



Universidad
Norbert Wiener

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

Trabajo Académico

Establecimiento y transferencia de intervalos de referencia de parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento La Rinconada, a ser procesadas en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca,
2026

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autor: Arizaca Condori, Ricardo


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6150-3844>

Asesor: Dr. Avelino Callupe, Paul Fortunato

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

Lima – Perú

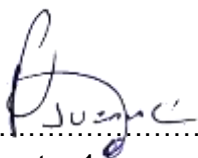
2025

	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01

Yo, RICARDO ARIZACA CONDORI egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Segunda especialidad en hematología de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el proyecto de investigación ESTABLECIMIENTO Y TRANSFERENCIA DE INTERVALOS DE REFERENCIA DE PARÁMETROS DE COAGULACIÓN EN POBLACIÓN ADULTA A MÁS DE 5000 MSNM DEL ASENTAMIENTO LA RINCONADA, A SER PROCESADAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO - JULIACA, 2026.” Asesorado por el docente: **DR. PAUL FORTUNATO AVELINO CALLUPE** DNI 41043323 ORCID 0000-0003-3133-1390 tiene un índice de similitud de 17% Diecisiete con código oid: 14912:566518381 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
RICARDO ARIZACA CONDORI
DNI: 02424871



.....
Firma
DR. PAUL FORTUNATO AVELINO CALLUPE
DNI: 41043323

Lima, 13 de Agosto de 2025

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01

En caso se supere el porcentaje de similitud máximo establecido (mayor a 20%), tanto general como por fuente primaria, afirmo que dicho excedente corresponde al marco metodológico del documento. Procedo a detallar y justificar del mismo.

formulación de problemas, la redacción sigue un patrón similar a otras investigaciones, convencionalmente aceptadas, por ello, es resaltado por Turnitin e incide en la fuente primaria. formulación de objetivos, la redacción sigue un patrón similar a otras investigaciones, convencionalmente aceptadas, por ello, es resaltado por Turnitin e incide en la fuente primaria. delimitación de la investigación, la redacción sigue un patrón similar a otras investigaciones, convencionalmente aceptadas, por ello, es resaltado por Turnitin e incide en la fuente primaria. Títulos y subtitulos de documento, la redacción sigue un patrón similar a otras investigaciones, convencionalmente aceptadas, por ello, es resaltado por Turnitin e incide en la fuente primaria. Esquema de Cronograma , la redacción sigue un patrón similar a otras investigaciones, convencionalmente aceptadas, por ello, es resaltado por Turnitin e incide en la fuente primaria.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	iii
1. EL PROBLEMA	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	4
1.4.1. Teórica	4
1.4.2. Metodológica	5
1.4.3. Práctica.....	6
1.5. Delimitación de la investigación.....	6
1.5.1. Temporal.....	6
1.5.2. Espacial.....	6
1.5.3. Población o Unidad de análisis.....	6
1.5.4. Recurso	7
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes	7
2.1.1. A nivel internacional.....	7
2.1.2. A nivel Nacional	13
2.2. Bases teóricas.....	14
2.2.1. Intervalos de referencia en coagulometría	14

2.2.2. Definiciones de los términos de CLSI y IFCC	15
2.2.3. Consideraciones pre analíticas y analíticas de los intervalos de referencia.....	18
2.2.4. Protocolos para establecer valores de referencia	20
2.2.5. Noción del intervalo de confianza	23
2.2.6. Validación de un intervalo de referencia	23
2.2.7. Estadística para establecimiento de intervalos de referencia.....	25
2.2.8. Coagulación Sanguínea.....	27
2.2.9. Altitud y fisiología humana	29
2.2.10. Impacto de la altitud en los parámetros de coagulación	29
2.2.11. Necesidad de intervalos de referencia locales	30
2.2.12. Estudios relacionados con la coagulometría en altitud.....	30
2.3. Marco conceptual.....	32
2.3.1. La Rinconada	33
2.4. Formulación de hipótesis	35
2.4.1. Hipótesis general.....	35
2.4.2. Hipótesis específicas	35
3. METODOLOGÍA	35
3.1. Método de la investigación	35
3.2. Enfoque de la investigación	36
3.3. Tipo de investigación	36
3.4. Diseño de la investigación	36
3.5. Nivel de investigación.....	37
3.6. Población y muestra	37
3.7. Variables y operacionalización de variables	41
3.8. Técnica e instrumento de recolección de datos.....	44

3.8.1. Técnica.....	44
3.8.2. Descripción del instrumento	44
3.8.3. Validación	45
3.8.4. Confiabilidad	45
3.9. Plan de procesamiento y análisis de datos	46
3.9.1. Plan de procesamiento de datos	46
3.9.2. Análisis de datos	47
3.10. Aspectos éticos	49
4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	50
4.1. Cronograma de actividades.....	50
4.2. Recursos a utilizarse para el desarrollo del estudio	51
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
6. ANEXOS	60
Anexo:1 Matriz de Consistencia	61
Anexo 2: Formato de selección del postulante.....	63
Anexo 3: Carta de presentación.....	64
Anexo 4: Validación de instrumento	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Intervalos de referencia hematológicos según altitud y método de determinación	14
Tabla 2 Comparativa: Establecimiento vs. Transferencia de Intervalos de Referencia	27
Tabla 3 Operacionalización de variables	41
Tabla 4 Cronograma de actividades	50
Tabla 5 Presupuesto del estudio	51
Tabla 6 Matriz de consistencia	61
Tabla 7 Matriz de evaluación por juicio de expertos.....	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Ubicación de La Rinconada	34
---	----

1. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La coagulación sanguínea es un proceso vital que se ha estudiado extensamente a nivel mundial, especialmente en relación con su impacto en la salud pública. Las pruebas de coagulación, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), son fundamentales en la evaluación del estado hemostático de los pacientes (1). A nivel global, se estima que aproximadamente el 80% de los laboratorios clínicos realizan pruebas de coagulación de forma rutinaria, reflejando su importancia en el diagnóstico y manejo de diversas condiciones médicas, incluidas enfermedades cardiovasculares y trastornos hemorrágicos (2).

A pesar de la amplia utilización de estas pruebas, existe una notable variabilidad en los intervalos de referencia utilizados, que pueden depender de factores como la población estudiada, la metodología empleada y las condiciones geográficas (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que los intervalos de referencia deben ser establecidos localmente para reflejar adecuadamente las características de la población (1). Esto es especialmente relevante en contextos de alta altitud, donde se ha documentado que los parámetros de coagulación pueden alterarse debido a la hipoxia, sin embargo, los estudios sobre la coagulación en altitudes superiores a 5000 msnm son limitados, lo que subraya la necesidad de investigaciones específicas en estas poblaciones (4).

Los diversos laboratorios que tienen la necesidad de establecer sus intervalos de referencia es posible que no lleguen a concluir sus estudios por una problemática asociada en el número de participantes que se deben incluir en la evaluación, es por ello que deben una opción es poder generar un proceso de transferencia con una similar población de

referencia y verificar a la población donde se va transferir, la CLSI menciona este protocolo referente, como una opción a necesidad del laboratorio (5).

A nivel internacional, los parámetros de coagulación, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), son fundamentales para la evaluación de la hemostasia y el diagnóstico de trastornos hemorrágicos y trombóticos. Sin embargo, los intervalos de referencia utilizados en muchos laboratorios son frecuentemente basados en poblaciones que no reflejan la diversidad genética y ambiental de grupos específicos, lo que puede llevar a diagnósticos erróneos o inadecuados (6).

Dada la importancia de establecer unos intervalos de referencia, se considera a la altitud como uno de los factores externos que pueden influenciar en el normal desarrollo de la vida humana, afectando varios aspectos fisiológicos, incluidos los parámetros de coagulación (7). El centro poblado La Rinconada, se encuentra ubicado a 5000 metros sobre el nivel del mar, es uno de los asentamientos humanos más altos del mundo y está expuesto a condiciones ambientales extremas que podrían influir en los valores de laboratorio, como la hipoxia y la presión atmosférica reducida, pueden influir significativamente en los parámetros de coagulación, la literatura indica que la altitud puede alterar la fisiología hematológica, afectando, por ejemplo, la producción de plaquetas y la actividad de los factores de coagulación (8) (9). sin embargo, los intervalos de referencia utilizados comúnmente se basan en datos de poblaciones a menor altitud, lo que podría llevar a interpretaciones inexactas de los resultados de los exámenes de hemostasia en esta comunidad (6).

En altitudes elevadas, como el centro poblado de La Rinconada ubicado a 5000 metros sobre el nivel del mar, los efectos fisiológicos pueden influir en los parámetros de coagulación sanguínea (10). Establecer intervalos de referencia precisos para los

exámenes de coagulación es crucial para la interpretación precisa de los resultados en esta población. Este estudio pretende comparar los intervalos de referencia por establecimiento y los obtenidos por transferencia y exámenes de pruebas de coagulación a partir de una población de referencia residentes de La Rinconada, Puno. Por lo tanto, es esencial investigar el comportamiento de los intervalos de referencia específicos para esta población, lo que contribuiría a una práctica clínica más precisa y efectiva en esta población a partir de individuos de referencia.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Existe diferencias significativas entre los intervalos de referencia determinados por método de establecimiento y transferencia en parámetros de coagulación en la población residente del asentamiento La Rinconada, Puno, 2026?

1.2.2. Problemas específicos

¿Existe diferencias significativas en los intervalos de referencia de Tiempo de Protrombina entre método por establecimiento y transferencia en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?

¿Existe diferencias significativas en los intervalos de referencia de Tiempo de Tromboplastina parcial entre método por establecimiento y transferencia en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?

¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población adulta que se determinará los intervalos de referencia a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Comparar los intervalos de referencia por métodos de establecimiento y transferencia en parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar diferencias significativas entre los intervalos de referencia por establecimiento y transferencia en Tiempo de Protrombina en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.
- Determinar las diferencias significativas entre los intervalos de referencia por establecimiento y transferencia de Tiempo de Tromboplastina parcial en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.
- Describir las características sociodemográficas de la población adulta que se determinará los intervalos de referencia a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

La literatura científica respalda que la hipoxia inducida por la altitud puede aumentar el riesgo de trombosis y modificar los tiempos de coagulación, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Por lo tanto, es fundamental establecer intervalos de referencia específicos para los parámetros de coagulación en poblaciones que residen a altitudes elevadas con evaluación de criterios exclusión estrictos, como La Rinconada, ubicada a más de 5000 msnm. La CLSI recomienda dos métodos para

la determinación de los intervalos de referencia, tanto por establecimiento y transferencia a partir de una población de referencia. El método de establecimiento requiere la recolección de datos de al menos 120 individuos de referencia, seleccionados bajo criterios estrictos de inclusión y exclusión, con el fin de calcular los percentiles 2.5 y 97.5 mediante métodos estadísticos apropiados. Por otra parte, el método de transferencia permite adaptar un intervalo de referencia preexistente de un laboratorio acreditado, siempre que se verifique su aplicabilidad a la nueva población mediante una muestra de validación mínima de 20 individuos, evaluando si los valores caen dentro del rango establecido. Esto permitirá una evaluación más precisa de la hemostasia en esta población y contribuirá a mejorar la precisión diagnóstica y el manejo de las condiciones relacionadas con la coagulación.

1.4.2. Metodológica

Determinar una estrategia adecuada que compare el establecimiento y transferencia de los intervalos de referencia para los parámetros de coagulación en una población en altura “La Rinconada” es esencial debido a las diversas variaciones fisiológicas causadas por la altitud. El estudio, de diseño descriptivo comparativo, transversal, prospectivo y cuantitativo, busca evaluar cómo estas condiciones afectan a una muestra representativa de la población de referencia adulta, comparando los resultados con los intervalos de referencia entre métodos por establecimiento y transferencia. Siguiendo la guía EP28-A3 del CLSI, se aplicarán métodos rigurosos para la recolección y análisis de muestras, asegurando la validez de los intervalos establecidos.

1.4.3. Práctica

Este estudio proporcionará información crítica para la interpretación de los resultados de pruebas de coagulación en personas que viven en altitudes extremas como La Rinconada. Esto es particularmente importante para mejorar la precisión diagnóstica y el manejo clínico en áreas de gran altitud, donde la variabilidad en los parámetros de coagulación puede llevar a interpretaciones incorrectas si no se ajustan los intervalos de referencia de acuerdo con las condiciones locales. Al establecer intervalos de referencia específicos con el mejor método y adecuado para la población de La Rinconada, este estudio contribuirá al avance del conocimiento científico sobre los efectos de la altitud en la fisiología humana y apoyará la práctica clínica en regiones similares a nivel global.

1.5. Delimitación de la investigación

1.5.1. Temporal

Este estudio será desarrollado entre julio a diciembre del año 2026, con un enfoque particular en los meses de junio a septiembre, cuando se llevará a cabo la recolección y análisis de las muestras.

1.5.2. Espacial

Este estudio será desarrollado en el asentamiento La Rinconada, ubicado en Puno, Perú, a más de 5000 metros sobre el nivel del mar.

1.5.3. Población o Unidad de análisis

Pobladores adultos del asentamiento la Rinconada, en Puno. La unidad de análisis serán personas que residen en Rinconada y que cumplan los criterios de inclusión.

1.5.4. Recurso

El estudio requerirá recursos humanos, incluyendo al investigador principal, asesores temáticos, metodológico y estadístico y personal de laboratorio. Se utilizarán materiales como reactivos, coagulómetro, insumos de bioseguridad y equipos para la recolección de muestras. La infraestructura incluirá un laboratorio acreditado, un espacio adecuado en La Rinconada para la toma de muestras y un sistema de almacenamiento y transporte seguro. En cuanto a recursos tecnológicos, se emplearán computadoras, software estadístico, acceso a bases de datos científicas e impresoras. Finalmente, se asignará un presupuesto para cubrir costos operativos, garantizando la correcta ejecución del estudio.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. A nivel internacional

Chen et al. (12) realizaron un estudio en el Hospital Afiliado N.º 1 de la Universidad Médica de Shantou, en la región de Chaoshan, provincia de Guangdong (Sur de China), situada aproximadamente a 1000 msnm, con el objetivo de “establecer intervalos de referencia para pruebas de coagulación en adultos según el grupo sanguíneo ABO”. El diseño fue retrospectivo y descriptivo, incluyendo a 9,600 individuos aparentemente sanos, con edades entre 20 y 79 años, pertenecientes a la etnia Han. Se aplicaron pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), razón internacional normalizada (INR), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina y fibrinógeno, utilizando análisis estadísticos mediante t de Student y ANOVA con SPSS v25. Los resultados mostraron que los intervalos de referencia para el TP oscilaron entre 10.0 y 12.5 segundos según grupo ABO, mientras que los valores de TTPa

fueron más elevados en el grupo O (25.3 – 34.3 s) en comparación con los grupos A (24.4 – 33.7 s), B (24.4 – 33.5 s) y AB (24.3 – 33.7 s). Concluyeron que, los valores de referencia para TP y TTPa varían significativamente según el grupo sanguíneo, edad y sexo, lo que respalda la necesidad de establecer intervalos específicos para una interpretación clínica más precisa.

Donkin y Fung (13) realizaron un estudio en Queensland, Australia, ubicado aproximadamente a 1500 msnm, con el objetivo de “verificar si los intervalos de referencia para pruebas de coagulación en adultos se ajustan adecuadamente a personas mayores de 60 años”. El diseño fue de tipo descriptivo- verificativo, incluyendo a 60 donantes de sangre saludables (30 hombres y 30 mujeres), a quienes se les aplicaron pruebas de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y fibrinógeno, utilizando los reactivos TriniCLOT y Thromborel S, procesados en el analizador ACL TOP 500. Además, se empleó la tecnología TEG 6s para análisis viscoelástico. Los resultados mostraron que todos los valores de TP estuvieron dentro del rango adulto verificado, mientras que el TTPa presentó un 6.7% de resultados por debajo del intervalo de referencia, y el 90% se situó en el percentil inferior, lo que sugiere un perfil potencialmente hipercoagulable en esta población. Concluyó que, los adultos mayores presentan variaciones específicas en los parámetros de coagulación, por lo que se recomienda establecer intervalos de referencia ajustados por edad para mejorar la interpretación clínica en contextos geriátricos.

Yao et al. (14) realizaron un estudio multicéntrico en tres hospitales ubicados en Beijing (1440 msnm), Shanghai (1400 msnm) y Linyi, Shandong (1550 msnm), con el objetivo de “establecer los intervalos de referencia para cuatro indicadores de coagulación en adultos chinos saludables”. Se incluyeron

668 participantes (317 hombres y 351 mujeres) de entre 18 y 88 años, aplicando criterios estrictos de inclusión y exclusión. Se utilizó el analizador automático cobas t 711, y el análisis estadístico se basó en el método de percentiles (2.5–97.5%) según el CLSI. Los resultados generales mostraron que el intervalo de referencia para el tiempo de protrombina (TP) fue de 7.67 a 10.5 segundos y para el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) de 26.6 a 43.6 segundos. Además, se hallaron diferencias estadísticamente significativas según región, edad y sexo, siendo el TP y TTPa más altos en hombres y el fibrinógeno más alto en mujeres. Concluyendo que, los valores de coagulación varían por factores geográficos y demográficos, por lo que se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia basados en su población local.

Appiah et al. (16) llevaron a cabo un estudio en el Hospital Docente de Tamale, ubicado en la región norte de Ghana a aproximadamente 150 msnm, con el objetivo de “establecer intervalos de referencia por edad y sexo para el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en adultos sanos”. El diseño fue de tipo transversal, e incluyó a 206 individuos saludables entre 18 y 46 años, procesando las muestras en el analizador semi-automatizado HumaClot Duo Plus, y aplicando el método de percentiles (2.5–97.5 %) según la guía CLSI, con análisis estadístico en SPSS v26. Los resultados determinaron que el intervalo de referencia para TP fue de 10.02 a 13.37 segundos y para el TTPa de 20.41 a 35.28 segundos, observándose diferencias por sexo: las mujeres presentaron un TP más corto y un TTPa más prolongado que los hombres. Se concluyó que los valores de TP se correlacionan positivamente con la edad, mientras que el TTPa se relaciona de forma inversa, por lo que se recomienda

establecer intervalos de referencia locales, ajustados por edad y sexo, para mejorar la precisión diagnóstica en contextos clínicos africanos.

Hefti et al. (17) en China, en 2010, estudio con el objetivo de: “Definir el papel del sistema de coagulación, el sistema del Factor de von Willebrand (vWF) y la proteasa que corta el vWF (ADAMTS13) en la aclimatación”. En este estudio, treinta y cuatro montañeses saludables fueron asignados aleatoriamente a dos protocolos de aclimatación y realizaron una expedición al Muztagh Ata (7549 m) en China, con pruebas realizadas en cinco altitudes de hasta 6865 m. Se evaluaron parámetros hemostáticos como el PT, aPTT, D-Dímero, Resistencia a APC (APCR), actividad del Factor de von Willebrand (RCo), ADAMTS-13 y Péptido C-Natriurético (CNP), junto con la puntuación AMS de Lake Louise. Los resultados mostraron un aumento significativo del D-Dímero con la altitud (mediana de 0.62 a 0.81 mg/L, $p < 0.0001$), un incremento del PT (83% a $>100\%$) y una disminución del APCR (de 0.95 a 0.8, $p < 0.01$). También se observaron aumentos significativos en aPTT (de 38 a 43 seg) y cambios en el RCo (de 102% a 62%) (ambos $p < 0.001$), sin cambios significativos en ADAMTS-13 ni en CNP. No se encontró una relación significativa entre los parámetros investigados y las puntuaciones de AMS. Sin embargo, los participantes con un protocolo de ascenso más rápido tuvieron un RCo más alto ($p = 0.04$) y un menor ADAMTS-13 ($p = 0.04$). Los resultados indican que los parámetros de coagulación cambian significativamente durante la hipoxia hipobárica y, aunque no se observó una asociación directa con las puntuaciones de AMS, algunos parámetros están vinculados a los protocolos de aclimatación y al éxito del ascenso a la cumbre.

Zhu et al. (18) realizaron un estudio en el Shanghai East Hospital de la Universidad de Tongji, ubicado en la ciudad de Shanghái, China (700 msnm), con

el objetivo de “establecer los intervalos de referencia para las pruebas de coagulación en adultos utilizando el analizador Roche Cobas t 711”. Se incluyeron 297 participantes entre 18 y 88 años, quienes fueron clasificados según edad, y los análisis se realizaron conforme a la guía CLSI C28-A3. El análisis estadístico utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad y se aplicó el método de percentiles (2.5 % – 97.5 %) para definir los intervalos de referencia. Los resultados mostraron que los intervalos de referencia para el tiempo de protrombina (TP) fueron de 8.4 a 10.2 segundos, mientras que para el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se estableció un rango de 26.8 a 42.3 segundos. Se concluyó que los intervalos autovalidados fueron similares a los del manual del fabricante, aunque el TTPa mostró un rango ligeramente más amplio, lo que resalta la importancia de establecer intervalos específicos en cada laboratorio según su población y condiciones analíticas.

Zierk et al. (19) realizaron un estudio en el Hospital Universitario de Erlangen, Alemania (1280 msnm), con el objetivo de “establecer intervalos de referencia para pruebas de coagulación mediante minería de datos de resultados de laboratorio”. Se analizaron 1,778,738 muestras de 116,754 pacientes adultos, utilizando el sistema de información del laboratorio y el algoritmo Reference Limit Estimator para identificar resultados fisiológicos y calcular los intervalos de referencia. Se establecieron intervalos específicos por edad y sexo para el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), razón internacional normalizada (INR), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno. Los resultados mostraron que los intervalos de referencia para el TP fueron de 10.4 a 13.2 segundos, mientras que para el TTPa se estableció un rango de 26.6 a 38.2 segundos. Se concluyó que la minería de datos permite crear intervalos de

referencia específicos para la población, el marco analítico y los reactivos examinados, complementando los métodos convencionales y mejorando la toma de decisiones clínicas basadas en pruebas de coagulación.

Ahmed et al. (20) en India, en el 2019, llevaron a cabo un estudio en un hospital de 700 camas en Jammu, India (1314 msnm), con el objetivo de “establecer los rangos de referencia de los ensayos de coagulación para todos los experimentos futuros en la cohorte”. Se recolectaron muestras de sangre de seiscientos hombres sanos y se les realizó un análisis de coagulación en un hospital con capacidad para setecientas camas en Jammu. Simultáneamente, se preparó y estudió plasma fresco normal (FNPP) de 50 voluntarios. En esta muestra, los valores promedio de los parámetros de coagulación fueron los siguientes: Tiempo de Protrombina (TP) de 13,00 segundos, Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPA) de 34 segundos, Tiempo de Trombina (TT) de 17,3 segundos y fibrinógeno de 298 mg/dl (19 segundos). En el plasma fresco normal, los valores fueron 12,8 segundos para TP, 33,2 segundos para TTPA, 17 segundos para TT y 298 mg/dl para fibrinógeno (19 segundos). Los intervalos de referencia para la evaluación de la coagulación en nuestro estudio fueron establecidos como sigue: TP entre 10,7 y 15,3 segundos, TTPA entre 26,8 y 41,2 segundos, TT entre 12,8 y 21,7 segundos y fibrinógeno entre 223 y 372 mg/dl. Este estudio ha proporcionado un rango de referencia para el cribado de la coagulación en investigaciones longitudinales, en las que se repitieron estas pruebas en el mismo grupo de individuos cada seis meses durante un período de tres años. En conclusión, en el estudio, no se observó un impacto significativo de la edad en la cascada de coagulación. Los valores promedio generales fueron consistentes entre diferentes grupos de edad. Estos parámetros de coagulación

sirven como un estándar para estudios a gran escala en los que estas pruebas se realizan regularmente.

2.1.2. A nivel Nacional

Champigneulle et al. (9) en la Rinconada, Puno, Perú, durante el año 2024, llevaron a cabo un estudio importante con el objetivo de “evaluar los perfiles de coagulación de los andinos con y sin eritrocitosis excesiva (EE+ y EE-) para determinar si los habitantes de las tierras altas andinas” con “eritrocitosis excesiva presentan un perfil hipercoagulable en comparación con los habitantes de las tierras altas sin eritrocitosis y los habitantes de las tierras bajas”. La investigación incluyó a 45 hombres residentes en La Rinconada (5100-5300 msnm) y a 10 hombres de tierras bajas de Grenoble, Francia (210 msnm). Los participantes de las tierras altas se clasificaron en dos grupos: EE+ (n = 30) y EE- (n = 15), según un umbral de hemoglobina de 21 g/dL. Se realizaron pruebas de tromboelastometría rotacional (ROTEM) y se midieron los niveles de factores de coagulación en plasma. Los resultados mostraron que, en condiciones de hematocrito nativo, los individuos con EE+ presentaron perfiles hipocoagulables en comparación con los de EE- y los habitantes de tierras bajas, caracterizados por un tiempo de coagulación prolongado y una menor firmeza del coágulo (todos $P < 0,01$). Al normalizar el hematocrito al 40%, los tiempos de coagulación se ajustaron en la mayoría de los casos, aunque la firmeza máxima del coágulo solo se normalizó en los ensayos FIBTEM. Además, los niveles de factores de coagulación e inhibidores fueron generalmente normales en todos los grupos. En conclusión, los habitantes de las tierras altas con eritrocitosis excesiva no presentan un perfil hipercoagulable que pueda favorecer la trombosis, sugiriendo

que las plaquetas pueden influir en el perfil hipocoagulable nativo observado en estos individuos.

Tabla 1

Intervalos de referencia hematológicos según altitud y método de determinación

Autor/año	Msnm	Tipo de método (T) y/o (E)	TP (s)	TTPa (s)
Chen et al. (2023)	1000	Establecimiento (E)	10.0–12.5	24.3–34.3 (según grupo ABO)
Donkin y Fung (2023)	1,500	Establecimiento (E)	11.0–13.0 (verificado)	22.0–36.0 (verificado)*
Yao et al. (2023)	1,440–1,550	Establecimiento (E)	7.67–10.5	26.6–43.6
Appiah et al. (2023)	150	Establecimiento (E)	10.02–13.37	20.41–35.28
Hefti et al. (2010)	3,500–6,865	Establecimiento (E)	(83% a >100%)	38–43
Zhu et al. (2023)	700	Establecimiento (E)	8.4–10.2	26.8–42.3
Zierk et al. (2023)	1,280	Establecimiento (E)	10.4–13.2	26.6–38.2
Ahmed et al. (2019)	1,314	Establecimiento (E)	10.7–15.3	26.8–41.2
Champigneulle et al. (2024)	5,100–5,300	Establecimiento (E)	Prolongado relativo**	Prolongado relativo**

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Intervalos de referencia en coagulometría

Un intervalo de referencia es un componente estándar de informar un resultado de laboratorio y es importante para transformar un valor numérico en información clínicamente significativa. Tiene como objetivo informar la atención clínica. Son valores establecidos que permiten interpretar los resultados de pruebas de coagulación, como el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno (Fib). Estos intervalos son cruciales para evaluar la hemostasia y detectar posibles trastornos de coagulación. Sin embargo, es fundamental que estos valores se ajusten a la población específica en la que se aplican, ya que los intervalos proporcionados por los fabricantes suelen basarse en poblaciones de individuos clínicamente sanos que pueden no reflejar las características de la población local.

Los intervalos de referencia son rangos de valores esperados en una población sana para una prueba de laboratorio específica. Son esenciales para la interpretación de los resultados clínicos, permitiendo diferenciar entre valores normales y patológicos. Establecimiento de Intervalos de Referencia: Según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), los intervalos de referencia deben ser establecidos localmente, considerando la variabilidad biológica y técnica. El protocolo EP28-A3 es la guía estándar para este proceso (21).

2.2.2. Definiciones de los términos de CLSI y IFCC

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) proporcionó la siguiente definición de valor de referencia en 1979: “Un valor obtenido mediante la observación o medición de un tipo particular de cantidad en un individuo de referencia” (22).

El NCCLS, que significa “Serving the World’s Medical Science Community Through Voluntary Consensus”, publicó una guía en el año 2000 con el título “How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition”. Este documento comienza con la descripción de algunas terminologías diferentes, y es aquí donde descubrimos la definición de valor de referencia, que es en cierta manera igual a la que publicó la Federación Internacional de Centros de Convenciones (IFCC) en 1979. Sin embargo, esta vez está respaldada no solo por la Federación Internacional de Centros Oncológicos (IFCC), sino también por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras organizaciones (23).

En uno de sus trabajos más recientes, Grasbeck analiza cómo se utiliza la idea de valor de referencia en el proceso de interpretación de observaciones médicas mediante datos pertinentes. Es importante señalar que la definición de

valor de referencia que proporcionó la IFCC en 1979 se ha conservado en la versión más reciente del CLSI (5).

2.2.2.1. Población de referencia

La población de referencia suele estar formada por un número indeterminado de individuos y, por lo tanto, se considera una entidad hipotética. Sin embargo, la población de referencia puede estar formada por un solo individuo (por ejemplo, una persona puede actuar como referencia para sí misma o para otro individuo) (5).

2.2.2.2. Muestra de referencia

Según el análisis estadístico, son personas concretas que han sido elegidas de la población de referencia y que satisfacen una serie de requisitos estrictos para ser reconocidas como personas de referencia (5).

2.2.2.3. Individuos de referencia

Las personas que sirven como referencias son los miembros del grupo de muestra de referencia, que se utiliza para determinar los valores de la población de referencia. El cálculo de los límites de referencia se realiza mediante el uso de un análisis estadístico de la distribución de los datos que se recopilaron. Estos límites determinarán el IR (5).

2.2.2.4. Distribución de referencia

Cuando se trata de una prueba de laboratorio en particular, la distribución de referencia es la representación estadística de los resultados que se obtuvieron de las personas que sirvieron como referencia. Los percentiles 2,5 y 97,5 se suelen tener en cuenta a la hora de establecer los intervalos de referencia, que son posibles gracias a esta distribución (5).

2.2.2.5. Intervalos de referencia

El conjunto de resultados que se obtuvieron de una población de referencia se denomina intervalo de referencia. El intervalo que se genera como resultado de aplicar cálculos estadísticos a este conjunto para determinar los límites de percentil se denomina intervalo de referencia (24).

Además, el intervalo entre dos límites de referencia, que cubre ambos puntos intermedios. Se denomina rango de valores que se encuentran entre el límite de referencia inferior y el límite de referencia superior (por ejemplo, el intervalo de referencia para el calcio es de 2,27 a 2,57 mmol/l; en ciertos casos, solo un límite de referencia es significativo, normalmente el límite superior, “x”, y el intervalo de referencia que le corresponde es de 0 a x).

La definición de un intervalo de referencia según CLSI es la siguiente: “El intervalo entre dos límites de referencia, ambos incluidos”. Existen diversos estados fisiológicos y patológicos que pueden estar relacionados con los intervalos de referencia, incluidos los estados de salud (5).

Según Grasbeck (25), la salud es una condición ideal pero inalcanzable, y se define por la evidencia de enfermedad que es objetiva y los sentimientos que son subjetivos. Por el contrario, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. Cuando se trata de crear o certificar la transferencia de intervalos de referencia, las diversas definiciones de la idea de salud plantean grandes desafíos. Esto se debe a que la definición de intervalos de referencia es especialmente crucial para elegir personas de referencia (23).

Cuando se trata de crear o certificar la transferencia de intervalos de referencia, las diversas definiciones de la idea de salud plantean grandes desafíos. Esto se debe a que la definición de intervalos de referencia es particularmente crucial para elegir personas de referencia. Aunque ha pasado más de medio siglo desde que se planteó este problema por primera vez, sigue existiendo una brecha significativa entre la teoría y su aplicación en la realidad, a pesar de que ha habido muchos avances tecnológicos y avances en general.

Por otra parte, la publicación de la norma 15189:2007 de la Organización Internacional de Normalización (ISO), la aplicación de la Directiva Europea 98/79 y la creación del Comité Conjunto sobre Trazabilidad y Medicina de Laboratorio (JCTLM) son 3 nuevos acontecimientos que han reavivado el interés por el tema (26).

2.2.3. Consideraciones pre analíticas y analíticas de los intervalos de referencia

2.2.3.1. Pre analíticas

El término “consideraciones preanalíticas” se refiere tanto a factores biológicos como metodológicos. Los factores biológicos incluyen el momento de la toma de muestras en relación con los ritmos biológicos, si la persona está en ayunas o no y si es físicamente activa o no.

Los factores metodológicos incluyen las técnicas de recogida de muestras, el tipo de aditivos, si el individuo está utilizando o no un torniquete y equipo de muestreo, la manipulación de las muestras, el transporte, el tiempo y la velocidad de centrifugación, y las condiciones de almacenamiento. Dado que se reconoce que la fase preanalítica es la que contiene el mayor número de errores, es muy

necesario que las características preanalíticas se especifiquen y caractericen adecuadamente para garantizar la repetibilidad y la uniformidad (27).

1. Organización del estudio
2. Utilización del mismo protocolo en cada laboratorio (por ejemplo, selección y preparación de los voluntarios, extracción de sangre y muestra preparación).
3. Transporte de las muestras al laboratorio central.
4. Almacenamiento de las muestras restantes para estudio cruzado en cada laboratorio.

2.2.3.2. Analíticas

Los aspectos analíticos consisten en la variabilidad analítica de la técnica utilizada para la medición, el equipo y los instrumentos, los reactivos, los estándares de calibración y los procedimientos de cálculo. Cuando se utiliza un enfoque basado en la fiabilidad del sistema de medición de referencia, es posible hacer uso de una variedad de técnicas comerciales que proporcionan datos que pueden rastrearse hasta el sistema.

De esta manera, los laboratorios clínicos pueden obtener resultados similares a los producidos en el sistema. Al llevar a cabo una investigación por infrarrojos (IR), el equipo de medición de referencia y los materiales de referencia estándar son de suma importancia para garantizar la trazabilidad de los resultados de las pruebas cuando se realiza un análisis comparativo (28).

1. Utilizando un sistema de medición de referencia, referencia certificada materiales/sueros de valor asignado, estandarización de los ensayos.
2. Control de calidad de los ensayos
3. Análisis de todas las muestras
4. Análisis de las muestras cruzadas

2.2.4. Protocolos para establecer valores de referencia

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) es responsable de recomendar a nivel mundial los protocolos para determinar los intervalos de referencia, estos protocolos corresponden a dos metodologías principales que se utilizan en los laboratorios clínicos con el fin de obtener los intervalos de referencia.

2.2.4.1. Determinación por establecimiento

El establecimiento de intervalos de referencia debe seguir un protocolo estructurado compuesto por trece pasos definidos por el CLSI (EP28-A3c). Estos pasos permiten obtener valores confiables y clínicamente útiles. En primer lugar, se identifican las posibles interferencias analíticas y fuentes de variabilidad biológica del analito a estudiar. Luego, se definen criterios de inclusión y exclusión, junto con un cuestionario que permita identificarlos. Posteriormente, se obtiene el consentimiento informado y se realiza la clasificación de los sujetos evaluados. Se excluyen aquellos que no cumplan con los criterios establecidos, y se determina el tamaño muestral adecuado, siendo 120 el número óptimo recomendado para el análisis no paramétrico.

A continuación, se procede con la preparación, recolección y procesamiento de muestras, respetando condiciones preanalíticas estandarizadas. Luego, se realiza la medición bajo condiciones analíticas controladas, se inspeccionan los datos recolectados y se construyen histogramas para evaluar la distribución. Se identifican posibles valores atípicos, y finalmente, se selecciona el método estadístico adecuado para estimar los límites del intervalo de referencia. Todo el proceso debe ser debidamente documentado, asegurando la trazabilidad de cada etapa.

Este enfoque, basado en el modelo a priori, garantiza la validez de los intervalos de referencia al considerar aspectos biológicos, preanalíticos y analíticos. No obstante, el CLSI también reconoce que este procedimiento completo no siempre es factible en todos los laboratorios. Por ello, recomienda considerar alternativas como la transferencia o validación local de intervalos previamente establecidos, cuando no se cuente con una cohorte adecuada de sujetos de referencia (29).

2.2.4.2. Determinación por transferencia

El proceso de adaptación de un intervalo de referencia que se ha desarrollado en el pasado a un nuevo enfoque de medición o a una población diferente se denomina transferencia de un intervalo de referencia. Se pueden tomar muestras de personas de las que no se dispone de información sobre su estado de salud actual. No es imprescindible obtener muestras de personas de referencia, y las muestras pueden utilizarse simplemente de personas (30).

Cuando un laboratorio desea transferir valores de referencia que se obtuvieron en otro laboratorio o que fueron producidos por la industria de diagnóstico in vitro, se utiliza este procedimiento. El procedimiento implica un procedimiento de medición que arroja resultados compatibles con los resultados obtenidos por el procedimiento de medición utilizado por el laboratorio, pero que se han estimado a partir de una población diferente. En este caso concreto, para evaluar la transferencia, se investigará si todos los aspectos fundamentales de la investigación inicial son compatibles con la población actual (30). Entre estos aspectos, se evaluarán en particular los siguientes:

- Los criterios geográficos y demográficos de la población original sean similares a los de la población actual.

- Hay una descripción suficiente de las variables preanalíticas, y son comparables a las del proceso que se está utilizando ahora.
- El procedimiento estadístico que se utilizó para determinar el intervalo de referencia sea adecuado.

Si se determina que se han cumplido los requisitos descritos anteriormente y la población permanece sin cambios, entonces es posible asumir los valores de referencia directamente. Si existe la posibilidad de que la población sea diferente, o si se desconocen las circunstancias preanalíticas o el enfoque estadístico que se utilizó, se recomienda que el intervalo de referencia se revise utilizando la metodología que se proporciona en la sección titulada “revisión de un intervalo de referencia transferido” (30).

Asimismo, para que un intervalo de referencia transferido sea considerado válido, se deben evaluar dos aspectos fundamentales: la comparabilidad del sistema analítico y la comparabilidad de la población objeto de estudio.

Comparabilidad del sistema analítico: Se refiere a verificar si el método nuevo proporciona resultados que sean numéricamente compatibles con los obtenidos mediante el método original. Para ello, se recomienda realizar un estudio de comparación de métodos (por ejemplo, mediante regresión lineal), siguiendo protocolos establecidos como el EP09-A3 de CLSI. Si los métodos comparten imprecisión, especificidad y calibración similares, y si la correlación es fuerte y el sesgo mínimo, se puede asumir que los resultados son comparables. En estos casos, el intervalo de referencia podría transferirse sin necesidad de establecer uno nuevo, aunque se recomienda validar con una pequeña muestra de individuos de referencia ($n = 20$) (5).

Comparabilidad de la población objeto: La transferencia también requiere que la población de la cual se originaron los valores de referencia sea comparable a la población actual. Para ello, deben coincidir factores como edad, sexo, etnicidad, ubicación geográfica y variables preanalíticas (como el proceso de recolección y manipulación de muestras). Si estas condiciones son compatibles, la transferencia del intervalo puede aceptarse, de lo contrario se recomienda un proceso de validación más riguroso. Este puede incluir pruebas estadísticas con muestras pequeñas o mayores, para verificar que no existan diferencias significativas en los valores de referencia (5).

2.2.5. Noción del intervalo de confianza

Es necesario seleccionar a 20 personas de la población de referencia del laboratorio para garantizar que los valores de referencia transferidos sean suficientes. Los resultados obtenidos de esta selección se comparan luego con los valores de referencia que se establecieron en primer lugar. Tanto la selección de estas personas como la adquisición de los resultados de referencia se llevan a cabo de manera coherente con las políticas y procedimientos para la adquisición de valores de referencia (5). Los criterios de inclusión, exclusión y partición que se han establecido deben ser cumplidos por estas 20 personas de referencia para que sean consideradas representativas de la población de referencia del laboratorio a través del cual se transfieren los datos. Dentro del contexto de los criterios de partición, se eligen 20 personas para representar a cada grupo (30).

2.2.6. Validación de un intervalo de referencia

La validación de un intervalo de referencia es un proceso esencial que permite confirmar si un intervalo previamente establecido puede aplicarse

adecuadamente a una nueva población o entorno analítico. El documento EP28-A3c del CLSI propone tres enfoques principales para llevar a cabo esta validación:

Evaluación subjetiva: Consiste en revisar cuidadosamente los factores del estudio original de valores de referencia, incluyendo la demografía y localización geográfica de la población, las condiciones preanalíticas y analíticas, el rendimiento del método, y el procedimiento estadístico empleado. Si todos estos factores son compatibles con el laboratorio receptor y su población objetivo, puede aceptarse la transferencia sin necesidad de más pruebas, documentando esta evaluación.

Evaluación con número reducido de individuos de referencia ($n = 20$): Es uno de los métodos más utilizados. Consiste en comparar los resultados de 20 sujetos sanos de la población objetivo con los límites del intervalo de referencia original. Si no más de 2 de los 20 resultados (es decir, el 10%) quedan fuera del intervalo, se considera válido. En caso de que entre 3 y 4 resultados se ubiquen fuera del intervalo, se debe repetir la evaluación con otros 20 sujetos. Si persisten los valores fuera del rango aceptable, se recomienda establecer un nuevo IR.

Evaluación con un número mayor de individuos (menor de 120): Este método intermedio permite aumentar el poder estadístico para detectar diferencias entre la población donante y la población receptora. Se recomienda cuando los analitos son clínicamente críticos o cuando existen dudas sobre la comparabilidad de los métodos o poblaciones. Aun así, este enfoque sigue por debajo del estándar requerido para establecer un nuevo IR ($n = 120$), pero permite una verificación más robusta que el método de 20 individuos.

Cada uno de estos métodos debe seleccionarse en función de los recursos del laboratorio, la disponibilidad de sujetos de referencia y la criticidad del analito

que se desea validar. Lo fundamental es que el laboratorio justifique documentalmente la validez de los intervalos de referencia que utiliza, asegurando su pertinencia clínica y analítica en su contexto local (5).

2.2.7. Estadística para establecimiento de intervalos de referencia

De acuerdo con el documento CLSI EP28-A3c, aquí te presento un resumen detallado de los pasos estadísticos para el establecimiento y transferencia de intervalos de referencia, junto con una tabla comparativa que destaca las diferencias clave entre ambos procesos:

Fases/Etapas Estadísticas Detalladas según CLSI EP28-A3c:

A. Establecimiento de Intervalos de Referencia:

1.- Recolección de datos de referencia:

- Tamaño de muestra: Mínimo 120 individuos de referencia (idealmente más).
- Criterios de inclusión/exclusión: Definir y aplicar rigurosamente.

2.- Evaluación de outliers:

Identificación: Utilizar métodos como Dixon, Tukey (IQR), o Grubbs.

- Dixon:
- Tukey:

Eliminación: Justificada y documentada.

3.- Evaluación de partición:

Prueba de Harris y Boyd: Para determinar si se deben crear subgrupos (ej., por sexo).

Calcular estadístico Z: > 3 considerar la partición.

Alternativas: Pruebas no paramétricas (ej., U de Mann-Whitney) si no se cumple la normalidad.

4.- Cálculo de intervalos de referencia:

- Método no paramétrico: Calcular percentiles 2.5 y 97.5.
 - Utilizar funciones de distribución empírica acumulativa.
- Método robusto: Si la muestra es pequeña o no normal.
- Software estadístico: Utilizar funciones específicas en R, Python, etc.

5.- Estimación de intervalos de confianza (IC) para límites:

- Método bootstrap: Remuestreo repetido para estimar la distribución de los percentiles.
- Fórmulas analíticas: Aproximaciones para IC basados en la distribución normal.

B. Transferencia de Intervalos de Referencia:

1.- Evaluación de la comparabilidad analítica:

- Comparación de métodos: Realizar un estudio de comparación entre el método original y el nuevo.
 - ✓ Regresión lineal: Evaluar la pendiente, la intersección y el coeficiente de correlación.
 - ✓ Prueba t pareada: Comparar las diferencias entre los resultados de ambos métodos.
- Asegurar trazabilidad: Calibración con materiales de referencia comunes.

2.- Verificación de aplicabilidad en la población local:

- Muestreo: Seleccionar al menos 20 individuos de referencia de la nueva población.
- Comparación: Contar cuántos valores caen dentro del intervalo de referencia transferido.
 - ✓ Criterio de aceptación: Si ≤ 2 valores (10%) están fuera del intervalo, la transferencia se considera válida.

- Acción: Si > 2 valores están fuera, se debe considerar establecer un nuevo intervalo de referencia.

Tabla 2*Comparativa: Establecimiento vs. Transferencia de Intervalos de Referencia*

Característica	Establecimiento de IR	Transferencia de IR
Objetivo principal	Determinar nuevos intervalos de referencia específicos para una población y método.	Validar si un intervalo de referencia existente es aplicable a una nueva población o método.
Tamaño de muestra	Mínimo 120 individuos	Mínimo 20 individuos para verificación
Evaluación de outliers	Requerido (Dixon, Tukey, Grubbs)	No típicamente requerido (a menos que los datos de verificación lo sugieran)
Evaluación de partición	Requerido (Prueba de Harris y Boyd)	No típicamente requerido
Método de cálculo	No paramétrico (percentiles), robusto	No aplica (se utiliza el intervalo de referencia existente)
Estimación de IC	Recomendado (bootstrap)	No aplica
Comparabilidad analítica	No aplica	Requerido (regresión lineal, prueba t pareada)
Verificación en población local	No aplica	Requerido (contar cuántos valores caen dentro del intervalo transferido)
Criterio de aceptación	N/A	≤ 2 valores (10 %) fuera del intervalo para aceptar la transferencia
Estadísticos clave	Dixon, Tukey, Grubbs, Harris-Boyd, Percentiles, IC (bootstrap)	Regresión lineal, prueba t pareada, conteo de valores fuera del IR transferido
Acciones si no se cumple	Revisar criterios de inclusión/exclusión, aumentar tamaño de muestra, reevaluar método analítico, etc.	Establecer un nuevo intervalo de referencia, revisar comparabilidad analítica, revisar criterios de inclusión/exclusión, etc.

2.2.8. Coagulación Sanguínea

La coagulación sanguínea es un proceso fisiológico esencial que previene el sangrado excesivo cuando los vasos sanguíneos se lesionan. Este proceso involucra una serie de eventos en cascada que culminan en la formación de un coágulo, el cual sella la herida y permite la reparación del tejido. Los principales componentes de la coagulación incluyen las plaquetas, factores de coagulación y el sistema fibrinolítico (31).

2.2.8.1. Tiempo de protrombina (TP)

Es una de las pruebas que se solicitan para estudiar la coagulación de la sangre y determina el tiempo en segundos que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre. Los médicos lo solicitan para detectar y diagnosticar problemas de coagulación y para comprobar el funcionamiento de determinadas medicinas que se utilizan para evitar la formación de coágulos sanguíneos. Se realiza mediante un análisis de sangre venosa que no requiere ninguna preparación especial, aunque si se está en tratamiento con anticoagulantes, la muestra debe obtenerse antes de la dosis diaria. La protrombina, también llamada factor II, es uno de los factores de la coagulación de la sangre. Se sintetiza en el hígado y para su formación se necesita vitamina K. El tiempo de protrombina estudia el funcionamiento de los factores de la coagulación que intervienen en la vía extrínseca (una de las dos vías por las que puede iniciarse la coagulación, relacionada con los tejidos) y en la vía común de la coagulación (VII, I, II, V y X). Si cualquiera de los factores anteriormente mencionados no funciona bien o está disminuido, el tiempo de protrombina se alarga (32).

2.2.8.2. Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (aPTT)

Es un análisis que mide cuánto tiempo tarda la sangre en coagularse, evaluando principalmente la vía de coagulación intrínseca y la vía común. Este análisis es clave para identificar problemas en los factores de coagulación y se usa a menudo para monitorear la terapia con heparina, un anticoagulante. También es conocido como perfil de los factores de coagulación de la vía intrínseca, tiempo de tromboplastina parcial, PTT, o análisis de coagulación de la sangre. Los resultados normales varían entre

laboratorios, pero un aPTT prolongado puede indicar un trastorno de coagulación. Mide la vía intrínseca y común. Es útil para detectar deficiencias de factores como VIII, IX, XI, y XII, así como para monitorizar la terapia con heparina (33).

2.2.9. Altitud y fisiología humana

Hipoxia y Coagulación: La exposición prolongada a niveles bajos de oxígeno puede alterar la producción de eritrocitos y plaquetas, así como la actividad de los factores de coagulación, lo que podría modificar los parámetros hematológicos y de coagulación (34). Vivir a grandes altitudes, como en La Rinconada a más de 5000 msnm, somete al cuerpo humano a condiciones extremas, incluyendo hipoxia crónica, que puede tener un impacto significativo en la fisiología, incluida la coagulación sanguínea.

2.2.10. Impacto de la altitud en los parámetros de coagulación

Diversos estudios han demostrado que la altitud afecta significativamente los parámetros hematológicos. En poblaciones que viven a más de 3000 msnm, se ha observado un aumento en la concentración de hemoglobina y hematocrito, además de alteraciones en la actividad de algunos factores de coagulación (35).

Estudios en Poblaciones Andinas: Investigación realizada en los Andes ha mostrado que las personas que viven a grandes altitudes presentan un aumento en la viscosidad sanguínea y alteraciones en la función plaquetaria (36). Sin embargo, hay pocos estudios específicos en altitudes superiores a 5000 msnm.

Estudios en otras altitudes extremas: En regiones como el Tíbet, investigaciones han indicado variaciones significativas en los tiempos de

coagulación, pero la extrapolación de estos resultados a otras poblaciones puede ser limitada debido a diferencias genéticas y ambientales (37).

2.2.11. Necesidad de intervalos de referencia locales

La variabilidad en los intervalos de referencia de los parámetros de coagulación en diferentes poblaciones y altitudes subraya la importancia de establecer referencias locales, la OMS y otras organizaciones internacionales han señalado la necesidad de adaptar los intervalos de referencia a las características demográficas y ambientales específicas de cada región (38).

Protocolo EP28-A3 del CLSI: Este protocolo proporciona directrices para la recolección de muestras, selección de la población de referencia y análisis estadístico para el establecimiento de intervalos de referencia. Se enfatiza la necesidad de incluir suficientes individuos de la población local para obtener datos representativos y precisos (39).

2.2.12. Estudios relacionados con la coagulometría en altitud

Aunque la mayoría de los estudios sobre coagulometría se han realizado en poblaciones a nivel del mar o a altitudes moderadas, se ha observado que la hipoxia puede inducir un estado procoagulante, lo que podría aumentar el riesgo de trombosis en altitudes extremas (40).

Investigaciones en La Rinconada: Pocos estudios han evaluado los parámetros de coagulación en poblaciones que viven a altitudes tan extremas como La Rinconada. Aquellos que existen, indican posibles diferencias en los tiempos de coagulación, lo que justifica la necesidad de este estudio para establecer intervalos de referencia específicos.

2.2.13. Adaptación aspecto fundamental de supervivencia saludable.

Adaptación como aspecto fundamental de supervivencia saludable:

La adaptación a la altitud es un proceso esencial para la supervivencia y el mantenimiento de la salud en ambientes hipobáricos. Esta adaptación implica una serie de cambios fisiológicos y moleculares que permiten al organismo funcionar eficientemente en condiciones de baja presión de oxígeno.

2.2.14. Modelo del grado de adaptación:

Criterios para medir la adaptación: Hao et al. (41) propusieron un modelo de evaluación de la aclimatación y adaptación a grandes altitudes, que incluye indicadores fisiológicos, hematológicos y bioquímicos. Este modelo permite una evaluación integral del grado de adaptación de los individuos a la hipoxia de gran altitud, proporcionando una herramienta útil para estudios en poblaciones de altura.

Una de las principales contribuciones del modelo es la incorporación del índice de adaptación mínimo, concebido como un marcador cuantitativo para evaluar la eficiencia fisiológica en contextos de hipoxia crónica. Este índice se calcula dividiendo la saturación de oxígeno periférica (SpO_2) entre el valor del hematocrito (HCT), es decir, SpO_2/HCT . El resultado obtenido permite valorar la capacidad del organismo para mantener una adecuada oxigenación tisular frente a las condiciones de hipoxia hipobárica propias de la gran altitud. Según el modelo, un valor igual o superior a 1.7228 se considera indicador de una adaptación satisfactoria, mientras que valores inferiores señalan una descompensación en la relación entre aporte y

transporte de oxígeno, lo que puede ser reflejo de una sobreproducción eritrocitaria o una disminución severa de la oxigenación arterial.

Estudios realizados en altitudes que oscilan entre los 4100 y 5300 msnm evidencian una tendencia descendente en el índice de adaptación, como resultado de la reducción progresiva de la presión parcial de oxígeno ambiental. Asimismo, se han reportado valores aproximados de 1.74 a los 4100 msnm y de hasta 1.34 a los 5300 msnm. Este patrón fisiológico revela que, aunque el organismo aumenta el hematocrito para compensar la menor disponibilidad de oxígeno, la saturación de oxígeno continúa descendiendo, lo que limita la eficiencia del transporte oxígeno-glóbulo rojo. En consecuencia, el índice SpO_2/HCT representa una herramienta sencilla, accesible y con alto valor predictivo para detectar estados de adaptación insuficiente, siendo especialmente útil en investigaciones de salud pública, medicina de altura y en el establecimiento de intervalos de referencia fisiológicos en zonas sobre los 5000 msnm.

2.3. Marco conceptual

Coagulometría: Técnica utilizada para medir los parámetros del proceso de coagulación de la sangre, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Permite evaluar el funcionamiento de los factores de coagulación y detectar trastornos hemorrágicos o trombóticos (42).

Tiempo de protrombina (TP): Es una prueba que mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse mediante la vía extrínseca. Se utiliza principalmente para evaluar la función del sistema de coagulación y el estado del hígado, así como para monitorizar tratamientos anticoagulantes (32).

Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT): Prueba que mide la eficacia de la vía intrínseca del sistema de coagulación. El aPTT evalúa factores de coagulación específicos y es clave para identificar trastornos hemorrágicos, especialmente en la hemostasia secundaria (33).

Hipoxia inducida por la altitud: Estado fisiológico que ocurre cuando el cuerpo se expone a bajos niveles de oxígeno debido a la altitud. Este fenómeno puede afectar los tiempos de coagulación y la función plaquetaria, lo que incrementa el riesgo de trombosis (36).

Intervalos de referencia: Rangos establecidos para los resultados de pruebas diagnósticas que permiten comparar los valores obtenidos de los pacientes con una población estándar. Estos intervalos varían según factores como la altitud, la edad y el estado de salud del individuo (43).

Asentamiento La Rinconada: Localidad situada a más de 5000 metros sobre el nivel del mar en Puno, Perú. Es el lugar de estudio del proyecto, donde las condiciones extremas de altitud influyen en las características fisiológicas de la población (44).

Guía EP28-A3 del CLSI: Documento del Clinical and Laboratory Standards Institute que proporciona directrices para el establecimiento de intervalos de referencia en pruebas de laboratorio. Incluye métodos para la recolección, análisis y validación de muestras para asegurar la precisión de los resultados (45).

2.3.1. La Rinconada

La Rinconada es una localidad peruana ubicada en el distrito de Ananea, provincia de San Antonio de Putina, región Puno. Se sitúa a más de 5100 metros sobre el nivel del mar, lo que la convierte en el centro poblado permanente más alto del mundo. Su población supera los 60 mil habitantes, dedicándose principalmente a la minería artesanal

Fuente: Google Maps.

2.4. Formulación de hipótesis

2.4.1. Hipótesis general

Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por métodos de establecimiento y la media por transferencia en parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada.

2.4.2. Hipótesis específicas

- Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por establecimiento y la media por transferencia en Tiempo de Protromina en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.
- Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por establecimiento y la media por transferencia de Tiempo de Tromboplastina parcial en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.

3. METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El método principal de este estudio será el método inductivo-deductivo. En el contexto del paradigma lógico inductivo-deductivo, las dos técnicas que se oponen directamente entre sí son el razonamiento inductivo y el razonamiento deductivo. La inducción es una forma de pensar que parte de ejemplos concretos para llegar a una comprensión más general que abarca las similitudes que comparten diversas experiencias individuales. Esto permite pasar de una categoría de información a otra. Lo hace identificando las cualidades que comparte un grupo concreto basándose en la ocurrencia de hechos reales en el mundo real. Esto facilita la emisión de juicios sobre las características que lo diferencian de otros

grupos (46). Con el fin de definir los rangos de referencia para los parámetros de coagulación en la población adulta de La Rinconada, se especifica que los datos se recopilarán durante un período de tiempo determinado (de junio a septiembre de 2026) con el fin de obtener información relevante. Con este método, es posible identificar y registrar las características existentes de los parámetros de coagulación en la población que se está estudiando sin tener que realizar ningún ajuste en los componentes.

3.2. Enfoque de la investigación

El enfoque de la investigación será cuantitativo, ya que se basa en la recolección y análisis de datos numéricos para establecer los intervalos de referencia en parámetros de coagulación. Este enfoque permitirá medir con precisión los valores de tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, y analizar estadísticamente la variabilidad en estos parámetros en función de la altitud (47).

3.3. Tipo de investigación

El estudio será de tipo básica, la investigación básica o sustantiva se denomina pura debido a su enfoque intrínseco en un propósito crematístico, impulsado por la curiosidad y el profundo placer de adquirir nueva información, a veces descrita como la búsqueda de la sabiduría por sí misma. Se considera básica porque sustenta la investigación práctica o técnica; y es fundamental porque es crucial para el avance de la ciencia (48). El objetivo será determinar los intervalos de referencia adecuados para la población adulta que reside a altitudes superiores a 5000 metros sobre el nivel del mar en La Rinconada, sin ninguna intervención o modificación de factores.

3.4. Diseño de la investigación

3.4.1.- Según el número de mediciones:

El diseño será transversal, esta se caracteriza por la adquisición de todas las medidas en un momento concreto, lo que evita la necesidad de períodos de seguimiento posteriores.

Este enfoque implica realizar investigaciones durante una fase concreta del desarrollo de la enfermedad o del evento de interés (EI) (49). Esta estrategia es adecuada para delinear las características hematológicas dentro de la población de investigación y determinar los intervalos de referencia.

3.4.2.- Según la intervención del investigador:

Además, será observacional, el objetivo de los estudios observacionales es delinear un fenómeno presente dentro de un grupo de investigación y determinar su distribución en esa comunidad. El investigador no interviene en esta forma de estudio; más bien, se limita a monitorear el fenómeno y reportarlo tal como se ve en la población bajo examen (50).

3.4.3.- Según el control de mediciones:

Del mismo modo, será de enfoque prospectivo, sobre todo porque estas investigaciones comienzan antes de los hechos investigados, y los datos se recopilan a medida que estos ocurren (51).

3.4.4.- Según el número de variable,

Dependiendo del número de variables. El análisis multivariante, en su esencia fundamental, comprende un conjunto de metodologías destinadas a explorar simultáneamente varias variables, con el objetivo de lograr una comprensión más profunda de los fenómenos (52).

3.5. Nivel de investigación

El estudio será descriptiva-comparativo con las variables “establecimiento” y “transferencia”. Esto implica la agregación de datos de varias muestras para analizar el comportamiento de una variable mientras se controla estadísticamente otras variables que se presume que influyen en la variable dependiente bajo investigación (51).

3.6. Población y muestra

Población:

La población de estudio estará conformada por personas mayores de 18 años a más que residan a más de 5000 msnm del centro poblado La Rinconada en Puno. La CLSI según el documento para establecer intervalos de referencia recomienda considerar una población de referencia en las mismas condiciones de la muestra de referencia. Esta cifra ha sido adoptada en base a estudios previos que sugieren un tamaño muestral adecuado para establecer intervalos de referencia en poblaciones específicas. Del mismo modo, la población de referencia a menudo comprende un número indeterminado de personas y, por lo tanto, se considera una construcción hipotética. La población de referencia puede incluir a una solo persona, ya que una persona puede servir de referencia para sí misma o para otro individuo (5).

Muestra:

La muestra de referencia es un componente esencial en la determinación de intervalos de referencia (IR), ya sea mediante su establecimiento o transferencia.

Establecimiento de intervalos de referencia: Para establecer un IR, se requiere una muestra representativa de individuos de referencia, seleccionados cuidadosamente de la población objetivo. Según las recomendaciones del CLSI EP28-A3c, se deben incluir al menos 120 individuos por grupo homogéneo (por ejemplo, por sexo o edad) para aplicar métodos estadísticos no paramétricos. La selección debe basarse en criterios de inclusión y exclusión bien definidos, asegurando que los participantes estén libres de condiciones que puedan afectar los analitos de interés. Además, es fundamental controlar las variables preanalíticas y analíticas para garantizar la validez de los resultados (5).

Transferencia de intervalos de referencia: Cuando se opta por transferir un IR existente a una nueva población o método analítico, se debe validar su

aplicabilidad. Esto implica seleccionar una muestra de al menos 20 individuos de referencia de la población receptora. Si no más de dos resultados (10%) caen fuera del IR original, se puede considerar válido para su uso. En caso contrario, se deben tomar medidas adicionales, como aumentar el tamaño de la muestra o establecer un nuevo IR específico para la población.

En el contexto de esta investigación, la muestra estará compuesta por individuos sanos que residen en La Rinconada, Puno, a más de 5,000 msnm. Esta población presenta características fisiológicas particulares debido a la altitud extrema, lo que justifica la necesidad de establecer o validar intervalos de referencia específicos para esta comunidad.

Criterios de Inclusión

- Personas que desearían participar de la investigación con un consentimiento informado firmado.
- Personas que se sienten saludables y pasan una consulta clínica.
- Personas mayores de 18 años hasta los 60 años
- Habitantes que residen en la zona La Rinconada por más de 5 años en la región.
- Personas que cumplan con el índice de adaptación mínimo ($SpO_2/HCT \geq 1.7228$)

Criterios de Exclusión

- Personas que no desearon participar de la investigación
- Personas que no firmaron de manera voluntaria el consentimiento informado
- Niños y adolescentes menores de edad
- Personas que residen menos de 5 años
- Personas que se ha realizado evaluación clínica o por lo menos una evaluación tipo banco sangre.

- Personas con antecedentes de enfermedades familiares, trastornos cardiovasculares (presión arterial) y coagulopatias (enfermedad de von villbrand, etc).
- Personas con extracción dental, sangrado, petequias, etc
- Personas con intervención quirúrgica (menos de 6 meses)
- Personas mujeres con ciclo menstrual.
- Personas de cualquier sexo que presenten enfermedad crónica.
- Personas que consumen algún medicamento (anticonceptivos, anticoagulantes, medicamento enfermedad crónica).
- Personas que no consuman algún estupefaciente o droga por trabajo rutinario labora.
- Fumadores
- Personas con enfermedades autoinmunes
- Personas que hayan ingerido alcohol 48 horas antes de la toma de muestra
- Personas con gripe o diarrea durante o una semana de la toma de la muestra.
- Personas que NO cumplen con el índice de adaptación mínimo ($SpO_2/HCT \geq 1.7228$)

3.7. Variables y operacionalización de variables

Tabla 3

Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Parámetros de coagulación	Rango de valores establecidos en una población para parámetros de coagulación (TP y aPTT) que permiten interpretar si los resultados son normales o anormales.	Valores obtenidos de la medición de los tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada en la población de La Rinconada a > 5000 msnm.	Dimensión 1 Tiempo de protrombina Dimensión 2 Tiempo parcial de tromboplastina activada	Valores de referencia del tiempo de protrombina (segundos). Valores de referencia del tiempo parcial de tromboplastina activada (segundos).	Escala de razón Escala de razón	Prolongado, Normal, Acortado
Establecimiento de los I.R	Proceso mediante el cual se determinan los intervalos de referencia para un analito específico en una población definida, siguiendo protocolos estadísticos y clínicos estandarizados.	En este estudio, se establecerán intervalos de referencia para los parámetros de coagulación en la población adulta de La Rinconada (>5000 msnm), seleccionando al menos 120 individuos de referencia según las directrices del CLSI EP28-A3c. Se aplicarán métodos estadísticos no paramétricos para determinar los límites inferior y superior del intervalo.	Dimensión 1: Selección de individuos de referencia Dimensión 2: Análisis estadístico de los datos	Número de individuos seleccionados Distribución de los valores obtenidos Límites del intervalo de referencia	Escala numérica Escala de razón	≥120 individuos: válido Distribución normal: adecuado Límites definidos: intervalo establecido

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Transferencia	La transferencia de intervalos de referencia es un método recomendado por el CLSI para adaptar los valores de referencia de un laboratorio acreditado a una nueva población. Implica la validación estadística y clínica de los intervalos preexistentes mediante una muestra representativa, con el objetivo de verificar su aplicabilidad en diferentes condiciones poblacionales y geográficas.	En este estudio, la transferencia de intervalos de referencia se evaluará mediante la comparación de los valores de referencia preexistentes con los obtenidos en la población adulta de La Rinconada (más de 5000 msnm). Se aplicará un procedimiento de validación con una muestra mínima de 20 individuos, siguiendo la guía CLSI EP28-A3C, y se analizará la proporción de valores que se ajustan al intervalo original.	Muestra de validación Proporción de ajuste Discrepancias Significancia estadística	Número de individuos evaluados % de individuos dentro del intervalo Casos fuera del intervalo original Diferencias entre valores transferidos y obtenidos	Numérica Porcentual Frecuencia absoluta p - valor	≥20 válido / < 20 no válido ≥ 90% válido / < 90% no válido Bajo (≤10%), Medio (11-20%), Alto (> 20%) p<0.05 significativo / p ≥ 0.05 no significativo
Sexo	Característica biológica que clasifica a los individuos como masculino o femenino, relacionada con diferencias fisiológicas en procesos como la coagulación sanguínea.	Variable categórica usada para diferenciar resultados de TP y aPTT entre hombres y mujeres en la población evaluada.	Masculino / Femenino	Sexo declarado del participante	Escala nominal dicotómica	Hombre / Mujer

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Edad	Variable continua que representa los años transcurridos desde el nacimiento y que puede influir en parámetros hematológicos y hemostáticos.	Edad cronológica de cada participante, utilizada para describir y segmentar los resultados de TP y aPTT por grupos etarios.	Edad en años	Número exacto de años cumplidos	Escala numérica continua	≥18 años (adultos)

3.8. Técnica e instrumento de recolección de datos

3.8.1. Técnica

La técnica a emplear será observacional estructurada, al realizar la investigación, es esencial considerar tanto los elementos preanalíticos como los analíticos. Las consideraciones preanalíticas abarcan factores biológicos, como el momento de la recogida de muestras en relación con los ritmos biológicos, el estado de ayuno y la actividad física, así como factores metodológicos, como las técnicas de recogida de muestras, el tipo de aditivos empleados, el uso de un torniquete y de equipo de muestreo, la manipulación de las muestras, el transporte, la duración y la velocidad de centrifugación y las condiciones de almacenamiento de las muestras. Dado que la fase preanalítica es reconocida como la etapa con mayor incidencia de errores, es esencial definir y describir con precisión los atributos preanalíticos para garantizar la repetibilidad y la consistencia (5).

3.8.2. Descripción del instrumento

El instrumento que se empleará en la investigación será una ficha de trabajo, una ficha suele tener una serie de preguntas o categorías, que incluyen datos demográficos, acciones observadas, contexto, fecha y hora, y otras características pertinentes. Los datos se recopilan y documentan metódicamente en la hoja de observación, lo que permite a los investigadores examinarlos y compararlos posteriormente (53).

El Analizador de Coagulación (Coagulómetro) es un dispositivo diseñado para medir los parámetros de coagulación, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Este instrumento proporciona resultados numéricos precisos, los cuales serán utilizados para establecer los intervalos de referencia (54).

3.8.3. Validación

Para garantizar la validez del instrumento y los resultados, se utilizará.....

La validación se realizará por juicio de expertos, es una opinión fundamentada de aquellos que tienen conocimientos en la materia y que son reconocidos por otros como expertos certificados capaces de proporcionar información, pruebas, juicios y evaluaciones es lo que a menudo se denomina juicio de expertos (55).

3.8.4. Confiabilidad

La confiabilidad del instrumento y del proceso de recolección de datos se garantizará mediante, las características de un estudio de investigación que se consideran de alto nivel de fiabilidad incluyen ser estable, seguro, constante, el mismo en varios momentos y predecible para el futuro. La fiabilidad también tiene dos caras, una interna y otra externa: hay fiabilidad interna cuando múltiples observadores, al estudiar la misma realidad, coinciden en sus conclusiones; hay fiabilidad externa cuando investigadores independientes, al estudiar una realidad en diferentes momentos o en diferentes situaciones, llegan a los mismos resultados (56).

Control de calidad del laboratorio: El laboratorio donde se realizarán las pruebas estará acreditado y seguirá estándares rigurosos de control de calidad.

Capacitación del personal: El personal encargado de la recolección y análisis de las muestras recibirá capacitación adecuada para asegurar la correcta utilización del analizador de coagulación y la correcta toma de muestras.

3.9. Plan de procesamiento y análisis de datos

3.9.1. Plan de procesamiento de datos

- Autorización previa: Antes de la recolección de datos, se proporcionará a cada participante información detallada sobre el estudio, incluyendo sus objetivos, procedimientos, posibles riesgos y beneficios, y medidas de confidencialidad. Esta información se presentará en un lenguaje claro y comprensible, asegurando que el participante pueda tomar una decisión informada sobre su participación. Solo después de obtener su consentimiento voluntario y documentado se procederá con la recolección de datos y muestras.
- Coordinación con la comunidad: Se coordinará la fecha y el horario más adecuados para aplicar el instrumento, comunicando esta información tanto a las autoridades como a los pobladores participantes.
- Consentimiento informado: A cada participante se le proporcionará y explicará un consentimiento informado, el cual deberán firmar antes de la recolección de muestras y datos.
- Recolección de datos: Se aplicará el instrumento a cada participante, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, y se procederá con la toma de muestras de sangre.
- Codificación de los datos: Los resultados obtenidos de cada habitante se codificarán y se ingresarán inicialmente en el programa Microsoft Excel.
- Transferencia de datos al software estadístico: os datos organizados en Microsoft Excel versión 2021 serán exportados al software IBM SPSS Statistics versión 29 en español para el análisis más detallado.

3.9.2. Análisis de datos

- Análisis descriptivo sociodemográfico: Se realizará un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de los participantes mediante tablas de frecuencias y porcentajes. Además, se calcularán medidas de tendencia central y dispersión para los parámetros de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada), utilizando Microsoft Excel versión 2025 para la gestión inicial de los datos y IBM SPSS Statistics versión 29 en español para el análisis estadístico detallado.
- Para la determinación de intervalos de referencia se tiene dos opciones:
Determinación por el proceso de Establecimiento:
 - ✓ Selección de la muestra: Se seleccionarán al menos 120 individuos de referencia, aplicando criterios de inclusión y exclusión rigurosos.
 - ✓ Evaluación de valores atípicos: Se identificarán y excluirán valores atípicos utilizando métodos como Dixon, Tukey (IQR) o Grubbs.
 - ✓ Evaluación de particiones: Se aplicará la prueba de Harris y Boyd para determinar la necesidad de particionar la muestra por variables como sexo o edad.
 - ✓ Cálculo de intervalos de referencia: Se utilizará el método no paramétrico para calcular los percentiles 2.5 y 97.5, representando el 95% central de la población de referencia.

- ✓ Estimación de intervalos de confianza: Se aplicará el método bootstrap para estimar los intervalos de confianza alrededor de los límites inferior y superior del intervalo de referencia.

Determinación por el proceso de transferencia:

- ✓ Evaluación de la comparabilidad analítica: Se compararán los métodos analíticos utilizados en el estudio original y en el laboratorio receptor mediante regresión lineal y pruebas t pareadas, asegurando la trazabilidad mediante calibración con materiales de referencia comunes.
 - ✓ Verificación en la población local: Se seleccionarán al menos 20 individuos de referencia de la nueva población. Si no más de 2 de los 20 resultados ($\leq 10\%$) caen fuera del intervalo de referencia transferido, se considerará válido. Si 3 o más resultados están fuera, se deberá considerar establecer un nuevo intervalo de referencia.
- Análisis de la variabilidad: Se analizará la variabilidad de los parámetros de coagulación en función de la altitud y otras características demográficas mediante pruebas estadísticas adecuadas como la t de Student o el ANOVA, según corresponda, al igual que para comparar los dos métodos de la determinación de los intervalos de referencia.

3.10. Aspectos éticos

Este estudio fue enmarcado de modo estricto entre los siguientes principios éticos:

Principio de autonomía, los habitantes después de informarse acerca de la investigación firmarán el consentimiento informado, declarando acerca de las obligaciones en relación a preservar la información de manera confidencial (58).

Principio de beneficencia, entre las finalidades de esta investigación se considera el favorecimiento de determinar los intervalos de referencia en relación a la serie roja, tiene una metodología válida y concluirán de manera válida y cada recomendación derivada suele ser útil (58).

Principio de no maleficencia, el comité de ética de la universidad seguirá el principio de no maleficencia y la investigación no llevará a cabo ninguna acción que pueda dañar o empeorar la situación de los habitantes (59).

Principio de justicia, significa que no se aprovechará ni afectará la vulnerabilidad, todos los habitantes recibirán un trato igualitario, no serán discriminados por ningún agente interno o externo, serán jerarquizados de manera adecuada, por lo tanto, cada acción será realizada y se usando recursos eficientemente.

4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

Tabla 4

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2026																							
	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Identificación del problema	X	X	X	X																				
Búsqueda bibliográfica				X	X	X	X	X																
Situación problemática, marco teórico referencial y antecedentes					X	X	X	X	X															
Importancia y justificación de la investigación									X	X	X													
Objetivos de la investigación									X	X	X													
Enfoque y diseño de investigación									X															
Población, muestra y muestreo									X															
Técnicas e instrumentos de recolección de datos									X															
Aspectos bioéticos										X	X													
Métodos de análisis de información										X	X													
Elaboración de aspectos administrativos del estudio											X	X	X	X										
Elaboración de los anexos															X	X								
Aprobación del proyecto																	X	X	X	X				
Sustentación del proyecto de estudio																					X	X	X	X

4.2. Recursos a utilizarse para el desarrollo del estudio

Tabla 5
Presupuesto del estudio

Descripción	Cantidad	Unidad	Costo unitario (S/.)	Costo total (S/.)
Recursos Humanos				
Asesor metodológico	12	Hora	200	2400
Asesor estadístico	14	Hora	100	1400
Digitador de datos	25	Hora	20	500
Técnico de laboratorio clínico	10	Hora	40	400
Coordinador logístico local	5	Día	50	250
Supervisor de campo	5	Día	80	400
Traductor quechua-español	4	Día	60	240
Auxiliar técnico de soporte	10	Hora	30	300
Profesional en bioseguridad	6	Hora	50	300
Redactor técnico de informe	8	Hora	35	280
Materiales y Equipos (Bienes)				
Laptop para análisis	1	Unidad	6000	6000
Tubos con anticoagulante EDTA	240	Unidad	0.8	192
Jeringas estériles	240	Unidad	0.5	120
Guantes de látex	120	Par	0.7	84
Mascarillas KN95	30	Unidad	2.5	75
Termoportadores	4	Unidad	90	360
Termómetro digital clínico	2	Unidad	65	130
Porta tubos biológicos	2	Unidad	40	80
Pulsioxímetro de dedo	2	Unidad	50	100
Balanzas digitales portátiles	2	Unidad	75	150
Servicios				
Acceso a internet	220	Hora	1	220
Membresías científicas	5	Mes	200	1000
Pruebas de hemograma	204	Prueba	24	4896
Cursos de capacitación	10	Anualidad	500	5000
Llamadas telefónicas	35	Minuto	0.5	17.5
Transporte urbano local	25	Viaje	1.2	30
Servicio de taxi/logística	25	Viaje	4	100
Alquiler de espacio clínico	5	Día	60	300
Servicio de refrigeración portátil	5	Día	30	150
Software de análisis estadístico adicional	1	Licencia	200	200
Materiales Operativos y Logísticos				
Hojas bond A4 (75 g/m ²)	10	Millar	25	250
Kit de útiles de oficina	4	Kit	15	60
TOTAL				25967

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Data Bridge Market Research. Tamaño, alcance y oportunidades de crecimiento del mercado de pruebas de coagulación para 2030 [Internet]. 2024 [citado 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-coagulation-testing-market>
2. Bang H, Lee J, Kim H, Shin S, Nam M, Kim I, et al. Coagulation Testing in Real-World Setting: Insights From a Comprehensive Survey. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1 de enero de 2024;30:1-9.
3. Jimenez C, Juárez B. Verificación de intervalos de referencia en las pruebas de rutina en el laboratorio de hemostasia y establecimiento de media poblacional [Internet]. 2023 [citado 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://licon.com.mx/verificacion-de-intervalos-de-referencia-en-las-pruebas-de-rutina-en-el-laboratorio-de-hemostasia-y-establecimiento-de-media-poblacional/>
4. Srivastava S, Srivastava S. Travelling to High Altitudes Could be Thrombogenic! *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*. 17 de diciembre de 2015;1(1):023-7.
5. CLSI. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory, Approved guideline---3rd edition. EP28-A3c. Wayne: NCCLS. 2010;
6. Díaz P, Juárez B, Lule B. Determinación de intervalos de referencia para las pruebas básicas de coagulación en población mexicana. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2014;61(2):1-33.
7. López N. Pruebas de coagulación. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(4):241-5.
8. Montejo E. NationalGeographic. 2024 [citado 3 de septiembre de 2024]. Entre la miseria y el oro: Así es La Rinconada, el asentamiento humano más alto del

- mundo. Disponible en: <https://www.ngenespanol.com/el-mundo/la-rinconada-el- asentamiento-humano-mas-alto-del-mundo/>
9. Champigneulle B, Caton F, Seyve L, Stauffer É, Pichon A, Brugniaux J V., et al. Are coagulation profiles in Andean highlanders with excessive erythrocytosis favouring hypercoagulability? *Exp Physiol*. 1 de junio de 2024;109(6):899-914.
 10. Sánchez M, Rosas C, Romero J, Juárez C. Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizo-mexicana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):37-8.
 11. Castellone D. Establishing reference intervals in the coagulation laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 26 de mayo de 2017;39(S1):121-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12661>
 12. Chen Z, Dai X, Cao J, Tan X, Chen S, Yu M. Reference intervals for coagulation tests in adults with different ABO blood types. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 4 de marzo de 2022;36(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24269>
 13. Donkin R, Fung Y. Investigating Age Appropriate Coagulation Reference Intervals to Support Patient Blood Management in the Elderly: A Verification Study. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. julio de 2020;50(4):545-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32826254/>
 14. Yong Y, Zhenghua D, Houzhen F, Yunqin G, Qian L, Jun W. Establishing reference intervals of four routine coagulation indicators in healthy Chinese adults. *Journal of Diagnostics Concepts & Practice*. 2023;
 15. Zheng Y, Fan M, Jin A, Wang C, Zhang D. Intervalos de referencia de TP, INR y TTPA en menores de Ningbo. *Departamento de Medicina de Laboratorio*. 2024;

16. Appiah S, Nkansah C, Mensah K, Osei F, Serwaa D, Bani S, et al. Age- and Sex-Related Reference Intervals of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time. *SciMed J [Internet]*. 1 de septiembre de 2023;5(3):92-101. Disponible en: <https://www.scimedjournal.org/index.php/SMJ/article/view/459>
17. Hefti J, Risch L, Hefti U, Scharrer I, Risch G, Merz T, et al. Changes of coagulation parameters during high altitude expedition. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(7-8):111-7.
18. Zhu C, Sun L, Li H, Dong Z, Yu S, Zhao X, et al. Assessment and establishment of a reference interval for Roche Cobas t 711 coagulation analyzer for a hospital in China. *Pract Lab Med [Internet]*. marzo de 2022;29:e00268. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352551722000075>
19. Zierk J, Ganslandt T, Rauh M, Metzler M, Strasser E. Data mining of reference intervals for coagulation screening tests in adult patients. *Clinica Chimica Acta [Internet]*. diciembre de 2019;499:108-14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898119320352>
20. Ahmed R, Ganguli P, Singh N, Singh S, Gupta U, Jaiswal Y, et al. Establishing reference ranges and normal values for coagulation screening in healthy Indian male volunteers enrolled for a longitudinal study. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 2019;3(1):22.
21. Martínez L, Marques F, Ozarda Y, Blanco A, Brouwer N, Canalias F, et al. Big data e intervalos de referencia: motivación, prácticas actuales, prerequisites de armonización y estandarización y futuras perspectivas en el cálculo de intervalos de referencia mediante métodos indirectos. *Advances in Laboratory Medicine*. 1 de marzo de 2021;2(1):17.

22. Gräsbeck R, Siest G, Wilding P, Williams GZ, Whitehead T. Provisional recommendation on the theory of reference values (1978). Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem*. agosto de 1979;25(8):1506-8.
23. OMS. Documentos básicos, 48a ed. 2014; Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/202593>
24. Sunderman F. Current Concepts of «Normal Values,» «Reference Values,» and «Discrimination Values» in Clinical Chemistry. *Clin Chem* [Internet]. 1 de diciembre de 1975;21(13):1873-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/clinchem/article/21/13/1873/5669133>
25. Gräsbeck R. Health as seen from the laboratory. *Reference Values in Laboratory Medicine The current state of the art* Gräsbeck R, Alstrom, eds Chichester, Wiley. 1981;279-88.
26. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* [Internet]. 1 de enero de 2009;46(1):8-17. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/acb.2008.008170>
27. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2016;5-16. Disponible en: <http://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001>
28. Jones G, Barker A. Reference intervals. *Clin Biochem Rev*. agosto de 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):S93-7.
29. Katayev A, Balciza C, Secombe DW. Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1 de febrero de 2010;133(2):180-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPN5BMTSF1CDYP>

30. González de la Presa B, Canalias Reverter F, Esteve Poblador S, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez RM, et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Revista del Laboratorio Clínico* [Internet]. abril de 2017;10(2):91-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888400817300053>
31. Elsevier C. El proceso de coagulación sanguínea [Internet]. 2019 [citado 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/coagulacion-sanguinea-proceso-y-factores-mas-importantes>
32. Mayo Clinic. Prensa de Mayo Clinic. 2018 [citado 3 de septiembre de 2024]. p. 1 Prueba de tiempo de protrombina. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/prothrombin-time/about/pac-20384661>
33. Stanfordchildrens. Tiempo de coagulación de la tromboplastina parcial activada [Internet]. 2024 [citado 3 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=activated-partial-thromboplastin-clotting-time-167-apttES>
34. Bustos J, Sinergia R. Hipoxia y cianosis respuesta a la hipoxia. *Revista Medica Sinergia*. 2016;1(9):4.
35. Acosta M, Pérez J, Melgarejo V, Losada E. Cambios hematológicos en atletas que entrenan en alta altitud y residen en altitud moderada. *Salud, Historia y Sanidad on-Line*. 2017;12(2):17-27.
36. Santos L, Gómez R, Murillo C, Hoyos R, Poyares C., Orozco M. Exposición crónica a la altura. Características clínicas y diagnóstico. *Arch Cardiol Mex*. 1 de octubre de 2021;91(4):500-7.

37. Yuan Z, Zou Y, Liu X, Wang L, Chen C. Longitudinal study on blood and biochemical indexes of Tibetan and Han in high altitude area. *Front Public Health*. 2023;11:1-11.
38. Ballez R. Intervalos de referencia en pruebas de coagulación en donantes sanos del INEN – Lima 2016. Universidad Nacional Federico Villarreal. Universidad Nacional Federico Villarreal; 2018.
39. González de la P, Canalias R, Esteve P, Gella T, Izquierdo I, Álvarez S, López M, et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 1 de abril de 2017;10(2):91-4.
40. Avellanas C. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la comprensión y manejo de las enfermedades críticas? *Med Intensiva*. 1 de agosto de 2018;42(6):380-90.
41. Hao L, Xiaotong L, Wu Y, Wang L, Su R, Ma H. Construcción de un modelo de evaluación para la aclimatación y adaptación a la meseta Modelo de evaluación de la aclimatación y adaptación a gran altitud. 2024; Disponible en: <https://www.sinomed.ac.cn/article.do?ui=2024446215>
42. López S. Pruebas de coagulación. *Acta Pediatr*. 2016;37(4):241-5.
43. Ambar Lab. Intervalos de referencia en un laboratorio clínico [Internet]. 2022 [citado 5 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://ambar-lab.com/intervalos-de-referencia-en-un-laboratorio-clinico/>
44. Utopia Urbana. La Rinconada: La Ciudad Más Alta del Mundo en Perú [Internet]. 2024 [citado 5 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://utopiaurbana.city/2024/07/27/la-rinconada-la-ciudad-mas-alta-del-mundo-en-peru/>

45. Horowitz G. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010;28(October):12.
46. Rodríguez A, Pérez A. Métodos científicos de indagación y de construcción del conocimiento. Revista Escuela de Administración de Negocios [Internet]. 26 de julio de 2017;(82):175-95. Disponible en: <https://journal.universidadean.edu.co/index.php/Revista/article/view/1647>
47. García G, López A, Jiménez P, Ramírez T, Lino P, Reding B. Metodología de la investigación, bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud. 2.^a ed. México; 2014. 1-780 p.
48. Esteban N. Tipos de investigación. 2018;
49. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. enero de 2019;30(1):36-49. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864019300057>
50. Veiga de Cabo J, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. Med Segur Trab (Madr) [Internet]. 2008;54(210):81-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011
51. Sampieri R, Fernández C, Baptista L. Definiciones de los enfoques cuantitativo y cualitativo, sus similitudes y diferencias. RH Sampieri, Metodología de la Investigación [Internet]. 2014;22. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/58257558/Definiciones_de_los_enfoques_cuantitativo_y_cualitativo_sus_similitudes_y_diferencias.pdf?1548409632=&res

- ponse-content-
disposition=inline%3B+filename%3DDefiniciones_de_los_enfoques_cuantitativ.
pdf&Expires=173
52. Closas A, Arriola E, Kuc C, Amarilla M, Jovanovich E. Análisis multivariante, conceptos y aplicaciones en Psicología Educativa y Psicometría. Enfoques [Internet]. 2013;25(1):65-92. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1669-27212013000100005&script=sci_arttext&tlng=pt
 53. Medina M, Rojas R, Bustamante W, Loaiza R, Martel C, Castillo R. Metodología de la investigación: Técnicas e instrumentos de investigación [Internet]. Instituto Universitario de Innovación Ciencia y Tecnología Inudi Perú; 2023. Disponible en: <https://editorial.inudi.edu.pe/index.php/editorialinudi/catalog/book/90>
 54. Comité de expertos y revisores de Lab Tests Online. SEQC logo. 2021 [citado 6 de septiembre de 2024]. p. 1 Tiempo de tromboplastina parcial (TTP, aTTP). Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/tiempo-de-tromboplastina-parcial-ttp>
 55. Herrera JR, Calero J, González M, Collazo M, Travieso González Y. El método de consulta a expertos en tres niveles de validación. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2022;21(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2022000100014&script=sci_arttext&tlng=en
 56. Martínez M. Validez y confiabilidad en la metodología cualitativa. Paradigma [Internet]. 2006;27(2):7-33. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1011-22512006000200002

57. CLSI. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard. Wayne: NCCLS. 2003;
58. Mager F, Galandini S. Ética de la Investigación: Una guía práctica ¿Por qué son importantes estas directices? Oxfam GB. 2020;
59. Hoyos O. Principios eticos de la investigacion en seres humanos y en animales. Medicina (B Aires). 2000;60(2):255-8.

6. ANEXOS

Anexo:1 Matriz de Consistencia

Título de la Investigación: Establecimiento y Transferencia de intervalos de referencia de parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento La Rinconada, a ser procesadas en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca, 2026.

Tabla 6

Matriz de consistencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Existe diferencias significativas entre los intervalos de referencia determinados por método de establecimiento y transferencia en parámetros de coagulación en la población residente del asentamiento La Rinconada, Puno, 2026?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS ¿Existe diferencias significativas en los intervalos de referencia de Tiempo de Protrombina entre método por establecimiento y transferencia en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Comparar los intervalos de referencia por métodos de establecimiento y transferencia en parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar diferencias significativas entre los intervalos de referencia por establecimiento y transferencia en Tiempo de Protrombina en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026. • Determinar las diferencias significativas entre los intervalos de referencia por 	<p>HIPÓTESIS GENERAL Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por métodos de establecimiento y la media por transferencia en parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada.</p> <p>HIPÓTESIS ESPECÍFICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • •Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por establecimiento y la media por transferencia en Tiempo de Protrombina en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026. • Existe diferencias significativas entre la media de los intervalos de referencia por establecimiento y la media por transferencia de Tiempo 	<p>Variable interviniente Parámetros de coagulación Dimensiones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de protrombina • Tiempo parcial de tromboplastina activada <p>Sexo: Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino <p>Edad: Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Años cumplido <p>VARIABLE 1: Establecimiento de los I.R</p> <p>Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección de individuos de referencia
 • Análisis estadístico de los datos <p>VARIABLE 2: Transferencia</p>	<p>Enfoque: Cuantitativo</p> <p>Tipo de investigación: Básica</p> <p>Diseño de la investigación: Corte transversal</p> <p>Nivel de investigación: Descriptiva comparativa</p> <p>Población /Muestra Conformada por 240 habitantes del asentamiento La Rinconada, Puno.</p>

<p>¿Existe diferencias significativas en los intervalos de referencia de Tiempo de Tromboplastina parcial entre método por establecimiento y transferencia en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?</p> <p>¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población adulta que se determinará los intervalos de referencia a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026?</p>	<p>establecimiento y transferencia de Tiempo de Tromboplastina parcial en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir las características sociodemográficas de la población adulta que se determinará los intervalos de referencia a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026. 	<p>de Tromboplastina parcial en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento la Rinconada - Puno, 2026.</p>	<p>Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestra de validación • Proporción de ajuste • Discrepancias • Significancia estadística 	
--	---	---	---	--

Anexo 2: Formato de selección del postulante

EG05 - FR01: FORMATO DE SELECCIÓN DEL POSTULANTE (Hoja 1 de 1)

Grupo Sanguíneo: Factor Rh: Código de Postulante:
 Fecha:
 Tipo de donación: Voluntaria Reposición Remunerada Autóloga

I. DATOS PERSONALES:

Nombre:	Edad: años	Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Ocupación:	Estado Civil: <input type="checkbox"/> Sol <input type="checkbox"/> Cas <input type="checkbox"/> Viu <input type="checkbox"/> Div <input type="checkbox"/> Con	
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	
Lugar de Procedencia:	Domicilio:	
Centro de Trabajo:	Teléfono casa:	Celular:

II. PROTOCOLO DE SELECCIÓN AL DONANTE DE SANGRE

1. ¿Ha donado sangre alguna vez?	Si ()	No ()	
2. ¿Donó sangre en los últimos tres meses?	Si ()	No ()	
3. ¿Se puso nervioso cuando donó sangre?	Si ()	No ()	
4. ¿Cuándo fue la última regla?			
5. ¿Cuántos días menstrúa?			
6. En su menstruación, el sangrado es: abundante () moderado () escaso ()			
7. ¿Está gestando?	Si ()	No ()	
8. Fecha del último parto:			
9. ¿Está dando de lactar?	Si ()	No ()	
10. ¿Ha sido operado en los últimos seis meses?	Si ()	No ()	
11. ¿De qué fue operado?			
12. ¿Ha recibido sangre, trasplante de órgano o tejidos? Hace que tiempo	Si ()	No ()	
13. ¿Ha sido tatuado, se ha sometido a punción de piel para aretes, adornos, acupuntura o ha usado drogas ilegales?	Si ()	No ()	
14. ¿Qué medicina está tomando actualmente? ¿Por qué?			
15. ¿Ha tenido o tiene alguna (s) de estas enfermedades o molestias?			
Hepatitis	Chagas (Rp)	Cáncer (Rp)	Dengue (1a)
Tuberculosis (5a)	Bartonelosis	Diabetes (Rp)	Fiebre Amarilla (1a)
Fiebre Tifoidea (2a)	Cardiopatías (Rp)	Asma	Amebiasis (1a)
Fiebre Malta (3a)	Hipertensión Arterial	Fiebre Reumática (Rp)	Mononucleosis
Enfermedades venéreas (3a)	Convulsiones (Rp)	Hipertrófico	Osteomielitis (5a)
Paludismo	Hemorragias	Trastornos de Coagulación	Glomerulonefritis
16. ¿Ha tenido contacto directo con personas que tengan hepatitis o ictericia?	Si ()	No ()	
17. ¿Ha viajado a zona endémica de paludismo?	Si ()	No ()	
18. ¿Consume usted drogas?	Si ()	No ()	
19. ¿Ha recibido vacunas? Cuáles:	Si ()	No ()	
20. ¿Viajó fuera del país en los últimos años?	Si ()	No ()	
21. Pertenece usted o ha tenido contacto sexual con grupo de riesgo? Homosexual () Bisexual () Promiscuo () Prostituta () No () Otro:			
22. ¿Con cuántas personas tuvo contacto sexual en los últimos tres años?			
23. ¿Tiene usted SIDA o ha tenido alguna prueba para SIDA positiva?	Si ()	No ()	
24. ¿Ha sido excluido como donante anteriormente? ¿Por qué?	Si ()	No ()	

Nombre del Entrevistador: _____ Nombre del Postulante: _____
 Firma y Sello: _____ Firma: _____



Anexo 3: Carta de presentación**CARTA DE PRESENTACIÓN**

Magíster/Doctor:

.....

Presente

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

Es un placer ponerme en contacto con usted para saludarle y también para informarle de que, como estudiante del programa de Segunda Especialización Profesional en Hematología, necesito validar los instrumentos para recopilar la información necesaria para llevar a cabo mi investigación, con la que aspiraré a obtener el título de especialista en Hematología. El título nombre de mi proyecto de investigación es “Establecimiento y Transferencia de intervalos de referencia de parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento La Rinconada, a ser procesadas en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca, 2026” 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 Hematología y/o Metodología de la investigación. El expediente de validación que le hago llegar contiene:

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

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

Atentamente,

Nombre y apellido
DNI: 71645459

Anexo 4: Validación de instrumento

Título de la investigación:

“ESTABLECIMIENTO Y TRANSFERENCIA DE INTERVALOS DE REFERENCIA DE PARÁMETROS DE COAGULACIÓN EN POBLACIÓN ADULTA A MÁS DE 5000 MSNM DEL ASENTAMIENTO LA RINCONADA, A SER PROCESADAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO - JULIACA, 2026.”

Definición conceptual de las variables y dimensiones

La investigación busca comparar los intervalos de referencia determinados por métodos de establecimiento y transferencia en parámetros de coagulación en población adulta que reside a más de 5000 msnm en La Rinconada, Puno. Además, se pretende identificar las diferencias significativas entre ambos métodos y describir las características sociodemográficas de la población de estudio. Para el cumplimiento del objetivo del estudio se emplearán las siguientes variables y dimensiones:

Variable interviniente: Parámetros de coagulación

Conjunto de valores que miden el funcionamiento del sistema hemostático. En este estudio se consideran el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (aPTT).

Dimensiones:

- ✓ Tiempo de protrombina (TP): Evalúa la vía extrínseca y común de la coagulación. Su resultado se expresa en segundos.
- ✓ Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT): Evalúa la vía intrínseca y común. Su resultado también se expresa en segundos.

Variable 1: Establecimiento de intervalos de referencia

Proceso mediante el cual se calcula un intervalo de referencia estadísticamente válido a partir de una muestra de al menos 120 individuos de referencia, siguiendo las recomendaciones del CLSI EP28-A3C.

Dimensiones:

- ✓ Selección de individuos de referencia: Criterios de inclusión y exclusión aplicados a la muestra.
- ✓ Análisis estadístico de los datos: Métodos utilizados para la detección de atípicos, particiones y cálculo de percentiles 2.5 y 97.5.

Variable 2: Transferencia de intervalos de referencia

Adaptación de un intervalo de referencia preexistente a una nueva población mediante la evaluación de su aplicabilidad con una muestra mínima de 20 personas.

Dimensiones:

- ✓ Muestra de validación: Número de individuos utilizados para la validación local.
- ✓ Proporción de ajuste: Porcentaje de datos dentro del intervalo transferido.
- ✓ Discrepancias: Casos fuera del intervalo original.
- ✓ Significancia estadística: Evaluación mediante pruebas estadísticas para determinar si hay diferencias con el valor de referencia original.

Variable interviniente: Características sociodemográficas

Rasgos poblacionales de los participantes que pueden influir en los parámetros hematológicos.

Dimensiones:**Sexo:**

- ✓ Masculino
- ✓ Femenino

Edad:

- ✓ Años cumplido

Tabla 7: Matriz de evaluación por juicio de expertos

“Establecimiento y Transferencia de intervalos de referencia de parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento La Rinconada, a ser procesadas en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca, 2026”

N°	DIMENSIONES / Ítems	Pertinencia ¹	Relevancia ²	Claridad ³	Sugerencias
V1	Variable 1: Establecimiento de intervalos de referencia				
D1	Selección de individuos de referencia				
	Aplicación de criterios de inclusión y exclusión				
D2	Análisis estadístico de los datos				
	Aplicación de percentiles, detección de atípicos y particiones				
V2	Variable 2: Transferencia de intervalos de referencia				
D1	Muestra de validación				
	Número de individuos evaluados				
D2	Proporción de ajuste				
	% de individuos dentro del intervalo transferido				
D3	Discrepancias				
	Casos fuera del intervalo original				
D4	Significancia estadística				
	p-valor (comparación entre valores transferidos y obtenidos localmente)				
V3	Parámetros de coagulación				
D1	Tiempo de protrombina (TP)				
	Valores de referencia del TP (segundos)				
D2	Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)				
	Valores de referencia del aPTT (segundos)				
V4	Variable interviniente: Características sociodemográficas				
D1	Edad				
	Años cumplidos (mayores de 18 años)				
D2	Sexo				
	Masculino / Femenino				
D3	Altura de mas de 5000 msnm				

1 Pertinencia: el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2 Relevancia: el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3 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. _____

DNI: _____ **Correo electrónico institucional:** _____

Especialidad del validador: Metodólogo [] Temático [] Estadístico []

..... dede 2026

Firma del experto informante

Tabla 1: Matriz de evaluación por juicio de expertos

"Establecimiento y Transferencia de intervalos de referencia de parámetros de coagulación en población adulta a más de 5000 msnm del asentamiento La Rinconada, a ser procesadas en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca, 2026"

N°	DIMENSIONES / Items	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Suficiencia
		Si	No	Si	No	Si	No	
V1	Variable 1: Transferencia de intervalos de referencia	✓		✓		✓		
D1	Muestra de validación	✓		✓		✓		
	Número de individuos evaluados							
D2	Proporción de ajuste	✓		✓		✓		
	% de individuos dentro del intervalo transferido							
D3	Discrepancias	✓		✓		✓		
	Casos fuera del intervalo original							
D4	Significancia estadística	✓		✓		✓		
	p-valor (comparación entre valores transferidos y obtenidos localmente)							
V2	Variable 2: Establecimiento de intervalos de referencia	✓		✓		✓		
D1	Selección de individuos de referencia	✓		✓		✓		
	Aplicación de criterios de inclusión y exclusión							
D2	Análisis estadístico de los datos	✓		✓		✓		
	Aplicación de percentiles, detección de atípicos y particiones							
V3	Parámetros de coagulación	✓		✓		✓		
D1	Tiempo de protrombina (TP)	✓		✓		✓		
	Valores de referencia del TP (segundos)							
D2	Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)	✓		✓		✓		
	Valores de referencia del aPTT (segundos)							
V4	Variable interviniente: Características sociodemográficas	✓		✓		✓		
D1	Edad	✓		✓		✓		
	Años cumplidos (mayores de 18 años)							
D2	Sexo	✓		✓		✓		
	Masculino / Femenino							
D3	Altura de más de 5000 msnm	✓		✓		✓		

1 Pertinencia: el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2 Relevancia: el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3 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 No aplicable después de corregir No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador:


Dr./Mg. DR. PAUL AVELINO CALLA

DNI: 41043323 Correo electrónico institucional: paul.avelino@unianor.edu.pe

Especialidad del validador: Metodólogo

Temático Estadístico

13 de MAYO de 2025


Firma del experto informante




17% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 16%  Fuentes de Internet
- 6%  Publicaciones
- 11%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 16% Fuentes de Internet
- 6% Publicaciones
- 11% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

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

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	5%
2	Internet	www.elsevier.es	2%
3	Internet	www.redaccionmedica.com	<1%
4	Internet	www.coursehero.com	<1%
5	Trabajos entregados	Universidad Peruana Cayetano Heredia on 2024-02-13	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2023-06-15	<1%
7	Trabajos entregados	Higher Education Commission Pakistan on 2025-12-05	<1%
8	Internet	repositorio.unjfsc.edu.pe	<1%
9	Trabajos entregados	uwiener on 2024-03-12	<1%
10	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2024-07-06	<1%
11	Trabajos entregados	Instituto Superior Tecnológico Cruz Roja Ecuatoriana on 2025-01-30	<1%