



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar al Título de Especialista en Patología Clínica

AUTORA

Macetas Aparcana, Rosario Cecilia

ORCID: 0009-0005-5688-2107

ASESOR

Llanos Tejada, Félix Konrad

ORCID: 0000-0003-1834-1287

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos de autora

Macetas Aparcana, Rosario Cecilia

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 40351680

Datos de asesor

Llanos Tejada, Félix Konrad

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR:10303788

Datos del Comité de la Especialidad

Presidente: Chunga Chunga, Ausberto

DNI: 08491003

Orcid: 0000-0003-1259-3299

Secretario: Cruzado Villanueva, Magda Yuliana

DNI: 00514914

Orcid: 0000-0001-8807-2823

Vocal: Barbieri Grieve Rosanna Mirella

DNI:07210839

Orcid: 0000-0002-8358-6654

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912829

ANEXO N°1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Rosario Cecilia Macetas Aparcana, con código de estudiante N°202020936, con DNI 40351680, con domicilio en calle Bartolomé Herrera Solón 112- salamanca, distrito Ate, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médico(a) Cirujano(a) de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: “Asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021” es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Félix Konrad Llanos Tejada, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 12% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 15 de noviembre de 2023

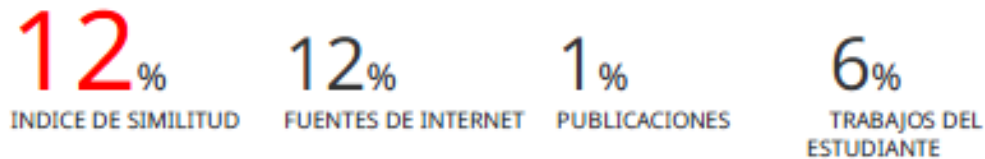


Rosario Cecilia Macetas Aparcana

DNI 40351680

Asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	scielo.org.mx Fuente de Internet	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	www.redalyc.org Fuente de Internet	1%
4	repositorio.xoc.uam.mx Fuente de Internet	1%
5	www.untumbes.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	livrosdeamor.com.br Fuente de Internet	<1%
8	repositorio.unibe.edu.do Fuente de Internet	<1%

9	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
10	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
11	www.synapticpg.com Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.unican.es Fuente de Internet	<1 %
13	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
14	S. Özdemir, İ. Altunok, A. Özkan, M.M. İslam, A. Algın, S.E. Eroğlu, G. Aksel. "Relationship between platelet indices in acute cholecystitis: A case-control study", Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 2023 Publicación	<1 %
15	Submitted to Universidad Alfonso X el Sabio Trabajo del estudiante	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

INDICE

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1 Descripción de la Realidad Problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Línea de investigación.....	3
1.4 Objetivos: General y específicos.....	3
1.4.1 General:	4
1.4.2 Específicos:.....	4
1.5 Justificación:.....	4
1.6 Delimitación:.....	5
1.7 Viabilidad:.....	5
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes de investigación:	6
2.2 Bases teóricas:.....	10
2.3 Definiciones conceptuales:.....	22
2.4 Hipótesis:.....	24
2.4.1 Hipótesis general:.....	24
2.4.2 Hipótesis específicas:	24
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	25
3.1 Tipo de estudio:	25
3.2 Diseño de investigación:.....	25
3.3 Población y muestra:.....	26
3.3.1 Población:	26

3.3.2 Muestra:.....	26
3.3.3 Selección de la muestra:.....	26
3.4 Operacionalización de variables.....	28
3.4.1 Variables.....	28
3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	28
3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos:	29
3.7 Aspectos éticos:	29
CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA	31
4.1 Recursos.....	31
4.2 Cronograma.....	31
4.3 Presupuesto	32
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	33
ANEXOS	37
1. MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	37
2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	40
3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	43
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	45

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

La diabetes mellitus (DM) conlleva una importante morbimortalidad y su frecuencia en todo el mundo se ha multiplicado en los últimos años. [1] La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó que en el 2019 cerca de 463 millones de adultos (20 a 79 años) vivían con diabetes y para el 2045 serán 700 millones. Esta creciente prevalencia, sobre todo de la DM tipo 2, se está dando de forma más alarmante en los países con ingresos bajo o medio, incluso ahora es donde vive el 79% de los adultos diabéticos. El 50% de diabéticos (232 millones) aún no son diagnosticados y no reciben tratamiento, mientras que 374 millones de personas tienen riesgo de desarrollar DM tipo 2.[2] La DM causa 4.2 millones de muertes al año, es la novena causa de muerte en el mundo y será la sexta para el 2060.[3,4] La DM supone un gasto anual de 760 mil millones de dólares (10% del gasto total en salud en adultos).[2] En el Perú, la FID estima que el 6.7% de adultos son diabéticos, esto es 1 385 000, y según la OMS la DM es la novena causa de muerte.[5,6]

La DM se caracteriza por una hiperglicemia anormal, que de no corregirse produce complicaciones crónicas, como las macrovasculares (enfermedades cardíaca coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) y microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía); complicaciones no vasculares (gastroparesia, cambios en la piel, pérdida de la audición, infecciones) y complicaciones agudas (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglicémico).[7] Las complicaciones crónicas son las responsables de la mayor morbimortalidad en diabéticos. Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en diabéticos y causan del 35% a más del 50% de la mortalidad, particularmente la enfermedad cardíaca coronaria (76.4%). [8-10] La retinopatía es la primera causa de ceguera prevenible en adultos; la nefropatía diabética es la primera causa de falla renal; y la enfermedad arterial periférica, neuropatía y pie diabético

son la principal causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. [7,11]

El diagnóstico de la DM, sobre tipo 2, puede retrasarse más de 10 años, debido a que al inicio es asintomática, para entonces ya existe algún grado de complicaciones crónicas. Las complicaciones macrovasculares de hecho empiezan antes del debut de la DM, mientras que las microvasculares son más específicas de la DM y evolucionan con ésta.[7] Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno para lograr un óptimo control glicémico, es decir una hemoglobina glucosilada A1c < 7%, han demostrado reducir las complicaciones microvasculares y la morbilidad asociada a ellas; no obstante, su beneficio no es claro contra las complicaciones macrovasculares, habiéndose incluso reportado una mayor morbilidad asociada a éstas.[11,12]

Los diabéticos tienen un mayor riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares en comparación con los no diabéticos, debido en gran medida a que la resistencia a la insulina y la hiperglucemia desregulan la coagulación y la actividad plaquetaria, condicionando un estado protrombótico. La resistencia a la insulina aumenta al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y al fibrinógeno, mientras que reduce los niveles de activador del plasminógeno tisular (tPA). El PAI-1 aumenta más si hay un pobre control glucémico, pero reduce con los antihiper-glucémicos como la glipizida o metformina. La hiperinsulinemia e hiperglucemia inducen la expresión del factor tisular (FT) en los monocitos y la inflamación de bajo grado hace lo mismo a nivel endotelial, aumentando la actividad procoagulante del FT y la activación de la trombina. Las micropartículas (MP), vesículas liberadas a la circulación por varios tipos celulares tras su activación o apoptosis, aumentan en los diabéticos y predicen los eventos cardiovasculares. Éstas favorecen la coagulación en el endotelio, pueden transportar FT y promover la aterotrombosis. La hiperglucemia altera la

homeostasis del Ca⁺⁺ plaquetario que conduce a anomalías del citoesqueleto y aumento de la secreción de factores proagregantes; asimismo la regulación positiva de las glucoproteínas Ib y IIb/IIIa favorece la interacción con el factor de Von Willebrand (vWF) y las moléculas de fibrina.[13,14]

Por todo lo anterior, dentro de la monitorización que se realiza a los diabéticos no sólo debe prestarse atención al control glicémico sino también al perfil de coagulación, y aún mejor, establecer si hay alguna corasociación entre ambos parámetros laboratoriales. Esto permitirá identificar los fenotipos de la DM que más probabilidad tienen de beneficiarse del tratamiento antihiperlipidémico, o en su defecto, permitirá definir si se deben implementarse intervenciones terapéuticas adicionales para reducir sobre todo las complicaciones macrovasculares, que son precisamente las que son favorecidas por el estado protrombótico inducido por la DM y contra las cuales no se han obtenido hasta la actualidad resultados alentadores con los agentes antidiabéticos, pese a que se dispone de un muy variado número de ellos.[11,14] Ante tales necesidades, en el presente estudio nos planteamos la siguiente interrogante.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021?

1.3 Línea de investigación

Clínico-laboratorial

1.4 Objetivos: General y específicos:

1.4.1 General:

- Determinar la asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación de los adultos mayores diabéticos atendidos en el hospital santa Rosa durante el 2021.

1.4.2 Específicos:

- Evaluar si el control glicémico es óptimo o malo en los adultos mayores diabéticos en el Hospital Santa Rosa
- Evaluar si el perfil de coagulación es normal o anormal en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa
- Determinar si existe una covariación estadísticamente significativa entre un mal control glicémico con un perfil de coagulación anormal
- Determinar si dichas diferencias, de existir, se mantienen o no cuando se ajusta para el sexo, edad, IMC, tipo de DM (1 o 2), tiempo de enfermedad, complicaciones macro o microvasculares, medicación consumida y comorbilidades presentes.

1.5 Justificación:

La DM, mediante la hiperglicemia y resistencia a insulina, induce un estado protrombótico que condiciona un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo coronarios y cerebrovasculares, que son complicaciones macrovasculares que explican la mayor morbimortalidad de la DM. Un óptimo control glicémico no ha demostrado revertir dicho riesgo, por lo que se hace necesario no sólo monitorizar los niveles de glicemia sino también el estado hemostático a través del perfil de coagulación. La asociación entre ambos parámetros clínicos permitirá identificar a aquellos pacientes que más probabilidad tienen de beneficiarse del tratamiento antidiabético o que requieren intervenciones adicionales para prevenir los eventos cardiovasculares. Asimismo, las asociaciones hasta ahora identificadas son heterogéneas, incluso opuestas de un estudio a otro. ^[15]

1.6 Delimitación:

Se estudiará la relación del control glicémico y perfil de coagulación en adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021. El control glicémico se evaluará con el parámetro más recomendado y usado, la hemoglobina glicosilada A1c, que nos da un promedio fiable de los niveles de glicemia durante los 2 a 3 meses previos al examen, por ende, es mejor que la glicemia basal o postprandial que sólo muestran un estado transitorio de la glicemia.^[11] En cuanto al perfil de coagulación, se incluirá al tiempo de coagulación y sangría, niveles de fibrinógeno, TTPa, TP, TT, INR, recuento de plaquetas y dímero D. Se incluirán sólo a diabéticos que son adultos mayores, pues son quienes más riesgo tienen de presentar eventos cardiovasculares, complicaciones macrovasculares responsables de la mayor morbimortalidad en diabéticos. Respecto a la población de estudio, no se requiere un perfil demográfico o clínico especial y se pueden manejar diversos escenarios clínico-laboratoriales y se considerarán diversas variables intervinientes relevantes para evitar los sesgos y realizar ajustes en el análisis estadístico.

1.7 Viabilidad:

Tanto la Hb A1c como el perfil de coagulación son exámenes auxiliares comunes, a menudo se indican para monitorizar a los diabéticos y están disponibles en los laboratorios de la mayoría de los hospitales, no requieren mayor sofisticación tecnológica, tienen un costo financiero aceptable y pueden repetirse sus medidas en varios momentos. El universo muestral de diabéticos adultos mayores es grande y se puede reclutar una buena muestra de estudio, sin mayores exclusiones.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO:

2.1 Antecedentes de investigación:

Ebrahim y col. (2020) realizaron un estudio transversal en el que compararon el perfil de coagulación y los parámetros plaquetarios entre 60 diabéticos tipo 1, 60 diabéticos tipo 2 y 60 individuos sanos. Se observó un TP e INR significativamente reducido en los diabéticos tipo 2, comparados con los que tienen DMt1 o con los controles sanos ($p < 0.05$). El ancho de distribución plaquetaria (PDW) y el volumen plaquetario medio (MPV) estaban significativamente incrementados tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, comparados con los sujetos sanos ($p < 0.05$). El PT e INR se correlacionaron negativamente con los niveles basales de glicemia entre los diabéticos tipo 1; mientras que el TP, INR y el TTPa se correlacionaron negativamente con la glicemia basal en los diabéticos tipo 2.^[15]

Sherin y col. (2020), en su estudio transversal sobre un periodo de 6 meses, compararon los parámetros del perfil de coagulación entre 42 diabéticos con buen control glicémico (Hb A1c $< 7\%$, Grupo 1) con 42 diabéticos con mal control glicémico (Hb A1c $\geq 7\%$, Grupo 2). Se encontró que el Grupo 2, con mal control glicémico, tenían un tiempo de sangrado mayor que el Grupo 1 (203.2 vs. 171.2 segundos, $p < 0.05$), asimismo un mayor TTPa (33.83 vs. 31.74 seg, $p < 0.001$) y mayores niveles de fibrinógeno (358.11 mg/dL vs. 277.08 mg/dL, $p < 0.001$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en el TP (14.86 vs. 13.81 segundos), ni en el recuento medio de plaquetas (302869/mm³ vs. 276295/mm³) y tampoco en los niveles de dímero D (675.34 ng/mL vs. 560.01 ng / mL).^[16]

Osiński y col. (2020) en su estudio compararon la trombogenicidad entre gestantes con DMt1 y embarazo único ($n = 21$) con gestantes sanas ($n = 15$). A su vez a las pacientes diabéticas se les diferenció entre aquellas con buen control glicémico (HbA1c $\leq 6,5\%$, $n = 15$) y aquellas con mal control glucémico (HbA1c $> 6,5\%$, $n = 6$). El tiempo de coagulación (T10) era significativamente menor en el subgrupo con mal control glicémico, comparado a con aquellas con óptimo control glicémico ($p = 0.03$). El área bajo la curva (AUC30) del tiempo de coagulación y los valores del volumen plaquetario medio fue significativamente más alto en las diabéticas

con mal control glicémico en comparación con aquellas con buen control glicémico ($p = 0.03$). Se observaron correlaciones negativas entre los valores de HbA1c y el tiempo de coagulación T10 ($p = 0.02$); y entre los valores del tiempo de coagulación T10 y el volumen plaquetario medio entre las diabéticas ($p = 0,04$).^[17]

Yamamoto y col. (2019) en su investigación reclutaron a 10 diabéticos tipo 2 para analizar a corto plazo cómo un tratamiento de 2 semanas afecta el control glicémico y la trombogenicidad; a la vez que reclutaron a otros 10 individuos sanos que se sometieron a una prueba de tolerancia a la insulina para evaluar el cambio en el potencial trombogénico con la hipoglucemia. Se observó que en los diabéticos el nivel medio de glicemia se redujo de forma significativa ($p < 0.01$). El tiempo de coagulación T10 aumentó significativamente después del control glucémico (338 ± 65 frente a 425 ± 117 segundos, $p < 0.05$), lo que a su vez se correlacionó significativamente con los cambios en el nivel medio de glicemia después del tratamiento ($r = - 0.718$, $p < 0.05$). En los individuos sanos, la función plaquetaria mejoró con la disminución de la glicemia, lo que se correlacionó fuertemente con un aumento de la epinefrina.^[18]

Mittra y col. (2019) realizaron un estudio prospectivo en un lapso de 7 meses en el que se compararon el perfil de coagulación y parámetros plaquetarios entre 100 diabéticos con enfermedad renal crónica y 100 diabéticos sin enfermedad renal crónica. Se observó un aumento de los índices plaquetarios, principalmente el volumen plaquetario medio y el ancho de la distribución plaquetaria (PDW) en los diabéticos con enfermedad renal, lo que fue estadísticamente significativo ($p = 0.003$ y $0,005$ respectivamente). El TP y TTPa también se encontraron significativamente elevados entre los diabéticos con enfermedad renal crónica ($p = 0.003$). Luego de una sesión de hemodiálisis, el recuento de plaquetas mejoró, pero los valores del volumen plaquetario medio y ancho de la distribución plaquetaria se redujeron ligeramente ($p < 0.005$); por su parte, el TP no mostró mayor variación, mientras el TTPa sí aumentó significativamente ($p < 0.007$).^[19]

Agarwal C. y col. (2019) realizaron un estudio de casos y controles sobre un periodo de 3 meses en el que incluyeron a 90 pacientes entre hombres y mujeres de 33 a 70 años, 60 de ellos diabéticos y 30 controles de pacientes aparentemente sanos, emparejados por edad e IMC. A los diabéticos los diferenciaron entre quienes no tenían complicaciones vasculares (Group I, n = 30) y aquellos que sí las tenían (Group II, n = 30). Se observó una correlación entre la edad y duración de la diabetes con respecto al TTPa, que fue estadísticamente significativa (valor $p < 0,00001$); sin embargo, no hubo una asociación significativa con el IMC. Se encontró que los diabéticos con complicaciones tenían un TTPa significativamente menor ($p = 0,000$) y un fibrinógeno significativamente mayor (valor $p = 0,000$) comparado a aquellos sin complicaciones; no obstante, el TP no mostró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos. Al reclasificar a los diabéticos entre quienes tenían un óptimo control glicémico ($HbA1c \leq 7\%$, n = 20) y aquellos que no ($HbA1c > 7\%$, n = 40), se observó que estos últimos tenían un TP y TTPa significativamente menor y un fibrinógeno significativamente mayor. ^[20]

Pan y col. (2018) en su investigación reclutaron a 297 pacientes con DMt2, incluidos 189 hombres y 108 mujeres de 37 a 85 años (media: 57 ± 21 años), de los cuales 202 no tenían complicaciones crónicas y 95 tenían neuropatía diabética (ND), para compararlos con 141 individuos sanos, emparejados por edad, sexo y raza. El objetivo fue evaluar la importancia predictiva de los parámetros hemostáticos para la DMt2 y la ND. Se midieron los parámetros de la coagulación plasmática y hematológicos antes del tratamiento y se evaluaron los factores de riesgo y su poder predictivo. Los pacientes con DMt2 sin complicaciones exhibieron niveles de TTPa, recuento de plaquetas y dímero D significativamente diferentes en comparación con aquellos que tenían ND. El fibrinógeno, plaquetas y dímero D eran mayores en los diabéticos con ND. Tanto el TTPa como el número de plaquetas fueron los factores de riesgo independientes para DMt2 (OR: 1.320 y 1.211, respectivamente), y el fibrinógeno y recuento plaquetario fueron los factores de riesgo independientes para ND (OR: 1.611 y 1,194, respectivamente). El área bajo la curva (AUC) del TTPa y recuento plaquetario fue de 0.592 y 0.647,

respectivamente, con baja sensibilidad para predecir la DMt2. El AUC de fibrinógeno fue de 0.874, con alta sensibilidad (85%) y especificidad (76%) para la ND, mientras que del recuento plaquetario fue de 0.564, con moderada sensibilidad (60%) y especificidad (89%) para ND, basados en los valores de corte de 3.15 g/L y $245 \times 10^9/L$, respectivamente. Este estudio sugiere que los parámetros hemostáticos tienen un valor de predicción bajo para DMt2, mientras que el fibrinógeno es un potente predictor de la ND. [21]

Ambelu y col. (2018) realizaron un estudio analítico en el que incluyeron a un total de 160 pacientes de 19 a 71 años, de los cuales 80 tenían DM tipo 2 y 80 eran aparentemente sanos. Al comparar el perfil hemostático, se observó que los diabéticos tenían un TP (11.97 ± 0.5 segundos) menor que sus controles (13.2 ± 0.6 segundos), lo que fue significativo ($p < 0.0001$). Asimismo, el TTPa para diabéticos (25.46 ± 1.93 segundos) fue significativamente menor ($p < 0.0001$) que la media de los controles (31.09 ± 1.50 segundos). Entre los diabéticos, el TP de aquellos con una glicemia nasal inferior a 126 mg/dl (12.17 ± 0.49 segundos) fue más alto que la media de quienes tenían una glicemia basal igual o superior a 126 mg/dl (11.79 ± 0.51 segundos), lo cual fue significativo ($p < 0.001$). Por el contrario, el TTPa de aquellos con una glicemia nasal inferior a 126 mg/dl ($25,06 \pm 1,96$ segundos) fue ligeramente inferior a la media de quienes tenían una glicemia basal igual o superior a 126 mg/dl, aunque la diferencia no fue significativa ($p: 0,0676$). [22]

Ephraim y col. (2017) realizaron un estudio de casos y controles sobre un periodo de 4 meses, durante el cual incluyeron a 60 diabéticos tipo 2 y a 40 sujetos sanos, a fin de comparar parámetros de coagulación y bioquímicos. Se encontró que los diabéticos tipo 2 tenían un TTPa y TP significativamente más cortos que los sujetos sanos (20.88 ± 5.19 segundos versus 31.23 ± 5.41 , $p = 0,0001$; y 11.03 ± 2.06 segundos frente a 14.46 ± 1.86 , $p = 0.0001$, respectivamente). De la misma forma, el INR fue significativamente menor entre los diabéticos tipo 2 (0.83 ± 0.18 vs. 1.13 ± 0.17 ; $p = 0.0001$). No se encontraron diferencias significativas en el recuento de plaquetas ($179.85 \pm 66.15 \times 10^3/mm^3$ vs. $168.55 \pm 35.77 \times 10^3/mm^3$; $p = 0.326$).

El magnesio sérico fue menor entre los diabéticos tipo 2, mientras que el calcio ionizado en suero fue significativamente mayor ($P < 0.05$).^[23]

Mariappan y col. (2017) realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron a 50 diabéticos tipo 1 y a 25 individuos sanos a fin de comparar la glicemia, perfil lipídico y perfil de coagulación. Se observó que los diabéticos tenían niveles de fibrinógeno significativamente mayor comparados con los individuos sanos ($p = 0.01$); así como un TP, TTPa e INR significativamente menor ($p = 0.04$), no obstante, el recuento plaquetario no difirió. Por otro lado, los diabéticos tipo 1 mostraron niveles significativamente mayores de glicemia basal, posprandial y HbA1c ($p = 0.001$), asimismo de urea, creatinina, colesterol total, triglicéridos y LDL ($p < 0.05$), pero menores niveles de HDL ($p = 0.001$).^[24]

2.2 Bases teóricas:

A. Control Glicémico:

La glucosa es el principal combustible del organismo y sus niveles son regulados estrechamente, sobre todo el medio interno, la sangre, ya que la glicemia a su vez determina los niveles intracelulares. Los niveles de glucosa se balancean entre su ingesta, síntesis y consumo, con una regulación a diferentes niveles. El hambre o la saciedad, modulados por el hipotálamo, llevan a la producción de neuropéptidos que estimulan a órganos como el páncreas, intestino y tejido adiposo, que responden y promuevan la producción de hormonas, como la insulina y el glucagón, cuyos receptores a nivel celular generan el aumento o disminución del metabolismo de la glucosa, mediante la activación de factores de transcripción o fosforilación de enzimas que regula su actividad. La glucosa ingresa a las células por transportadores dependientes de sodio (en epitelios como el intestinal) y no dependientes de sodio (GLUT, en diversos tejidos); dentro de las células es oxidada por glicólisis hasta piruvato, que luego es oxidado en las mitocondrias a CO_2 y agua, con producción de 34 moléculas de ATP. Cuando se ingieren alimentos o hay una baja demanda energética, las células β pancreáticas secretan

insulina, que estimula el ingreso de glucosa por GLUT4 a los tejidos periféricos, donde se almacena como glucógeno, principalmente en hígado y músculo esquelético, o como triglicéridos, en el tejido adiposo; aunque también se utiliza para sintetizar proteínas en hígado y músculo; por otro lado inhibe la secreción de glucagón por las células α pancreáticas. En presencia de alimento, las células L y K de la mucosa intestinal secretan incretinas como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), que aumentan la secreción de insulina en respuesta a una glicemia aumentada e inhiben la secreción de glucagón. La acción de estos péptidos debe ser rápida ya que pronto la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) del plasma sanguíneo los degrada. Durante el ayuno, la glicemia se mantiene por la liberación hepática de glucógeno (glucogenólisis), más si el ayuno es prolongado, el hígado sintetiza glucosa por gluconeogénesis a partir de aminoácidos y ácidos grasos libres (AGL), lo cual es regulado principalmente por el glucagón. En situación de alerta la médula suprarrenal libera adrenalina que estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado y músculo; pero si se torna crónico, la corteza suprarrenal secreta cortisol, que estimula la gluconeogénesis hepática y reduce la captación de glucosa por el tejido adiposo y músculo esquelético, induciendo una suerte de resistencia a la insulina. [25]

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos que afectan la capacidad del organismo de regular adecuadamente los niveles de glicemia. Hay varias formas de diabetes, mas todas se caracterizan por una señalización defectuosa de la insulina, la hormona péptida responsable de estimular la absorción de glucosa por las células en los tejidos periféricos, como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. En la DM tipo 1, las células β de los islotes pancreáticos son destruidas por el sistema inmune, lo que resulta en insulitis y depleción severa de dichas células, con el consiguiente déficit en la síntesis de insulina. La DM tipo 2 es multifactorial en su origen y se han involucrado múltiples genes predisponentes y factores metabólicos, ambientales y conductuales. Ésta es de fenotipo heterogéneo, pero se reconocen dos subtipos, con y sin obesidad; no obstante, comparten una fisiopatogenia común caracterizada por una

resistencia a la señalización de la insulina, que en un inicio es compensada con una hiperinsulinemia, pero que es seguida por una progresiva degeneración y depleción de células β , lo que también lleva a una hipoinsulinemia. Por otro lado, la secreción de incretinas disminuye mientras que la de glucagón aumenta. Todo esto condiciona una menor captación de glucosa en los tejidos periféricos, un aumento de la gluconeogénesis hepática y de la lipólisis en el tejido adiposo, con gran liberación de AGL al plasma, mientras que hay una reducción de la glicólisis, teniendo como resultado final una hiperglicemia anormal, que va a ser responsable de las diversas complicaciones, tanto las macrovasculares (enfermedades cardíaca coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) como microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía), que a su vez son responsables de la morbimortalidad asociada a la DM, sobre todo las macrovasculares, particularmente la coronariopatía.^[25,26]

B. Perfil de Coagulación:

La coagulación resulta de la interacción entre los factores de coagulación, plaquetas, endotelio y proteínas de la matriz extracelular de la pared de los vasos por mecanismos tan complejos que dificultan su estudio en el laboratorio. En la actualidad se dispone de diversas pruebas de laboratorio que incluyen: **a) tiempo de coagulación de Lee-White:** rápido valora la función de los factores de coagulación, normalmente de 5 y 10 minutos, y se puede realizar junto al paciente. La coagulación se induce por los materiales como el vidrio de los tubos de ensayo, que activan los factores de contacto como el XI, XII, precalicreína (PC) o Factor Fletcher y los quinínógenos de alto peso molecular (QAPM). La activación plaquetaria también puede desencadenar la coagulación. **b) tiempo de sangría:** según la técnica de Duke, consistente en medir la duración de la hemorragia producida por la punción del lobulillo de la oreja con una lanceta, que normalmente des de 3 a 7 minutos. En general permite evaluar la retracción capilar y la cantidad y calidad plaquetarias; así, se prolonga con la plaquetopenia, pero es más útil evaluando la función plaquetaria cuando el recuento es normal, como en la

trombastenia de Glanzman, enfermedad de von Willebrand, uremia y consumo de aspirina. **c) recuento plaquetario:** normal es de 150 a 450000/mL, se realiza junto con la biometría hemática (hemograma) y con las técnicas automatizadas también provee el volumen plaquetario medio, que normal es de 5 a 12 fentolitros (fL).; puede disminuir por un anticuerpo sensible al ácido etilendiaminotetracético, que propicia la aglutinación de las plaquetas, conocida como pseudotrombocitopenia; la trombocitopenia real puede ser por una mayor destrucción en sangre periférica, que a menudo implica un volumen plaquetario medio incrementado, mientras que la menor producción en la médula ósea supone un volumen disminuido. La trombocitosis más frecuentemente se da por deficiencia de hierro, seguida de causas reactivas como una infección; y si la trombocitosis persiste más de 6 meses, debe considerarse un trastorno mieloproliferativo. **d) tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa):** son pruebas usadas para evaluar la mayoría de los factores de coagulación. El TTPa evalúa la vía intrínseca y el TP, la vía extrínseca, mientras que ambos coinciden en la vía común. Para su realización se utilizan los tubos de vacío con presión negativa, calibrados para extraer una cantidad precisa de sangre con la proporción adecuada de anticoagulante, el citrato de sodio, que funciona como un quelante del calcio. El tiempo entre la extracción de la sangre y la realización de las pruebas no debe exceder las 4 horas, ya que algunos factores lábiles como el V y VII se inactivan, dando de forma errónea tiempos prolongados. En el TP, se activa la coagulación al agrega factor tisular o tromboplastina y calcio, entre 10 a 14 segundos con > 60% de la actividad, aunque según el tipo de tromboplastina agregado, el resultado varía ampliamente, por lo que se ha estandarizado un método para expresar estas variaciones: **razón internacional normalizada (INR)**, que permite evaluar la eficacia de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, pero es poco útil en otras coagulopatías como en la insuficiencia hepática. Para el TTPa, se agregan fosfolípidos, calcio y caolín o sílica para activar a los factores de contacto, en un tiempo de 25 a 45 segundos, aunque cada laboratorio tiene sus valores de referencia. El TTPa a menudo se prolonga por la

deficiencia de alguno de los factores de la vía intrínseca, en una actividad <40% para alterarlo; la deficiencia más frecuente es del factor VIII (hemofilia A). También se prolonga con el uso de anticoagulantes parenterales como la heparina no fraccionada, que con dosis muy altas también prolongan el TP. Las muestras de sangre no se deben tomar de catéteres heparinizados, ya que aún con cantidades muy pequeñas y después de “lavar” el catéter, puede dar resultados erróneos. De igual forma con los anticoagulantes endógenos adquiridos o inhibidores, como el anticoagulante lúpico. Para diferenciarlos se recurre a la corrección con plasma normal; si corrige indica efecto de los fármacos, si no lo hace apunta a un inhibidor adquirido. La alteración simultánea del TP y TTPa indica anomalías en ambas vías, intrínseca y extrínseca, como en la enfermedad hepática, la coagulopatía por consumo y, raramente, por algún defecto aislado de los factores de la vía común. En tales casos es útil medir los productos de degradación de la fibrina, **el dímero D**, y los **niveles de fibrinógeno**, que orientan al origen de la alteración simultánea, en correlación con la clínica. El fibrinógeno, la última proteína de la cascada de la coagulación, se mide por métodos químicos o inmunitarios y varía entre 200 a 400 mg/dL, aunque en condiciones de estrés actúa como reactante de fase aguda y puede elevarse hasta 800 mg/dL. La medición de los fragmentos de fibrina se realiza mediante un anticuerpo monoclonal específico contra las regiones D de la fibrina fragmentada (dímero D) con gran sensibilidad y especificidad en casos de coagulación intravascular diseminada (CID), con valores >500 ng/mL. El **tiempo de trombina (TT)** evalúa la conversión del fibrinógeno en fibrina, el proceso final de la vía común, para lo cual se agrega trombina bovina al plasma citratado; el valor normal es de 9 a 35 segundos y se prolonga si hay fibrinógeno anormal, disminuido o si se elevan los productos de fragmentación de la fibrina; por ende, es un parámetro confiable para evaluar la CID y hepatopatías.^[27]

C. Control Glicémico y la Coagulación:

La forma más frecuente es la DM tipo 2 (90%, versus 10% del tipo 1), pero es la DM tipo 1 la que más aumenta el riesgo de muerte (8 veces, comparado a 1.5

veces de la DM tipo 2). Ambas tienen diversas consecuencias para el organismo, ya que la glicemia se asocia con muchos procesos fisiológicos. Estos incluyen el metabolismo lipídico y la regulación de la inflamación, vasodilatación, crecimiento y replicación celular y la hemostasia. La diabetes y la hiperglucemia no tratadas alteran estos procesos fisiológicos, lo que lleva a producir complicaciones, en su gran mayoría vasculares. Se ha observado que los diabéticos tienen de dos a tres veces más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares que las que no tienen DM. Parte de ese riesgo incrementado se han explicado por varios defectos coagulatorios detectados tanto en DM tipo 1 como tipo 2. Uno de ellos es la disfunción endotelial, que lleva a que los diabéticos sean afectados más frecuentemente con hipertensión, aterosclerosis prematura y enfermedades vasculares más extensas que la población general, lo que a su vez aumenta el riesgo de ruptura de placa ateromatosa y a la formación de trombos. También se ha visto una hiperreactividad de las plaquetas, dando lugar a una mayor activación de factores protrombóticos y disminución de la fibrinólisis que resulta en un mayor riesgo de trombosis. Además, el perfil lipídico alterado por la mayor lipólisis afecta la función cardíaca y puede causar lipotoxicidad cardíaca. Por ello, hasta el 80% de diabéticos mueren por complicaciones cardiovasculares. El pronóstico tras un evento cardiovascular sigue siendo pobre para los diabéticos pese a la investigación intensiva y el desarrollo de nuevas terapias, exigiendo una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes que impulsan los cambios hemostáticos observados en la DM. Entre las muchas alteraciones inducidas por la DM que pueden afectar al sistema cardiovascular están los cambios en las concentraciones de proteínas plasmáticas e iones metálicos, la alteración del metabolismo lipídico y composición lipídica (que afectan la regulación metabólica), la lipotoxicidad cardíaca y aterosclerosis, la disfunción endotelial, la hiperactivación plaquetaria y la presencia de partículas procoagulantes en la sangre. [28-30]

Tanto la DM tipo 1 como tipo 2 se asocian a cambios en la coagulabilidad sanguínea, incluyendo alteraciones en la cinética de la formación de coágulos y su lisis y en la estructura del coágulo. Esto se da por cambios en la concentración y

actividad de numerosas proteínas coagulatorias, que resulta en la generación defectuosa de trombina y cambios en la formación de coágulos de fibrina. Se ha observado un aumento en los niveles del factor von Willebrand (vWF), precalicreína, factores V, VII (activado), VIII, X y XI, protrombina y fibrinógeno. Específicamente en la DMt2, aumentan el quininógeno, el factor tisular soluble, los factores IX, XII (activado) y XIII (estabilizador de fibrina). Por el contrario, en la DMt1, se reducen los niveles de factor XII activados. Al mismo tiempo se reducen las proteínas de anticoagulación, incluyendo las proteínas C y S, aunque la trombomodulina se eleva en ambos tipos de diabetes y los niveles de inhibidores de la vía del factor tisular se elevan en la DMt2. La antitrombina en T2DM a veces se ha encontrado reducidas y otras elevadas, desconociéndose la causa de esta diferencia. Los cofactores antitrombinas, los glicosaminoglicanos de heparan sulfato en la capa superficial del endotelio, son en gran parte responsables de las propiedades anticoagulantes del endotelio, pero se reducen en las arterias de los diabéticos tipo 2, especialmente en aquellos con ateromas. La proteína profibrinolisis, el activador de plasminógeno tisular (APt), tiene una mayor concentración, pero su disponibilidad se reduce por la concentración elevada del inhibidor activador de plasminógeno 1 (PAI-1). Por el contrario, en la DMt1 el PAI-1 se reduce. La concentración de otros inhibidores de la fibrinólisis, incluyendo inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina y α 2-macroglobulina, también se elevan en ambos tipos de DM, mientras que la concentración de α 2 antiplasmina se eleva en la DMt2, pero en la DMt1 a veces se encontró elevada y otras reducida. Los cambios en las concentraciones de proteínas plasmáticas, así como los niveles plasmáticos de glucosa, conducen a un aumento de la viscosidad plasmática en la DM, especialmente en individuos con mal control glucémico. La mayoría, pero no todos los cambios en la concentración plasmática de proteínas coagulatoras se deben a la glicemia incontrolada, por lo que a menudo se pueden revertir mediante un óptimo control de la glicemia. Algunas alteraciones proteómicas son influenciadas por factores genéticos, además la inflamación crónica característica de la DM conduce a la activación tanto del sistema de

complemento como del sistema de quinina-caliceína, lo que resulta en la activación del factor XII y concentraciones elevadas de varias proteínas incluyendo factor VIII, factor tisular, protrombina y fibrinógeno.^[28-30]

La concentración de proteínas coaguladoras no es el único factor que impacta en la coagulación. En la DMt2 se han observado coágulos más densos y resistentes a la fibrinólisis, lo que puede explicarse por la glicación elevada de fibrinógeno, mientras que en la DMt1 se observa lo mismo con el plasminógeno, precursor de la plasmina. Además, la actividad de la antitrombina es inhibida por el metilglioxal, un subproducto de la hiperglucemia. Además, la hiperglucemia combinada con hiperinsulinemia en individuos sanos hace que la vía del factor tisular aumente su actividad. Un buen control glucémico conduce a una reducción de la generación de trombina y un aumento de la actividad anticoagulante de antitrombina, proteína C y proteína S. La duración prolongada de la diabetes también tiene un impacto, así con una DMt2 por más de cinco años se asocia con un aumento de la generación de trombina, reducción de la fibrinólisis y un fenotipo pro-trombótico, incluso ante un buen control glucémico. Los niveles de antígeno PAI-1 y APt también son más altos, mientras que los niveles de fibrinógeno, plasminógeno, trombomodulina soluble y antígeno inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina no se ven afectados. Las concentraciones de fibrinógeno y PAI-1 son más altas en las mujeres con DMt2 y sus coágulos son más compactos y resistentes a la fibrinólisis, sin embargo, también se ha observado lo contrario. En la DMt1, la densidad de coágulos, la concentración de fibrinógenos y PAI-1 no varían con el sexo, mientras que la concentración del factor XIII es mayor en los hombres y el tiempo de lisis se prolonga en las mujeres.^[28-30]

Por otro lado, se sabe que la concentración plasmática de varios iones metálicos se altera en la DM. El Ca^{2+} es un importante regulador de la coagulación y es liberado por las plaquetas activadas para que funcionen los complejos de tenasa y protrombinasa. Anticoagulantes como el citrato y ácido etilendiaminetetracético interfieren con el Ca^{2+} . Se han observado niveles totales elevados de calcio

plasmático en la DMt2, aunque sin diferencias entre hombres y mujeres y la duración de la diabetes. Los niveles séricos de calcio no se modifican en DMt1. El Zn^{2+} también es liberado por las plaquetas activadas, así como por células epiteliales dañadas, placas ateroscleróticas, neutrófilos, linfocitos y eritrocitos, y participa en todos los pasos de la coagulación: mecanismos pro-coagulatorios, anti-coagulatorios, pro-fibrinólisis y anti-fibrinólisis, así como activación y agregación plaquetaria. En la DM hay deficiencia de zinc, lo que causa trastornos de sangrado y agregación plaquetaria. EL Mg^{2+} también es importante para la coagulación, puede potenciar la activación del factor X por el factor IX activado en presencia de factor VIII activado, fosfolípidos y Ca^{2+} ; la activación del factor IX por el complejo factor VII-factor tisular; y la inactivación del factor V activado por la proteína C. El Mg^{2+} también acelera la coagulación a bajas concentraciones, pero lo ralentiza a altas concentraciones, ya que compite con el Ca^{2+} por la unión a los factores de coagulación. Además, el Mg^{2+} acorta el tiempo de lisis del coágulo de fibrina, posiblemente a través de una inhibición del PAI-1 en presencia de trombina y vitronectina. Se ha demostrado que la deficiencia de magnesio causa hipercoagulabilidad, como en la DM. El mal control glucémico también se asocia con la deficiencia de magnesio, ya que reduce la reabsorción tubular del magnesio. Niveles anormales de cobre y hierro asociados a la DM también impactan en la coagulación y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Adicionalmente, los niveles de lípidos y metabolismo lipídico alterados en la DM también aumentan la agregación plaquetaria y la coagulación. [28-30]

Otro factor importante es la disfunción endotelial, definida como una disminución de la producción y/o disponibilidad de óxido nítrico, implicada en la homeostasis vascular, vasodilatación e inhibición plaquetaria, y como un desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores. La disfunción endotelial precede al desarrollo de la aterosclerosis y aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. La diabetes se asocia con una serie de cambios en la función endotelial causados por varios factores, incluyendo un exceso de AGL y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, deterioro en la señalización de insulina, inflamación crónica y estrés

oxidativo. Por último, hay una hiperactividad plaquetaria en la DM, por aumento de los estímulos exógenos, incluyendo la trombina, colágeno, tromboxano A2 y ADP. La activación plaquetaria se da a través del flujo intracelular de Ca^{2+} , que da a lugar a la expresión de glicoproteínas de superficie (incluidas las integrinas) que luego pueden actuar como receptores para los agonistas plaquetarios y para las proteínas de adherencia implicadas en la agregación plaquetaria. Después de la activación plaquetaria, la P-selectina se transloca de las membranas de los gránulos α a la membrana plasmática, y el complejo GPIIb-IIIa en la membrana plasmática experimenta un cambio de conformación que expone un sitio de unión a fibrinógenos. A continuación, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos (incluyendo Ca^{2+} , Zn^{2+} , factores de coagulación y factores de crecimiento, se adhieren a la superficie subendotelial (GPIb-IX-V al vWF, GPIIb-IIIa al vWf o fibrinógeno), y la fibrina y otros factores de coagulación interactúan con la superficie plaquetaria para que se agreguen las plaquetas y se formen los trombos. La regulación de la función plaquetaria se da a través de la acción antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico, ambos secretados por células endoteliales intactas. La insulina inhibe las respuestas plaquetarias a través de la vía P2Y_{12} y sensibiliza a las plaquetas a los efectos antiagregantes del óxido nítrico y la prostaciclina. En la DM, la hiperglucemia reduce la producción de óxido nítrico y prostaciclina por el endotelio y de óxido nítrico por las plaquetas, lo que conduce a un desequilibrio en el mecanismo de antiagregación plaquetaria. La hiperactiva activación de plaquetas en diabéticos aumenta su consumo que conlleva una rotación plaquetaria acelerada, con generación de nuevas plaquetas que son inherentemente hiperactivas. Se ha constatado que los recuentos de plaquetas son más altos en la DM, lo que se puede normalizar con un óptimo control glucémico, sobre todo en la DMt1. La hiperactividad plaquetaria conduce a una mayor adherencia, activación y agregación con una mayor producción de micropartículas derivadas de plaquetas y del endotelio. Estas micropartículas se incrementan en DM, en particular las enriquecidas en CD31, CD62E, CD105 y CD106, así como enriquecidas en fibrinógeno, factor tisular y P-selectina; facilitan

la generación de trombina y son extremadamente protrombóticas. Sus niveles se correlacionan directamente con los de la HbA1c.^[28-30]

El tratamiento de los diabéticos se centra en los cambios en el estilo de vida y administración de fármacos antihiperlipidémicos para controlar la glicemia, ya que ésta es el origen de la mayoría de trastornos asociados, incluyendo los de la agregación plaquetaria y coagulación, y se ha demostrado que un buen control glicémico revierte en gran medida muchos de estas anomalías, incluyendo la normalización de la concentración plasmática de proteínas procoagulantes, la reducción de la hiperactivación y agregación plaquetaria, la disfunción endotelial y los niveles plasmáticos de micropartículas. Fármacos como la metformina (biguanida) o glipizida (sulfonilurea), han demostrado reducir los niveles plasmáticos de PAI-1 en monoterapia y en mayor grado cuando si se utiliza combinan. La metformina induce pérdida de peso y por ende reduce los niveles plasmáticos de AGL, mejoras en la función hemostática (menor tendencia a la formación de coágulos y una fibrinólisis más eficiente), reduce la inflamación y estrés oxidativo, mejora de la función endotelial y reduce la formación de placa aterosclerótica. Esto último incluye la inhibición de la conversión de monocitos a macrófagos, reducción de la invasión de la pared arterial por células inflamatorias y reducción de la absorción lipídica por macrófagos activados en la placa ateromatosa. Los inhibidores de DPP-4 inhiben la agregación plaquetaria, limitando la acumulación de Ca^{2+} intracelular, además mejoran la señalización de óxido nítrico endotelial, reduciendo así la disfunción endotelial, y también reducen la inflamación, la formación de placa aterosclerótica y el estrés oxidativo. Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) y agonistas de receptores del GLP-1, han demostrado inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos a través de una mayor producción de óxido nítrico por activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial, reduciendo así también la disfunción endotelial, lo mismo que reducen la dislipidemia postprandial. Los inhibidores de SGLT2 reducen la insuficiencia cardíaca, ya que mejoran el metabolismo del miocardio, reducen su fibrosis, inhiben su intercambio de Na^+/H^+ ,

modulan la producción de adipoquinas y citoquinas, y mejorando la precarga y presión arterial.^[11,28-30]

La reducción de la hiperglicemia debe reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la DM, pues la hipoglucemia es protrombótica por sí misma, pero sólo hasta cierto nivel. Pese a todo lo anterior, no está claro si los antihiper-glucémicos reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, responsables de la mayor morbimortalidad por DM. Incluso se ha visto que las tiazolidinediones, aunque reducen la resistencia a la insulina, aumenta el riesgo de coronariopatía e insuficiencia cardíaca congestiva. Por su parte, la insulina aumenta la mortalidad, sobre todo por la hipoglucemia que induce. Por lo tanto, no sólo se debe monitorizar la glicemia, sino también los parámetros que miden la coagulación y cualquier otro factor que la afecte, como la dislipidemia. Los hipolipemiantes, como las estatinas, sí han demostrado reducir los eventos cardiovasculares, pues además de reducir el colesterol total y los niveles de LDL, también afectan los niveles de AGL, que modulan la función endotelial, y limitan el nivel de micropartículas circulantes, reduciendo la generación de trombinas y la expresión de factor tisular, GPIIIa y P-selectina; adicionalmente, aumentan los niveles y la actividad anticoagulante de las proteínas C y S y antitrombina, disminuyen los niveles de protrombina, factores V, VII, VIII, IX y X, PAI-1 y la expresión del factor tisular. Los antiplaquetarios, como la aspirina, disminuyen la adhesión, activación y agregación plaquetaria, con la consiguiente reducción de la actividad trombótica; no obstante, sólo se recomiendan de forma estándar si previamente ya se ha sufrido algún evento cardiovascular y se busca prevenir nuevos episodios, careciendo de beneficios en otros casos. Por su parte, los anticoagulantes sólo se indican en eventos cardiovasculares agudos y por un tiempo limitado. A largo plazo, debemos discernir qué intervenciones terapéuticas se deben hacer en cada caso específico, para lo cual requerimos no sólo conocer el estado de control glicémico, sino también el estado hemostático, mediante la valoración del perfil de coagulación.^[11,28-30]

2.3 Definiciones Conceptuales:

Control Glicémico: Nivel de HbA1c en sangre como indicador de los niveles promedio de glicemia durante los últimos 2 a 3 meses. El control glicémico meta general es una HbA1c menor de 7%, pero se individualiza según diversos criterios estipulados en las guías de práctica clínica, así tenemos que los diabéticos de menor edad, menos tiempo de enfermedad, menos comorbilidades y con bajo riesgo de hipoglicemia, se recomienda alcanzar una HbA1c < 6.5%, mientras que para los adultos mayores con pocas comorbilidades y una cognición intacta se recomienda alcanzar una HbA1c < 7.5%, y en cuanto a los adultos mayores con prolongado tiempo de enfermedad, presencia de complicaciones o comorbilidades, cognición alterada y riesgo de hipoglicemia, se tolera una HbA1c < 8% (ADA, 2021). Si los niveles de HbA1c luego de un seguir tratamiento farmacológico y no farmacológico por al menos 3 meses se encuentran dentro de la meta, se habla de un control glicémico óptimo, entretanto si no lo están, se habla de un pobre o mal control glicémico.^[11]

Perfil de Coagulación: Conjunto de parámetros laboratoriales que evalúan tanto la hemostasia primaria (adhesión, activación y agregación plaquetaria que lleva a la formación del tapón plaquetario), como la hemostasia secundaria (activación de las cascadas de la coagulación, activación de la trombina y formación de fibrina o coágulo) y de la fibrinólisis. Incluye para el presente estudio los siguientes parámetros: tiempo de coagulación y sangría, niveles de fibrinógeno, TTPa, TP, TT, INR, recuento de plaquetas y dímero D.^[27]

Diabetes mellitus (DM): Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia anormal que resulta de una deficiencia en la secreción de insulina, como en la DMt1, o de una combinación de resistencia a la insulina más una inadecuada secreción compensadora de insulina, como en la DMt2.^[11]

Tipo de Diabetes: Tipificación de la DM al momento del diagnóstico por presentación, evolución y dependencia a insulina desde el inicio para su control, y que incluye a los tipos principales: DM tipo 1 y DM tipo 2.^[11]

Tiempo de Enfermedad: Tiempo transcurrido en meses desde que se estableció el diagnóstico definitivo de DM hasta al día de la evaluación e ingreso al estudio.^[11]

Complicaciones de la DM: Aquellas complicaciones devenidas de la hiperglicemia anormal asociada a la DM cuando ésta no se corrige, y que pueden ser crónicas, como las macrovasculares (enfermedades cardíaca coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) y microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía); complicaciones no vasculares (gastroparesia, cambios en la piel, pérdida de la audición, infecciones) y complicaciones agudas (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglicémico).^[11]

Comorbilidades: Cualquier patología diferente a la DM pero concurrente a ésta.^[11]

Medicación habitual: Fármacos diversos que los pacientes consuman de forma regular para el control de su DM o comorbilidades.^[11]

IMC: índice de masa corporal calculada por la razón del peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado. Se considera un peso insuficiente si el IMC está por debajo de 18.5 Kg/m², normal si está entre 18.5 – 24.9 Kg/m², sobrepeso si está entre 25.0 – 29.9 Kg/m², y obesidad si es igual o mayor a 30.0 Kg/m².^[11]

Sexo: Condición diferencial de hombre o mujer en una perspectiva biológica (género).

Edad: Tiempo transcurrido en años desde el día de nacimiento hasta el día de evaluación.

2.4 Hipótesis:

2.4.1 Hipótesis general:

Existe asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021.

2.4.2 Hipótesis específicas:

Existe una correlación positiva entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021.

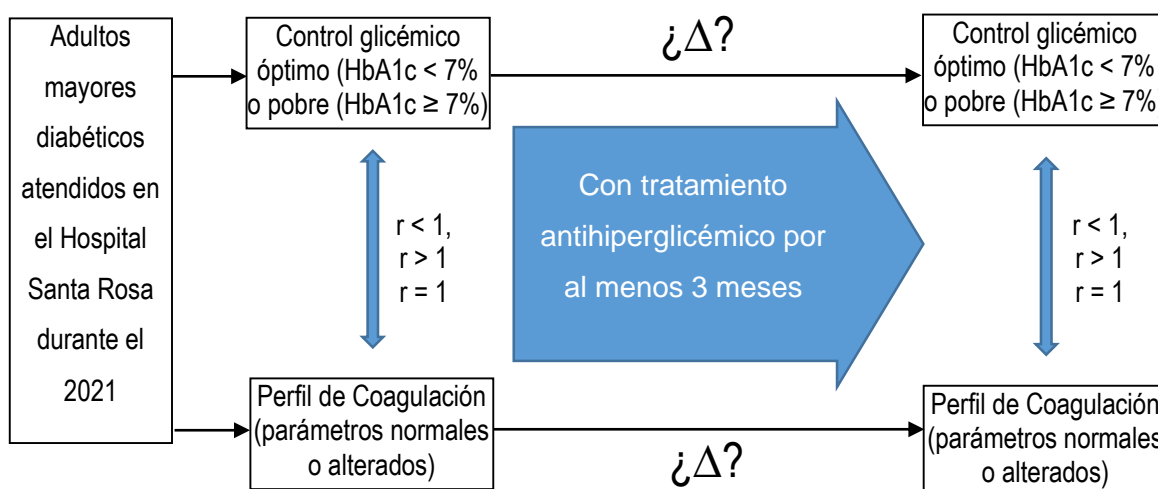
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA:

3.1 Tipo de estudio:

Estudio descriptivo, correlacional, longitudinal, retrospectivo.

3.2 Diseño de investigación:

El diseño de estudio es comparativo con medida repetida.



Se estudiará la relación del control glicémico y perfil de coagulación en adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021. El control glicémico se evaluará mediante hemoglobina glicosilada A1c, que nos da un promedio fiable de los niveles de glicemia durante los 2 a 3 meses previos al examen.^[11] En cuanto al perfil de coagulación, se incluirá al tiempo de coagulación y sangría, niveles de fibrinógeno, TTPa, TP, TT, INR, recuento de plaquetas y dímero D. Tras el reclutamiento de los participantes, se realizarán ambos exámenes clínicos y Se incluirán sólo a diabéticos que son adultos mayores, pues son quienes más riesgo tienen de presentar eventos cardiovasculares, complicaciones macrovasculares responsables de la mayor morbimortalidad en diabéticos. Respecto a la población de estudio, no se requiere

un perfil demográfico o clínico especial y se pueden manejar diversos escenarios clínico-laboratoriales y se considerarán diversas variables intervinientes relevantes para evitar los sesgos y realizar ajustes en el análisis estadístico.

3.3 Población y muestra:

3.3.1 Población:

Pacientes diabéticos, entre hombres y mujeres, con una edad de 60 o más años, que han sido atendidos de forma regular en el Hospital Santa Rosa durante el 2021.

3.3.2 Muestra:

Para calcular el tamaño muestral se utilizará la prevalencia de DM en adultos en nuestro país, que según la FID es de 6.7%, asimismo, se considerará una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95%. Dado que se categorizarán tanto la variable independiente, el control glicémico (óptimo o pobre), como el perfil de coagulación (normal o alterado), la fórmula que aplica para una población infinita, a que no se conoce el tamaño real, es la siguiente:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p \cdot q}{d^2}$$

3.3.3 Selección de la muestra:

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de DMt1 o DMt2.
- Pacientes del sexo masculino o femenino.

- Pacientes con una edad menor a los 90 años.
- Pacientes con un tiempo de enfermedad de su DM < 30 años.
- Pacientes que posean un valor de hemoglobina glicosilada menor a 9%.
- Pacientes que consuman o no fármacos antidiabéticos o de otro tipo.
- Pacientes con o sin complicaciones vasculares.
- Pacientes con o sin comorbilidades crónicas no terminales.
- Pacientes que hayan aceptado participar en el estudio y que hayan firmado el correspondiente consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin tratamiento antihiper glucémico farmacológico o no farmacológico.
- Pacientes hospitalizados con insulino terapia por infusión.
- Pacientes con complicaciones agudas al momento de la evaluación (cetoacidosis diabética o estado hiper glucémico hiperosmolar).
- Pacientes con enfermedades o condiciones graves al momento de la evaluación (cáncer avanzado o terminal con metástasis, con ventilación mecánica, nutrición enteral o parenteral, postración total).
- Pacientes con historia de enfermedad hereditaria de malabsorción de glucosa-galactosa o glucosuria primaria.
- Pacientes que consumen fármacos con efecto hiper glucémico, como glucocorticoides, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos, psicotrópicos, agonistas beta 2, entre otros, con excepción de las estatinas.
- Pacientes que consumen fármacos con efecto pro o antihemostático, como los antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos, o que los han recibido alguna vez dentro de los últimos 3 meses.
- Pacientes sometidos a angioplastia coronaria o colocación de puentes coronarios con injerto dentro del último año.
- Pacientes con enfermedad infecciosa aguda o crónica al momento de la evaluación.

- Pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas con o sin tratamiento.
- Enfermedad hepática aguda o crónica diagnosticada.

Criterios de retiro o abandono

- Retiro por iniciativa propia.
- Pacientes que no acuden a los controles programados.
- Cambio de residencia a lugar inaccesible o que dificulta la comunicación.
- Reacciones adversas graves a los fármacos que consumen.
- Fallecimiento del paciente.

3.4 Operacionalización de variables:

La definición operacional de variables se muestra en extenso en el Anexo N° 2.

3.4.1 Variable Independiente:

- Control glicémico

3.4.2 Variable Dependiente:

- Perfil de coagulación

3.4.3 Variables Intervinientes:

- Demográficas: Edad y sexo.
- Clínicas: IMC, tipo de DM (1 o 2), tiempo de enfermedad, complicaciones macro o microvasculares, medicación consumida y comorbilidades crónicas no terminales presentes.

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Los datos demográficos y clínicos se obtendrán por la revisión de la historia clínica y entrevista con los pacientes, corroborando que se llene toda la información requerida en la ficha de recolección de datos. Los niveles de hemoglobina

glucosilada Hb A1c en plasma se medirá en condiciones de ayuno no menor de 6 horas en una muestra de sangre venosa central obtenida de la vena cefálica con tubos de vacío con presión negativa, calibrados para extraer una cantidad precisa de sangre. Para el perfil de coagulación, se procederá de forma similar, utilizando tubos de vacío con citrato de sodio. El procesamiento de las muestras se hará por métodos automatizados. En total se realizarán dos mediciones de cada parámetro, la primera una vez que los pacientes han sido seleccionados y reclutados, luego la segunda y última al completar un seguimiento de al menos 3 meses de tratamiento antihiper glucémico farmacológico o no farmacológico indicado por los médicos tratantes.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos:

Los datos demográficos y clínicos se organizarán en tablas de una y doble entrada. En tablas de doble entrada se tabularán el control glicémico (óptimo o malo) con cada parámetro del perfil de coagulación (normal o anormal). Para identificar la correlación entre ambas variables, tanto en el control inicial como en el control final, se utilizará Coeficiente Phi de Pearson. Entretanto, para analizar la variación tanto en los niveles de control glicémico como del perfil de coagulación entre ambos controles, se utilizará la prueba de McNemar para medidas repetidas. La significación estadística se interpretará según lo siguiente: Significativa si $p < 0.05$, muy significativa si $p < 0.01$, y altamente significativa si $p < 0.001$. Los programas informáticos que se utilizarán para organizar la data, aplicar las pruebas estadísticas y obtener gráficos serán Microsoft Excel 365 y SPSS Statistics versión 22.0.0.

3.7 Aspectos éticos:

El estudio cumple con la totalidad de los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y con la legislación nacional de investigaciones en seres humanos. Asimismo, se desarrollará de acuerdo con los procedimientos del centro de ejecución, para lo cual será presentado y revisado por el Comité de Ética en

Investigación (CEIm) del Hospital Santa Rosa. Previo al inicio de las evaluaciones, se explicará a los pacientes el procedimiento a realizar, así como los beneficios, riesgos y efectos secundarios como resultado de su participación. Se les entregará un consentimiento informado que deberán firmar sólo si aceptan participar de forma voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento. Se mantendrá en todo momento y de forma permanente la confidencialidad de sus datos.

CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA:

4.1 Recursos

4.2 Cronograma

ETAPAS	2021											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept	Octub	Novie	Dicie
Elaboración del proyecto	X	X	X									
Presentación del proyecto				X								
Revisión bibliográfica					X							
Trabajo de campo y captación de información						X	X	X				
Procesamiento de datos									X			
Análisis e interpretación de datos										X		
Elaboración del informe											X	X
Presentación del informe												X

4.3 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (S/)	
			UNITARIO	TOTAL
PERSONAL				
Asesor estadístico	Horas	80	20	1600
BIENES				
Papel bond A-4	200	2	22	44
Lapiceros	0	12	1	12
Corrector	0	6	3	18
Resaltador	0	2	6	12
Perforador	0	1	12	12
Engrapador	0	1	12	12
Grapas	0	100	0.1	10
CD - USB	0	3	35	105
Espiralado	0	4	5	20
Internet	30	30	1	30
Fotocopias	0	100	0.2	20
Movilidad	0		120	120
COSTO TOTAL	230			1844

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020 Sep 8;10(1):14790.
2. Atlas de la Diabetes de la FID, 9a edición [internet]. Federación Internacional de Diabetes (FID), 2019. Disponible en:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf.
3. World Health Data Platform. Global Health Observatory. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2021 March 20]. Available from:
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
4. Health statistics and information systems. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060 [internet]. Geneva World Health Organization; c2021 [cited 2021 March 20]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
5. The IDF South and Central America Region – Peru [internet]. International Diabetes Federation, c2021 [cited 2021 March 20]. Available from: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/south-and-central-america/members/89-peru.html>.
6. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Top 10 causes of death in Peru for both sexes aged all ages (2019) [internet]. Geneva, World Health Organization; c2021 [cited 2021 March 20]. Available from:
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death>.
7. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Chapter 398: Diabetes Mellitus: Complications. In: *Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.* New York: McGraw-Hill, 2018.
8. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Imperatore G. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2430-40.

9. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1407-18.
10. Williams BA, Blankenship JC, Voyce S, Cordova JM, Gandhi P, Shetty SS. Quantifying the risk continuum for cardiovascular death in type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.01.009>.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(Suppl 1):S1-S244.
12. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y, Zhao HL. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000-2016. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Oct 20;19(1):182.
13. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
14. Chen S, Shen Y, Liu YH, Dai Y, Wu ZM, Wang XQ, Yang CD, Li LY, Liu JM, Zhang LP, Shen WF, Ji R, Lu L, Ding FH. Impact of glycemic control on the association of endothelial dysfunction and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Mar 13;20(1):64.
15. Ebrahim H, Asrie F, Getaneh Z. Basic coagulation profiles and platelet parameters among adult type 1 and type 2 diabetes patients at Dessie referral hospital, northeast Ethiopia: comparative cross-sectional study. *J Blood Med*. 2021;12:33-42.
16. 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. *J Clin Diagn Res*. 2020;14(7):EC06-EC08.
17. Osiński M, Mantaj U, Kędzia M, Gutaj P, Wender-Ożegowska E. Poor glycaemic control contributes to a shift towards prothrombotic and antifibrinolytic state in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2020 Oct 8;15(10): e0237843.
18. Yamamoto K, Ito T., Nagasato, T. et al. Effects of glycemic control and hypoglycemia on Thrombus formation assessed using automated microchip flow chamber system: an exploratory observational study. *Thrombosis J* 2019;17(17).
19. Mitra P, Pandey MK. Coagulation profile and platelet indices in diabetes with chronic kidney disease on haemodialysis. *Int J Contemp Med Res* 2019 Dec;6(12):L9-L12.

20. Agarwal C, Bansal K, Pujani M, Singh K, Chauhan V, Rana D, Lukhmana S. Association of coagulation profile with microvascular complications and glycemic control in type 2 diabetes mellitus - a study at a tertiary care center in Delhi. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Jan-Mar;41(1):31-36.
21. Pan L, Ye Y, Wo M, Bao D, Zhu F, Cheng M, Ni X, Fei X. Clinical significance of hemostatic parameters in the prediction for type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Dis Markers* 2018 Feb 4;2018:5214376.
22. 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. *J Diabetes Metab Disord.* 2018 Aug 9;17(2):117-121.
23. Ephraim RK, Awuku YA, Adu P, Ampomah LT, Adoba P, Panford S, Ninnoni JP, Agbodzakey H. High risk of coagulopathy among Type-2 Diabetes Mellitus clients at a municipal hospital in Ghana. *Ghana Med J.* 2017 Sep;51(3):101-107.
24. Mariappan A, Deepa VS and Nagendran. Evaluation of coagulation profile in type-1 diabetes mellitus patients: a hospital based prospective study. *International Journal of Biotechnology and Biochemistry* 2017;13(1):49-54.
25. Guyton AC y Hall JE. *Tratado de fisiología médica.* 13° ed. Madrid: Elsevier; 2016.
26. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. R.M. N° 719-2015/MINSA. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
27. Howard PR. *Basic & applied concepts of blood banking and transfusion practices,* 4th ed. UK: Mosby, 2016.
28. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 16;20(24):6345.
29. Dynamed. Diabetes mellitus type 1. c2021. Available in: <http://search.ebscohost.com>.
30. Dynamed. Diabetes mellitus type 2. c2021. Available in: <http://search.ebscohost.com>.
31. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2019 [internet]. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), c2019 [cited 2021 March 20]. Available from: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
32. Patrias K. *Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers* [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of

Medicine (US); 2007 - [updated 2020 Aug 5; cited 2021 March 21]. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/pdf/Bookshelf_NBK7256.pdf.

ANEXOS:

1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLE	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Cuál es la asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021?	<p><u>OBJETIVO GENERAL</u></p> <p>Determinar la relación entre el control glicémico y el perfil de coagulación de los adultos mayores diabéticos atendidos en el hospital santa Rosa durante el 2021.</p> <p><u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar si el control glicémico es óptimo o malo en los adultos mayores diabéticos en el 	<p><u>HIPOTESIS GENERAL</u></p> <p>Existe asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021</p> <p><u>HIPÓTESIS ESPECIFICA</u></p> <p>Existe una correlación</p>	<p>Independiente Control Glicémico</p> <p>Dependiente Perfil de Coagulación</p> <p>Intervinientes Edad, sexo tipo de DM (1 o 2), tiempo de enfermedad, complicaciones macro o microvasculares, medicación consumida y comorbilidades presentes.</p>	Estudio descriptivo, correlacional, longitudinal	Adultos mayores diabéticos atendidos en el hospital santa Rosa durante el 2021.	<p>Historia clínica</p> <p>Datos clínicos</p> <p>Datos demográficos</p> <p>Pruebas de laboratorio</p>	<p>Estadística descriptiva</p> <p>Coeficiente Phi de Pearson</p> <p>Prueba de McNemar para medidas repetidas</p>

	<p>Hospital Santa Rosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar si el perfil de coagulación es normal o anormal en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa • Determinar si existe una covariación estadísticamente significativa entre un mal control glicémico con un perfil de coagulación anormal • Determinar si dichas diferencias, de existir, se mantienen o no cuando se ajusta para el sexo, edad, tipo 	<p>positiva entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

	de DM (1 o 2), tiempo de enfermedad, complicaciones macro o microvasculares, medicación consumida y comorbilidades presentes.						
--	---	--	--	--	--	--	--

2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

N°	NOMBRE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	NATURALEZA	ESCALA	INDICADOR	MEDICION
1	Perfil de coagulación	Conjunto de análisis clínico-laboratoriales que valoran la hemostasia	Dependiente	Cuantitativa	De razón	Tiempo de Coagulación y sangría Niveles de fibrinógeno TPTa, TP, TT INR, recuento de plaquetas	Niveles normales o Niveles anormales según los correspondientes normogramas
2	Control glicémico	Mantenimiento de los niveles de glicemia en niveles óptimo o anormales	Independiente	Cuantitativa Continuo	De razón	HbA1c	Óptimo control glicémico <7% en diabéticos de 60-64 años o sin comorbilidades <8% en diabéticos de 65+ años o con comorbilidades Mal control glicémico ≥ 7% o ≥8% respectivamente
4	Edad	Número de años indicado por la historia	interviniente	Cuantitativa Continua	De razón	Años biológicos	años
5	sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Interviniente	Cualitativa Dicotómicas	Nominal	Caracteres sexuales	Registro de sexo en DNI y en Historia Clínica

6	Tipo de diabetes	Tipificación de la DM al momento del diagnóstico por presentación, evolución y dependencia a la insulina	Interviniente	Cualitativa	Nominal	Tipificación de la DM referida en Historia Clínica Completa y registrada en Ficha de Recolección	-Hiperglicemia anormal* de inicio antes de los 30 años con un periodo asintomático corto relativamente, y dependiente de la insulina para control y supervivencia Hiperglicemia anormal* de inicio después de los 40 años con un periodo asintomático largo relativamente, y no dependiente de la insulina para control y supervivencia
7	Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico definitivo de DM hasta el día de ingreso	Interviniente	Cualitativa continua	Razón	Número de meses contabilizados desde la fecha del diagnóstico definitivo de DM hasta el día de ingreso al estudio	Conteo Simple

3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Código: Fecha:/...../.....
Nombres y Apellidos: Nro. H.C.:
Fecha de Nacimiento: .../.../..... Edad (años): Sexo: ...M ...F Teléfono:
Dirección: Distrito: Provincia:..... Dpto.:.....

Diagnóstico de DM (ADA 2021): Fecha:/...../.....

- Síntomas Compatibles: Poliuria..... Polidipsia.... Polifagia.... Cambios en el Peso..... y Glucosa plasmática al azar igual o mayor de 200 mg/dl.....
- Glucosa plasmática en ayunas (de 8 o más horas) igual o mayor de 126 mg/dl.....
- Glucosa plasmática a las 2 hrs \geq 200 mg/dl en la prueba de tolerancia a la glucosa.....
- Hemoglobina Glucosilada HbA1c igual o mayor a 6.6%.....

Tipo de DM:Tipo 1Tipo 2

Controles Glicémicos Actuales (dentro del mes previo):

- HbA1c:% Fecha: .../.../..... ÓptimaNo óptima
- Glicemia Plasmática Basal:mg/dl Fecha: .../.../..... ÓptimaNo óptima

Uso de Insulina en los últimos 3 meses:Sí (.....Irregular.....Regular)No

Uso de otros fármacos:Sí (.....Irregular.....Regular)No

Complicaciones: Desconocida (DN) Descartada (D) Sospechada (S) Confirmada (C)

- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....
- (.....) Grado.....

Comorbilidades:HTADislipidemiaCoronariopatía crónicaEnfermedad Renal Crónica

Perfil de Coagulación:

- Tiempo de coagulación: Control 1..... Control 2.....
- Tiempo de sangría: Control 1..... Control 2.....
- Niveles de fibrinógeno: Control 1..... Control 2.....
- TTPa: Control 1..... Control 2.....
- TP: Control 1..... Control 2.....
- TT: Control 1..... Control 2.....
- INR, recuento de plaquetas y dímero D.

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

1. Título del Proyecto:

Asociación entre el control glicémico y el perfil de coagulación en los adultos mayores diabéticos atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2021

2. Equipo de Investigación:

Investigadora: Dra. Macetas Aparcana, Rosario Cecilia (Celular 987103630)

Médico Residente de la Especialidad de Patología Clínica, URP

Asesor: Dr. Félix Llanos

Profesor Principal, Unidad de Postgrado de la Universidad Ricardo Palma

3. Introducción/Propósito:

La diabetes es una enfermedad crónica cada vez más frecuente, que causa graves problemas como infarto al corazón, problemas del riñón, ceguera, amputaciones, además de grandes gastos de dinero. Para evitar estos problemas se debe bajar el nivel de azúcar en la sangre hasta lo normal. Por eso los médicos indicamos dieta, ejercicio, bajar de peso, y si es necesario medicamentos, pero la mayoría de diabéticos no logra tal objetivo. Creemos que una de las explicaciones es que no tenemos en cuenta la influencia que puede tener la familia en el éxito del tratamiento. En el presente estudio queremos ver si los diabéticos que no han logrado normalizar sus niveles de azúcar en sangre tienen un perfil de coagulación anormal; también si aquellos que sí han normalizado su azúcar tienen un perfil de coagulación normal.

4. Participación: Si acepta participar en el estudio lo harán libre y voluntariamente, y podrá dejar de hacerlo en cualquier momento si así lo decide.

Se necesitará recolectar información de su historia clínica sobre sus enfermedades y exámenes (hemoglobina glicosilada y perfil de coagulación), con lo que Ud. deberá estar de acuerdo. No se le dará ninguna indicación sobre su enfermedad.

5. Procedimientos: El día de su consulta en el consultorio externo de Medicina Interna o Endocrinología del Hospital Santa Rosa se le invitará a participar en el estudio. Si acepta deberá leer este consentimiento en su totalidad y firmarlo. Luego se revisará su historia clínica para recolectar información sobre sus enfermedades, exámenes y tratamiento. Al final la información se procesará y analizará para llegar a conclusiones, que se les hará llegar.

6. **Riesgos / Incomodidades:** No se asocia riesgo alguno con participar en este estudio.
7. **Beneficios:** No recibirá beneficios de ningún tipo por participar en este estudio.
8. **Alternativas:** Puede optar por no participar o completar su participación.
9. **Compensación:** No se ofrece ninguna compensación al no existir riesgo alguno.
10. **Confidencialidad:** Su información será tratada con total confidencialidad.
11. **Problemas o preguntas:** De tener alguna dificultad, dudas o preguntas, comunicarse con la investigadora llamando a su respectivo número de celular.

Yo:, con N° de DNI....., dejo constancia de que acepto participar en la presente investigación de manera libre y voluntaria, así como que he sido debidamente informada y he entendido a cabalidad el propósito del estudio, su procedimiento, sus riesgos y beneficios, así como otras opciones de tratamiento y demás información contenida en el presente documento.

Fecha:/...../.....

Nombres y Apellidos del Participante **Huella**
D.N.I.

Firma