=ehost-live>
2. Federación Internacional de Diabetes [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024]. Datos y cifras. Disponible en: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
3. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
4. International Diabetes Federation [Internet]. [citado 12 de abril de 2024]. Perú. Disponible en: <https://idf.org/our-network/regions-and-members/south-and-central-america/members/peru/>
5. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. [citado 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
6. Huang Y, Zhong Z, Liu F. The Association of Coagulation Indicators and Coagulant Agents With 30-Day Mortality of Critical Diabetics. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 22 de julio de 2021 [citado 18 de junio de 2024];27:10760296211026385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8312190/>
7. Palella E, Cimino R, Pullano SA, Fiorillo AS, Gulletta E, Brunetti A, et al. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. International Journal of Environmental Research

- and Public Health [Internet]. enero de 2020 [citado 13 de abril de 2024];17(1):300. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/300>
8. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals ‘angry’ platelets. Cardiovascular Diabetology [Internet]. 31 de marzo de 2016 [citado 18 de junio de 2024];15(1):52. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0373-x>
  9. Samoš M, Fedor M, Kovář F, Mokáň M, Bolek T, Galajda P, et al. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy. J Diabetes Res [Internet]. 2016 [citado 18 de junio de 2024]; 2016:6760710. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707344/>
  10. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Müller C, et al. Elevated levels of PAI-1 activity and t-PA antigen are associated with newly diagnosed abnormal glucose regulation in patients with ST-elevation myocardial infarction. Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 1 de agosto de 2011 [citado 18 de junio de 2024];9(8):1468-74. Disponible en: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)07035-0/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)07035-0/fulltext)
  11. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. Journal of Internal Medicine [Internet]. 2007 [citado 18 de junio de 2024];262(2):157-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x>
  12. Guevara-Tirado A. Niveles de control glicémico en pacientes diabéticos a través de la hemoglobina glucada en un área urbana de Villa el Salvador, Lima, Perú, 2020-2021. Revista Peruana de Investigación en Salud [Internet]. 28 de enero de 2022 [citado 8 de febrero de 2024];6(1):29-32. Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1290>

13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 11 de diciembre de 2023 [citado 8 de febrero de 2024];47(Supplement\_1): S20-42. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
14. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, Negri FD, Monzani F, Navalesi R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombosis Research* [Internet]. 15 de septiembre de 1992 [citado 12 de abril de 2024];67(6):643-54. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/0049-3848\(92\)90068-L/abstract](https://www.thrombosisresearch.com/article/0049-3848(92)90068-L/abstract)
15. Abdulrahaman Y, Dallatu MK. Evaluation of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin in Patients with Diabetes Mellitus. *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences* [Internet]. 2012 [citado 24 de julio de 2024];20(1):60-3. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/njbas/article/view/81586>
16. Scribd [Internet]. [citado 12 de abril de 2024]. METODOLOGÍA - Lino PDF | PDF | Science | Conocimiento. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/405477524/METODOLOGIA-Lino-pdf>
17. Investigación Científica. Formulación de Proyectos de Investigación y Tesis – UNHEVAL [Internet]. [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.unheval.edu.pe/portal/investigacion-cientifica-formulacion-de-proyectos-de-investigacion-y-tesis/>
18. Iparraquirre L, FH. Relación del inhibidor del activador del Plasminógeno tipo - 1 con los niveles de Hemoglobina tipo 2 - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud - Lima, 2016. Universidad Nacional Hermilio Valdizán [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/20.500.13080/3389>

19. Camacho L, Quezada R. Control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un programa de diabetes. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 2014 [citado 24 de julio de 2024];27(4):176-80. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/120>
20. Khan A, Rauf A, Khan S, Sarfraz MH, Tarrar MS, Nisar M. Coagulation Profile in Diabetes and Its Association with Diabetic Microvascular Complications. Pakistan Armed Forces Medical Journal [Internet]. 24 de febrero de 2023 [citado 13 de abril de 2024];73(1):135-8. Disponible en: <https://www.pafmj.org/PAFMJ/article/view/8260>
21. Mohammed \* OIA. Estimation of prothrombin time activated partial thromboplastin time and thrombocytes among Sudanese patients with diabetes. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2020 [citado 8 de febrero de 2024];10(1):034-8. Disponible en: <https://gsconlinepress.com/journals/gscbps/content/estimation-prothrombin-time-activated-partial-thromboplastin-time-and-thrombocytes-among>
22. Sherin B, Ramamurthy BD, Sudalaimuthu M, Ganapathy S. Comparison of Coagulation Profile in Type 2 Diabetic Patients with Good Glycaemic Control and Poor Glycaemic Control. JCDR [Internet]. 2020 [citado 13 de abril de 2024]; Disponible en: [https://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2020&volume=14&issue=7&page=EC06&issn=0973-709x&id=13816](https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2020&volume=14&issue=7&page=EC06&issn=0973-709x&id=13816)
23. Ambelu YA, Shiferaw MB, Abebe M, Enawgaw B. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet counts of type II diabetes mellitus: a comparative study. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders [Internet]. 1 de diciembre de 2018;17(2):117-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0347-5>

24. Agarwal C, Bansal K, Pujani M, Singh K, Chauhan V, Rana D, et al. Association of coagulation profile with microvascular complications and glycemic control in type 2 diabetes mellitus – a study at a tertiary care center in Delhi. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 13 de abril de 2024];41(1):31-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137918300920>
25. Ephraim RKD, Awuku YA, Adu P, Ampomah LTW, Adoba P, Panford S, et al. High risk of coagulopathy among Type-2 Diabetes Mellitus clients at a municipal hospital in Ghana. *Ghana Medical Journal* [Internet]. 12 de octubre de 2017 [citado 13 de abril de 2024];51(3):101-7. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/gmj/article/view/162097>
26. Overview: Type 2 diabetes. En: *InformedHealth.org* [Internet] [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2023 [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279509/>
27. Galicia U, Benito A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 30 de agosto de 2020 [citado 24 de junio de 2024];21(17):6275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503727/>
28. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. En: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
29. International Diabetes Federation [Internet]. [citado 24 de junio de 2024]. Facts & figures. Disponible en: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
30. Himanshu D, Ali W, Wamique M. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 22 de septiembre de 2020 [citado 24 de junio

- de 2024];19(2):1959-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843813/>
31. hba1c\_v2\_turbitest\_aa\_sp.pdf [Internet]. [citado 13 de abril de 2024]. Disponible en: [https://access.wiener-lab.com/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/hba1c\\_v2\\_turbitest\\_aa\\_sp.pdf](https://access.wiener-lab.com/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/hba1c_v2_turbitest_aa_sp.pdf)
  32. Dikysa 2023 [citado 13 de abril de 2024]. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) - Dikysa reactivos de laboratorio. Disponible en: <https://dikysa.com.mx/hemoglobina-glicosilada-hba1c/>
  33. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) - Labster [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://theory.labster.com/es/niche\\_hplc/](https://theory.labster.com/es/niche_hplc/)
  34. SlideShare [Internet]. 2012 [citado 25 de junio de 2024]. Test oral e intravenosa de Hb glicada. Disponible en: <https://es.slideshare.net/02310790/test-oral-e-intravenosa-de-hb-glicada>
  35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 11 de diciembre de 2023 [citado 25 de junio de 2024];47(Supplement\_1): S111-25. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc24-S006>
  36. Garmo C, Bajwa T, Burns B. Physiology, Clotting Mechanism. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/>
  37. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>
  38. McRae S. Physiological Haemostasis. En: Fitridge R, Thompson M, editores. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide (AU):

- University of Adelaide Press; 2011 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534253/>
39. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Generalidades sobre la hemostasia - Hematología y oncología. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/hematología-y-oncología/hemostasia/generalidades-sobre-la-hemostasia>
40. 08-Vol 21-extra.pdf [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf>
41. L.-Ley-de-Bouguer-Lambert-Beer-0.pdf [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.uv.mx/personal/aherrera/files/2014/05/L.-Ley-de-Bouguer-Lambert-Beer-0.pdf>
42. Ley-lambert-beer [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.quimitube.com/ley-lambert-beer/>
43. Saha A, Bajpai A, Krishna V, Bhattacharya S. Evolving Paradigm of Prothrombin Time Diagnostics with Its Growing Clinical Relevance towards Cardio-Compromised and COVID-19 Affected Population. Sensors [Internet]. enero de 2021 [citado 13 de abril de 2024];21(8):2636. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/8/2636>
44. ¿Por qué es una impedancia eléctrica? - Spiegato [Internet]. 2021 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://spiegato.com/es/que-es-una-impedancia-electrica>
45. Principio Coulter, recuento y medición de partículas [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.beckman.mx/resources/technologies/flow-cytometry/history/coulter-principle>

46. Vintimilla D. Ventajas de los analizadores hematológicos de 5 partes [Internet]. ReactLab. 2022 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/cientifico/ventajas-de-los-analizadores-hematologicos-de-5-partes/>
47. Enzyme Linked Immunosorbent Assay - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
48. Shang L, Xue G, Gong L, Zhang Y, Peng S, Yuan C, et al. A novel ELISA for the detection of active form of plasminogen activator inhibitor-1 based on a highly specific trapping agent. Analytica Chimica Acta [Internet]. 11 de abril de 2019 [citado 25 de junio de 2024];1053:98-104. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267018314259>
49. PubMed entry [Internet]. [citado 18 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099904>
50. Hernandez, Fernandez y Baptista-Metodología Investigación Científica 6ta ed.pdf [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-Metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>
51. Hadi M, Martel C, Huayta F, Rojas R, Arias J. Metodología de la investigación: Guía para el proyecto de tesis [Internet]. Instituto Universitario de Innovación Ciencia y Tecnología Inudi Perú; 2023 [citado 1 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://editorial.inudi.edu.pe/index.php/editorialinudi/catalog/book/82>
52. Vargas Cordero ZR. La Investigación aplicada: Una forma de conocer las realidades con evidencia científica. Rev Educación [Internet]. 31 de julio de 2009 [citado 8 de febrero de 2024];33(1):155. Disponible en: <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/educacion/article/view/538>

53. Supo J. Bioestadístico. 2023 [citado 20 de junio de 2024]. Tipos de investigación. Disponible en: <https://bioestadistico.com/tipos-de-investigacion>
54. Repositorio Continental: Metodología de Investigación: manuales auto formativos interactivo [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/4278>
55. Libro-manual-de-terminos-en-investigacion.pdf [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.urp.edu.pe/pdf/id/13350/n/libro-manual-de-terminos-en-investigacion.pdf>
56. Boletin\_202412\_29\_153641.pdf [Internet]. [citado 21 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/boletin/boletin\\_202412\\_29\\_153641.pdf](https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/boletin/boletin_202412_29_153641.pdf)
57. Tamaño de la muestra. Qué es y cómo calcularla. | QuestionPro [Internet]. [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.questionpro.com/es/tamaño-de-la-muestra.html>
58. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=23568&filter=ths\\_termall&q=marcadores](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=23568&filter=ths_termall&q=marcadores)
59. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=55352&filter=ths\\_termall&q=volumen%20plaquetario](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=55352&filter=ths_termall&q=volumen%20plaquetario)
60. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=11957&filter=ths\\_termall&q=protrombina](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=11957&filter=ths_termall&q=protrombina)
61. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22179&filter=ths\\_termall&q=fibrinogeno](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22179&filter=ths_termall&q=fibrinogeno)
62. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22305&filter=ths\\_termall&q=factor%20von](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22305&filter=ths_termall&q=factor%20von)

63. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=30615>
64. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22190&filter=ths\\_termall&q=hemoglobina%20glico](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22190&filter=ths_termall&q=hemoglobina%20glico)
65. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=59464&filter=ths\\_termall&q=control%20glucemico](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=59464&filter=ths_termall&q=control%20glucemico)
66. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 21 de junio de 2024]. edad | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
67. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 21 de junio de 2024]. Disponible en: [https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=13104&filter=ths\\_termall&q=sexo](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=13104&filter=ths_termall&q=sexo)
68. Campos y Covarrubias G, Lule Martínez NE. La observación, un método para el estudio de la realidad. Xihmai [Internet]. 2012 [citado 8 de febrero de 2024];7(13):45-60. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3979972>
69. MV\_guide\_2nd\_ed\_ES.pdf [Internet]. [citado 21 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV\\_guide\\_2nd\\_ed\\_ES.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_ES.pdf)
70. Google Docs [Internet]. [citado 21 de junio de 2024]. IELC Sesión 1.pdf. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/18eKe98jbeHTYN6MkAkYrx\\_K3i0BaKh5Z/view?usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/18eKe98jbeHTYN6MkAkYrx_K3i0BaKh5Z/view?usp=embed_facebook)

71. Google Docs [Internet]. [citado 21 de junio de 2024]. IELC Sesión 2.pdf. Disponible en:

[https://drive.google.com/file/d/199nIbP\\_8uTs2dT9eKW5akXScASerTl6K/view?usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/199nIbP_8uTs2dT9eKW5akXScASerTl6K/view?usp=embed_facebook)

72. PPT V3 sesion 3.ppt [Internet]. [citado 21 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://docs.google.com/presentation/d/1-VpLhC80CYzRfKDe3ALcM8xzQ7B5cidk>

## Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la Investigación: "Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025"				
Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
Problema general	Objetivo general	Hipótesis general		
PG: ¿Cuál es el nivel de relación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?	OG: Determinar el nivel de relación entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	(Hi): Existe una relación significativa entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025. (Ho): No existe una relación significativa entre los marcadores hemostáticos y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	Variable 1 Marcadores hemostáticos Dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> <li>Marcador de hiperreactividad plaquetaria</li> <li>Marcador de coagulación</li> <li>Marcador de disfunción endotelial</li> <li>Marcador de fibrinolisis</li> </ul>	Método de investigación: Hipotético-deductivo Enfoque de la investigación: Cuantitativo Tipo de investigación: Aplicada Diseño de la investigación: Observacional Prospectivo Transversal Analítico Correlacional
Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específica		
P1: ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de hiperreactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?	O1: Determinar el nivel de relación entre el marcador de hiperreactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	H1: Existe una relación significativa entre el marcador de hiperreactividad plaquetaria y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	Variable 2 Hemoglobina Glicosilada Dimensiones <ul style="list-style-type: none"> <li>Control glucémico</li> </ul>	Población: En el presente estudio, la población será conformada por 1436 pacientes diabéticos obtenidos del reporte de casos registrados de pacientes diabéticos del año 2023 según el reporte del ministerio de salud (MINSA) en la región de Huánuco.
P2: ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?	O2: Determinar el nivel de relación entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	H2: Existe una relación significativa entre el marcador de coagulación y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.	Variabes intervinientes <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad</li> <li>Sexo</li> </ul>	Muestra: El tamaño de la muestra final corresponde a 303 pacientes que serán muestreados en el año 2025.

---

<p>P3: ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?</p>	<p>O3: Determinar el nivel de relación entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.</p>	<p>H3: Existe una relación significativa entre el marcador de disfunción endotelial y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.</p>
<p>P4: ¿Cuál es el nivel de relación entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?</p>	<p>O4: Determinar el nivel de relación entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.</p>	<p>H4: Existe una relación significativa entre el marcador de fibrinólisis y la hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.</p>
<p>P5: ¿Cuál es la caracterización de los datos demográficos de los pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025?</p>	<p>O5: Caracterizar los datos demográficos de los pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025.</p>	

---

## Anexo 2: Matriz de operacionalización de variables

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa (niveles o rangos)
<b>Variable 1: Marcadores hemostáticos</b>	“Parámetros biológicos medibles y cuantificables que sirven como índices para la evaluación relacionada con la salud y la fisiología” (57).	Un analito hemostático de laboratorio que tiene niveles por exceso o defecto en condiciones de diabetes tipo 2	Marcador de hiperreactividad	Volumen medio de plaquetas	Dicotómica ordinal	Elevado VPM > 13 fL Normal VPM = 9 a 13 fL
			Marcador de coagulación	Tiempo de protrombina	Dicotómica ordinal	Prolongado TP > 15 s Normal TP = 11 a 15 s
				Fibrinógeno	Dicotómica ordinal	Prolongado Fib > 400 mg/dL Normal Fib = 200 a 400 mg/dL
			Marcador de disfunción endotelial	Antígeno de factor von Willebrand	Dicotómica ordinal	Elevado FvW:Ag > 160 U/dL Normal FvW:Ag = 60 a 160 U/dL
			Marcador de fibrinólisis	Inhibidor activador del plasminógeno tipo 1	Dicotómica ordinal	Elevado PAI-1 > 0.4 ng/mL Normal PAI-1 = 0.05 a 0.4 ng/mL
<b>Variable 2: Hemoglobina Glicosilada</b>	“La hemoglobina A glicosilada se utiliza como un índice del nivel promedio de azúcar en la sangre durante la vida de los eritrocitos” (63).	Un analito empleado para el monitoreo y control de la glicemia en condiciones de diabetes tipo 2	Control glucémico	HbA1c	Dicotómica ordinal	Mal control glucémico HbA1c > 7% Buen control glucémico HbA1c 5.7 % a 6.9%
<b>Variables intervinientes</b>						
<b>Edad</b>	“Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales” (65).	Tiempo representativo desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cronológico	Años biológicos	Continua	Años
<b>Sexo</b>	“La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino” (66).	Condición orgánica que diferencia al hombre y mujer	Biológica	Caracteres sexuales	Nominal	Varón/Mujer

### Anexo 3: Instrumento

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025”

<b>Universidad Norbert Wiener</b> <b>Facultad de Ciencias de la Salud</b> <b>Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica</b>		
<b>DATOS GENERALES DEL PACIENTE</b>		
<b>Historia clínica:</b>		
<b>Edad</b>		Años
<b>Sexo</b>	Femenino	( )
	Masculino	( )
<b>DATOS DE LABORATORIO PARA SER LLENADO</b>		
<b>Fecha de toma de muestra</b>		
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO DE HEMATOLOGIA</b>		
<b>Volumen medio de plaquetas</b>		fL
<b>Tiempo de protrombina</b>		segundos
<b>Fibrinógeno</b>		mg/dL
<b>Antígeno del factor von Willebrand</b>		U/dL
<b>Inhibidor activador del plasminógeno tipo 1</b>		ng/mL
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO DE BIOQUIMICA</b>		
<b>Hemoglobina glicosilada</b>		porcentaje



## Anexo 4: Validez del instrumento

### CARTA DE PRESENTACIÓN

Magíster/Doctor:

---

Presente

**Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.**

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y, asimismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante del programa de SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA requiero validar los instrumentos a fin de recoger la información necesaria para desarrollar mi investigación, con la cual optaré el grado de Especialista en Hematología.

El título nombre de mi proyecto de investigación es “**Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025**” y, debido a que es imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a usted, ante su connotada experiencia en temas del laboratorio de hematología y hemostasia.

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación
- Matriz de consistencia (anexo 1)
- Matriz de operacionalización de las variables (anexo 2)
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos
- Instrumentos de recolección de datos (anexo 3)

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Lic. T.M. Jordan Jhoel Cuadrado Baltazar

Nombre y Firma

D.N.I. 74041855



**“Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025”**

	DIMENSIONES/ITEMS	PERTINENCIA <sup>1</sup>		RELEVANCIA <sup>2</sup>		CLARIDAD <sup>3</sup>		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
V1	<b>Variable 1: Marcadores Hemostáticos</b>							
D1	<b>Dimensión 1: Marcador de hiper-reactividad plaquetaria</b>	✓		✓		✓		
	Volumen medio de plaquetas (fL)	✓		✓		✓		
D2	<b>Dimensión 2: Marcador de coagulación</b>	✓		✓		✓		
	Tiempo de protrombina (segundos)	✓		✓		✓		
	Fibrinógeno (mg/dL)	✓		✓		✓		
D3	<b>Dimensión 3: Marcador de disfunción endotelial</b>	✓		✓		✓		
	Factor de von Willebrand (U/dL)	✓		✓		✓		
D4	<b>Dimensión 4: Marcador de fibrinólisis</b>	✓		✓		✓		
	Inhibidor activador del plasminógeno 1 (ng/mL)	✓		✓		✓		
V2	<b>Variable 2: Hemoglobina glicosilada</b>	✓		✓		✓		
D1	<b>Dimensión 1: Control Glucémico</b>	✓		✓		✓		
	HbA1c (%) controlados y no controlados	✓		✓		✓		

<sup>1</sup>**Pertinencia:** el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota. Suficiencia: se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

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

**Opinión de aplicabilidad:**

Aplicable [  ]

Aplicable después de corregir [  ]

No aplicable [  ]

Apellidos y nombres del juez validador: (Dr./Mg) DR. PAUL AVELINO COLLUPIS

DNI: 41043323

Correo electrónico institucional: dr.paul.avelino@uwiener.edu.pe

Especialidad del validador: ESPECIALISTA HISTOPATOLOGIA

Metodólogo [  ]

Temático [  ]

Estadístico [  ]

... 21 de 08 de 20 24 ..

  
Firma del experto informante

**“Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025”**

	DIMENSIONES/ITEMS	PERTINENCIA <sup>1</sup>		RELEVANCIA <sup>2</sup>		CLARIDAD <sup>3</sup>		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
<b>V1</b>	<b>Variable 1: Marcadores Hemostáticos</b>							
<b>D1</b>	<b>Dimensión 1: Marcador de hiper-reactividad plaquetaria</b>	/		/		/		
	Volumen medio de plaquetas (fL)	/		/		/		
<b>D2</b>	<b>Dimensión 2: Marcador de coagulación</b>	/		/		/		
	Tiempo de protrombina (segundos)	/		/		/		
	Fibrinógeno (mg/dL)	/		/		/		
<b>D3</b>	<b>Dimensión 3: Marcador de disfunción endotelial</b>	/		/		/		
	Factor de von Willebrand (U/dL)	/		/		/		
<b>D4</b>	<b>Dimensión 4: Marcador de fibrinólisis</b>	/		/		/		
	Inhibidor activador del plasminógeno 1 (ng/mL)	/		/		/		
<b>V2</b>	<b>Variable 2: Hemoglobina glicosilada</b>	/		/		/		
<b>D1</b>	<b>Dimensión1: Control Glucémico</b>	/		/		/		
	HbA1c (%) controlados y no controlados	/		/		/		

<sup>1</sup>**Pertinencia:** el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota. Suficiencia: se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

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

**Opinión de aplicabilidad:**

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

Apellidos y nombres del juez validador: *(Dr. Mg) Mendoza Vilca Lucy Elizabeth*


DNI: *06711494*

Correo electrónico institucional: *lucymv112@gmail.com*

Especialidad del validador: *Tecnóloga Medica: Laboratorio Clínico*

Metodólogo [ ]      Temático []      Estadístico [ ]

.....*18*.....de.....*AGOSTO*.....de 20*24*.....

  
*Lucy Mendoza Vilca*  
 CTNP-1823

Firma del experto informante

**“Marcadores hemostáticos y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos diabéticos tipo 2 del Hospital Regional Hermilio Valdizan Medrano-Minsa, Huánuco-2025”**

	DIMENSIONES/ITEMS	PERTINENCIA <sup>1</sup>		RELEVANCIA <sup>2</sup>		CLARIDAD <sup>3</sup>		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
<b>V1</b>	<b>Variable 1: Marcadores Hemostáticos</b>							
<b>D1</b>	<b>Dimensión 1: Marcador de hiper-reactividad plaquetaria</b>	/		/		/		
	Volumen medio de plaquetas (fL)	/		/		/		
<b>D2</b>	<b>Dimensión 2: Marcador de coagulación</b>	/		/		/		
	Tiempo de protrombina (segundos)	/		/		/		
	Fibrinógeno (mg/dL)	/		/		/		
<b>D3</b>	<b>Dimensión 3: Marcador de disfunción endotelial</b>	/		/		/		
	Factor de von Willebrand (U/dL)	/		/		/		
<b>D4</b>	<b>Dimensión 4: Marcador de fibrinólisis</b>	/		/		/		
	Inhibidor activador del plasminógeno 1 (ng/mL)	/		/		/		
<b>V2</b>	<b>Variable 2: Hemoglobina glicosilada</b>	/		/		/		
<b>D1</b>	<b>Dimensión1: Control Glucémico</b>	/		/		/		
	HbA1c (%) controlados y no controlados	/		/		/		

<sup>1</sup>**Pertinencia:** el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota. Suficiencia: se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

**Observaciones (precisar si hay suficiencia):** *SI HAY SUFICIENCIA*

**Opinión de aplicabilidad:**

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

**Apellidos y nombres del juez validador:** (Dr./Mg) *Mg. Carlos Fernando Velasco Pizarro*

**DNI:** *10055343*

**Correo electrónico institucional:** *velasco.p.p@hosp.reg.huanuco.gob.pe*

**Especialidad del validador:** *Patología médica - Laboratorio de cito y anatomía patológica*

Metodólogo [ ]      Temático []      Estadístico [ ]

...16 de Agosto... de 2024...



Firma del experto informante

## ● 10% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 9% Internet database
- 1% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 5% Submitted Works database

### TOP SOURCES

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

1	<b>merckmanuals.com</b> Internet	2%
2	<b>repositorio.umsa.bo</b> Internet	<1%
3	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Internet	<1%
4	<b>Universidad Catolica de Oriente on 2022-09-22</b> Submitted works	<1%
5	<b>repositorio.unheval.edu.pe</b> Internet	<1%
6	<b>revistamedicinainterna.net</b> Internet	<1%
7	<b>repositorio.uleam.edu.ec</b> Internet	<1%
8	<b>repositorio.unu.edu.pe</b> Internet	<1%



**X6 Conformidad por asesor7Presentación de proyecto al comitéde éticaXX8 Corre...**  
repositorio.uwiener.edu.pe

---

## **Cuál es el nivel de relación entre**

Universidad Wiener on 2022-09-28

---

**1.4. Justificación de la Investigación1.4.1. TeóricaLa justificación teórica de esta i...**  
uwiener on 2024-08-11

---

## **1.4.3. PrácticaLa justificación practica de esta investigación**

uwiener on 2024-08-15

---

## **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado**

Universidad Europea de Madrid on 2021-04-13

---

## **Volumen Medio de Plaquetas**

prezi.com

---

## **Inhibidor del activador del plasminógeno(PAI-1**

repositorio.unheval.edu.pe

---

## **Tiempo de Trombina (TT)Mide la conversión de fibrinógeno a fibrina.Fibrinógeno**

www.slideshare.net

---

## **de PlaquetasMide el número de plaquetas en la sangre**

Pontificia Universidad Catolica del Ecuador - PUCE on 2022-10-02

---