



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

Utilidad de la RPCa en el tamizaje del factor V Leiden en pacientes con TVP,
hospital case, Arequipa 2025

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autor: Rodriguez Zamora, Christian Felipe

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1724-750X>

Asesor: Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9809-6789>

Lima – Perú

2026

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

Yo, Christian Felipe Rodriguez Zamora egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y ☒ Escuela Académica Profesional de Tecnología Medica / ☒ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “UTILIDAD DE LA RPCa EN EL TAMIZAJE DEL FACTOR V LEIDEN EN PACIENTES CON TVP, HOSPITAL CASE, AREQUIPA 2025” Asesorado por el docente: Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache DNI 41111704 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332> tiene un índice de similitud de 19% (diecinueve por ciento) con código trn:oid:: 14912:609791946 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

Nombres y Apellidos del egresado: Christian Felipe Rodriguez Zamora
DNI: 09834684



.....
Firma

Nombres y Apellidos del Asesor: Jaime Alonso Rosales Rimache
DNI: 41111704

Lima, 04 de Mayo de 2026

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

A la vez, pongo de conocimiento que el porcentaje de similitud de fuente primaria supera al 4% establecido en la normativa vigente; sin embargo, esta se atribuye a secciones propias del esquema del proyecto de investigación de la UPNW. Por tanto, no debe considerarse como un indicador de incumplimiento durante el trámite administrativo para la titulación

Índice

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Formulación del problema	5
1.2.1. Problema general	5
1.2.2. Problemas específicos	5
1.3. Objetivos de la investigación.....	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	5
1.4. Justificación de la investigación	6
1.4.1. Justificación teórica	6
1.4.2. Justificación metodológica	6
1.4.3. Justificación práctica	6
1.5. Delimitación de la investigación.....	6
1.5.1. Temporal	6
1.5.2. Espacial	7
1.5.3. Recursos	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes.....	8
2.1.1. Internacionales.....	8
2.1.2. Nacionales	9
2.2. Bases teóricas.....	10
2.3. Formulación de hipótesis	14
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	15
3.1. Método de la investigación	15
3.2. Enfoque de la investigación.....	15
3.3. Tipo de investigación.....	15

3.4.	Diseño de la investigación	15
3.5.	Población, muestra y muestreo	16
3.5.1.	Población	16
3.5.2.	Muestra	16
3.5.3.	Muestreo	18
3.6.	Variables y operacionalización	18
3.7.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	22
3.7.1.	Técnicas	22
3.7.2.	Descripción de instrumentos	22
3.7.3.	Validación	24
3.7.4.	Confiabilidad	24
3.8.	Plan de análisis de datos	24
3.9.	Aspectos éticos	24
CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS		26
4.1.	Cronograma de actividades.....	26
4.2.	Presupuesto	26
REFERENCIAS		28
ANEXOS.....		32
Anexo 1: Ficha para la validación de instrumentos por juicio de expertos		33
Anexo 2: Ficha para la recolección de información.....		34
Anexo 3: Matriz de consistencia		35

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La trombosis venosa profunda (TVP) representa una de las principales causas de enfermedad tromboembólica venosa en adultos jóvenes, con importantes repercusiones clínicas, sociales y económicas (1). Su manifestación en pacientes sin factores de riesgo evidentes o en edades tempranas obliga a investigar causas subyacentes de trombofilia, entre las cuales destaca la mutación del factor V de Leiden (FVL) como la alteración hereditaria más común asociada a hipercoagulabilidad (2). La incidencia global estimada de TVP es entre 1 y 2 casos por cada 1 000 personas-año, aumentando significativamente con la edad (3). En Perú, no existen registros oficiales de esta patología, pero un estudio reportó una incidencia anual de 117 por cada 100,000 habitantes (4), y un reporte la identificó como la tercera urgencia cardiovascular más frecuente en el Hospital Cayetano Heredia de Lima (5). La TVP representa una causa importante de morbilidad, y su detección precoz es clave para prevenir complicaciones como la embolia pulmonar o la recurrencia trombótica (6).

El factor V de Leiden, originado por la mutación puntual G1691A en el gen F5, confiere resistencia a la inactivación del factor V por la proteína C activada (PCA), alterando así el equilibrio natural entre coagulación y anticoagulación (7). Esta resistencia a la PCA, conocida como RPCa, se convierte en un marcador funcional indirecto del FVL (8). De allí surge el interés clínico por emplear pruebas funcionales que midan esta resistencia como estrategias de tamizaje antes de recurrir a la confirmación molecular mediante PCR (9, 10). En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos para evaluar la RPCa, principalmente mediante ensayos basados en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) (11) o el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (12). Estas pruebas miden la prolongación del tiempo de coagulación tras añadir PCA al plasma del paciente. Un cociente reducido sugiere resistencia, presumiblemente por la presencia del FVL (13). Estos ensayos son atractivos en entornos clínicos porque son económicos, técnicamente sencillos y pueden aplicarse en una primera línea diagnóstica, lo cual es especialmente útil en países con acceso limitado a pruebas genéticas (14).

Diversos estudios y revisiones sistemáticas han evaluado el rendimiento diagnóstico de la RPCa para detectar el FVL, reportando sensibilidades y especificidades que oscilan

entre el 90 % y el 100 %, dependiendo del método empleado y del punto de corte utilizado para interpretar los resultados (10, 15). Por ejemplo, investigaciones realizadas en Europa reportan un área bajo la curva (AUC) de hasta 0.93, con valores predictivos negativos cercanos al 99 %, lo que sugiere una excelente capacidad para descartar la presencia de la mutación cuando el resultado es negativo (16). Asimismo, estudios comparativos entre métodos funcionales y pruebas genéticas indican una alta concordancia, especialmente cuando se emplean métodos modificados que mejoran la sensibilidad en heterocigotos, como el uso de RVVT diluido o la estandarización del ratio de coagulación (17, 18).

A pesar de la evidencia presentada previamente, persisten importantes vacíos que limitan la aplicabilidad universal de estos hallazgos. En primer lugar, la mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones caucásicas europeas o norteamericanas, lo que plantea dudas sobre la validez externa de sus resultados en regiones como América Latina, donde la prevalencia del FVL es menor y las condiciones clínicas pueden variar significativamente (19). En segundo lugar, la diversidad de métodos funcionales y la falta de estandarización en los puntos de corte utilizados generan heterogeneidad en los resultados, dificultando su comparación y aplicación práctica (20). Además, factores como el tratamiento anticoagulante, el embarazo, el uso de anticonceptivos hormonales o la presencia de otras alteraciones de la coagulación pueden interferir con los resultados de la RPCa, reduciendo su precisión diagnóstica (21).

Otro aspecto relevante es la escasa información disponible sobre la utilidad específica de la RPCa en pacientes con diagnóstico confirmado de TVP. La mayoría de los estudios existentes se han centrado en poblaciones generales o asintomáticas, lo cual limita la extrapolación de resultados al entorno de atención clínica, aspecto en que más se requiere conocer si el paciente que ya ha desarrollado un evento trombótico y en el que se busca determinar si existe un componente genético subyacente (22). Esta brecha es especialmente crítica en la práctica hematológica, donde la identificación precisa de un estado trombofílico tiene implicancias directas en la duración del tratamiento anticoagulante, la necesidad de profilaxis en futuras exposiciones a riesgo y el asesoramiento genético a familiares. Y, por último, esta situación se exagera en países como el Perú, donde las limitaciones metodológicas impactan negativamente sobre la salud de los afectados.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la resistencia a la proteína C activada como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, en el año 2025?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Qué punto de corte de la resistencia a la proteína C activada ofrece el mejor rendimiento diagnóstico en esta población?
- ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de verosimilitud de la prueba funcional de resistencia a la proteína C activada en la detección del factor V de Leiden?
- ¿Los factores demográficos y epidemiológicos modifican el desempeño diagnóstico de la resistencia a la proteína C activada?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Evaluar la utilidad diagnóstica de la resistencia a la proteína C activada como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, en el año 2025

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar el punto de corte de la resistencia a la proteína C activada ofrece el mejor rendimiento diagnóstico en esta población
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de verosimilitud de la prueba funcional de resistencia a la proteína C activada en la detección del factor V de Leiden
- Identificar si los factores demográficos, epidemiológicos y clínicos modifican el desempeño diagnóstico de la resistencia a la proteína C activada

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Justificación teórica

La RPCa constituye el principal fenotipo asociado a esta mutación y puede evaluarse mediante pruebas funcionales accesibles. Sin embargo, persiste una comprensión limitada sobre su desempeño diagnóstico en contextos clínicos reales, especialmente en poblaciones latinoamericanas, donde la prevalencia del factor V Leiden es baja y los recursos para pruebas genéticas son restringidos. Esta falta de evidencia local impide establecer algoritmos diagnósticos efectivos y adaptados a la realidad. Por ello, es necesario generar evidencia que permita comprender con mayor claridad la utilidad de la RPCa como herramienta de tamizaje.

1.4.2. Justificación metodológica

Nuestro estudio empleará un diseño diagnóstico comparativo, el cual es el más adecuado para evaluar la validez de una prueba funcional (RPCa) frente a un estándar de referencia (qPCR), para detectar la mutación del factor V de Leiden. Este enfoque permite estimar parámetros clave como sensibilidad, especificidad, valor predictivo y desempeño, lo cual resulta fundamental para determinar la utilidad como prueba de tamizaje. Además, el cálculo del área bajo la curva y la determinación del punto de corte óptimo permitirán una interpretación cuantitativa del desempeño de la prueba.

1.4.3. Justificación práctica

El estudio espera contribuir con evidencia empírica sólida que permita optimizar el enfoque diagnóstico de las trombofilias hereditarias en la práctica clínica diaria, promoviendo una medicina más accesible, precisa y racional. Asimismo, este trabajo busca fortalecer las capacidades diagnósticas en instituciones públicas y privadas, aportando criterios técnicos que respalden la inclusión de la RPCa como prueba de tamizaje recomendada en guías clínicas nacionales. En última instancia, el propósito es mejorar la atención de los pacientes con TVP, favoreciendo diagnósticos oportunos, tratamientos personalizados y medidas preventivas eficaces que reduzcan la recurrencia y la carga sanitaria de la enfermedad tromboembólica venosa.

1.5. Delimitación de la investigación

1.5.1. Temporal

El presente estudio se ejecutará durante el año 2025, periodo en el cual se llevará a cabo la recolección, análisis e interpretación de los datos clínicos y de laboratorio.

1.5.2. Espacial

El estudio se realizará en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, ubicado en la ciudad de Arequipa, institución de referencia regional que atiende una elevada proporción de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda y cuenta con capacidad para realizar pruebas de coagulación y genotipificación molecular.

1.5.3. Recursos

El estudio requerirá la disponibilidad de reactivos para la prueba funcional RPCa, así como el acceso a un sistema de genotipificación por PCR en tiempo real para la detección del polimorfismo G1691A del gen F5 (factor V de Leiden). Asimismo, la ejecución dependerá del tesista y del apoyo de recursos humanos capacitados en biología molecular.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Internacionales

Herskovits, A., et al (13) en el 2023, evaluaron el desempeño de una prueba de tamizaje de RPCa, basada en veneno de víbora de Russell, en comparación con el análisis genético para detectar la mutación G1691A del factor V de Leiden. Se analizaron 435 pacientes: 11 homocigotos, 310 heterocigotos y 114 con genotipo normal. Usando análisis ROC, se determinó que un punto de corte de 1.89 en el cociente RPCa ofrecía una sensibilidad y especificidad del 99.1 %. En casos con discrepancias entre genotipo y fenotipo, la prueba funcional podría reflejar mejor el riesgo clínico. Además, aplicar un enfoque escalonado (tamizaje funcional seguido de PCR solo en casos límite) permitió reducir un 80 % las pruebas genéticas innecesarias sin afectar la precisión diagnóstica.

Takhviji, V., et al (23) en el 2021, evaluaron la RPCa, causada por la mutación del factor V Leiden (R506Q), es un factor de riesgo importante en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV). Este estudio retrospectivo analizó 288 pacientes con mutación FVL y antecedentes de TEV, comparándolos con 288 controles sin la mutación. Se evaluaron variables clínicas, demográficas y de laboratorio. Los resultados mostraron que los hombres tienen 2.3 veces más probabilidad de presentar RPCa. El riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar fue 4.5 y 3.2 veces mayor, respectivamente, en pacientes con RPCa. No se halló asociación significativa con trombosis arterial ni complicaciones del embarazo. Además, los niveles de proteínas C y S fueron significativamente más bajos en pacientes con DVT. Se concluye que la mutación FVL y la RPCa son factores de riesgo relevantes para TEV, recomendándose la prueba fenotípica de RPCa en pacientes con trombosis venosa.

Quehenberger, P., et al (17) en el 2019, evaluaron un nuevo ensayo de coagulación para detectar resistencia del factor V a la degradación por la proteína C activada, asociado a la mutación del factor V de Leiden (FVLM). La prueba basada en el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido usa una versión optimizada con veneno de Agkistrodon para activar la proteína C. Se expresó como un cociente entre el tiempo de coagulación con y sin veneno. En 50 controles sanos, el rango normal fue de 2.12 a 3.08. Todos los portadores de FVLM (n=21) mostraron cocientes <2.12, diferenciándose claramente de

deficiencias en proteínas C, S y antitrombina. La predilución con plasma deficiente en factor V mejoró la discriminación. El ensayo mostró alta precisión y capacidad para diferenciar entre portadores de FVLM, controles y otras coagulopatías, siendo útil incluso en pacientes anticoagulados. Cocientes intermedios podrían indicar deficiencia de proteína C.

Prüller, F., et al (24) en el 2019, evaluaron a 43 810 personas mediante pruebas funcionales de resistencia a la proteína C activada (RPCa) y genotipificación del polimorfismo R506Q. Se encontró una alta concordancia entre ambas, estableciendo puntos de corte del cociente RPCa: >2.5 para individuos normales, $1.3-2.5$ para heterocigotos y ≤ 1.2 para homocigotos. Solo 28 casos presentaron resultados discordantes. Los autores concluyen que la prueba funcional de RPCa es más confiable y rentable que el análisis genético para detectar FVL y evaluar el riesgo de trombofilia, cuestionando la necesidad de realizar pruebas moleculares de rutina en todos los casos clínicos.

Perry, W., et al (25) en el 2019, compararon los resultados de pruebas funcionales de RPCa y pruebas genéticas para FVL en 424 pacientes. De ellos, 403 presentaron resultados válidos: el 95.5 % mostró concordancia entre ambos métodos. Las discrepancias (4.5 %) se relacionaron con anticoagulación o niveles bajos de proteínas C o S. Tres pacientes heterocigotos para FVL presentaron RPCa normal, uno de ellos con apixabán. Se concluye que existe una alta concordancia entre RPCa y genotipificación, aunque esta se ve afectada por tratamientos anticoagulantes o deficiencias adquiridas de proteínas anticoagulantes, lo que puede llevar a resultados falsos o interpretaciones incorrectas si solo se usa una metodología.

2.1.2. Nacionales

No hemos encontrado estudios, tesis o investigaciones que evalúen la utilidad o desempeño del RPCa en la valoración del factor V de Leiden. Sin embargo, se registran dos estudios nacionales. Una de ellas analiza el factor V Leiden como factor de riesgo principal en TVP en zonas de altura, confirmando su presencia en la población andina y su relevancia clínica (26). La otra publicación es un reporte de caso donde se presenta a un adolescente con TVP extensa tras trauma leve, en el cual se identificó resistencia a la proteína C activada, ligada a mutación de factor V Leiden (27).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda (TVP), una forma de tromboembolia venosa (TEV), es una causa prevenible importante de enfermedad y muerte. La TEV afecta a aproximadamente 1 de cada 1000 personas anualmente, y la TVP constituye cerca de dos tercios de los casos. Una de sus complicaciones más graves es la embolia pulmonar (EP), presente en hasta un tercio de los pacientes, siendo responsable de la mayoría de las muertes. Además, cerca del 50% de los afectados desarrollan el síndrome posttrombótico dentro de los dos años, presentando dolor, hinchazón y, en casos severos, úlceras (28). El tratamiento principal es la anticoagulación, que reduce la progresión a EP y previene recurrencias. Sin tratamiento, la mortalidad a 30 días supera el 3% y se incrementa diez veces si ocurre EP. La introducción de anticoagulantes orales directos (ACOD) ha llevado a comparaciones con los tradicionales antagonistas de la vitamina K (AVK), mostrando ambos una eficacia y seguridad similares, lo que permite un enfoque más personalizado en el tratamiento de la TVP (29).

La formación de trombos venosos es un proceso complejo y multifactorial, explicado clásicamente por la tríada de Virchow, que incluye tres elementos fundamentales: estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Aunque la estasis es el factor predominante, no suele ser suficiente por sí sola para generar trombos, pero combinada con lesión vascular o un estado protrombótico, incrementa significativamente el riesgo de trombosis. Las condiciones clínicas más asociadas con la TVP suelen reflejar componentes de esta tríada: cirugía, trauma, cáncer, inmovilidad prolongada, embarazo, insuficiencia cardíaca, várices, obesidad, edad avanzada y antecedentes personales de trombosis (30).

La trombosis suele iniciarse en regiones de flujo venoso reducido, como los senos valvulares de las venas profundas. Estas áreas predisponen a la hipoxia local y a la disfunción endotelial, reduciendo la expresión de proteínas anticoagulantes como la trombomodulina y el receptor de proteína C endotelial (EPCR), y favoreciendo la expresión de procoagulantes como la P-selectina. Esta molécula, junto con el factor tisular, considerado el punto de inicio de la coagulación, promueve la adhesión de células inmunes cargadas de factores procoagulantes. El trombo venoso consta de un núcleo

blanco rico en plaquetas y un revestimiento externo de fibrina con glóbulos rojos atrapados (31). Este andamiaje puede contener ADN extracelular asociado a histonas, lo que influye en su resistencia a la trombólisis mediada por activador tisular del plasminógeno (tPA). El desequilibrio entre procoagulantes (como los factores VII, VIII, von Willebrand y protrombina) y anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina, inhibidor del factor tisular) es clave en la génesis de trombos. Además, ciertas mutaciones hereditarias, como el Factor V Leiden, incrementan la resistencia a la acción de la proteína C activada y elevan el riesgo de trombosis hasta siete veces (32).

Existen factores adquiridos como el cáncer (que puede comprimir venas o liberar micropartículas procoagulantes), los anticonceptivos orales, la obesidad y la edad avanzada también elevan el riesgo. En el caso del envejecimiento, se suman múltiples elementos como mayor frecuencia de comorbilidades, inmovilidad y desequilibrios en proteínas de la coagulación. En síntesis, la trombosis venosa resulta de una interacción compleja entre factores hemodinámicos, estructurales y moleculares, en la que el desbalance entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes determina el desarrollo del evento trombótico (33).

La presentación clínica de la TVP depende de la ubicación y extensión del trombo, siendo los síntomas más comunes la hinchazón asimétrica, el dolor y el calor en una extremidad. En presencia de factores de riesgo, debe mantenerse un alto grado de sospecha clínica. Para evaluar la probabilidad previa al diagnóstico, se utilizan los criterios de Wells para estratificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto, pero actualmente se simplificaron a dos categorías de probable o improbable, con prevalencias estimadas de TVP del 28% y 6%, respectivamente. Aunque útiles, estos criterios no son suficientes por sí solos para confirmar o descartar el diagnóstico (34).

El uso de exámenes de laboratorio ayuda a la evaluación de la TVP. El dímero D, un producto de degradación de la fibrina, es otra herramienta diagnóstica con alta sensibilidad, pero baja especificidad. Puede estar elevado en múltiples condiciones no trombóticas como cáncer, embarazo o inflamación. Su utilidad radica en descartar TVP en pacientes de bajo riesgo, especialmente cuando se combina con los criterios de Wells o la ecografía (35). La ecografía Doppler es la técnica de imagen de primera línea para diagnosticar TVP proximal por su seguridad, disponibilidad y fiabilidad. El hallazgo

clave es la imposibilidad de comprimir la vena afectada. No obstante, su sensibilidad disminuye para la TVP distal, por lo que en la práctica clínica se prefiere evaluar solo las venas proximales, dado que las trombosis distales suelen ser menos graves (36). En pacientes con bajo riesgo clínico y dímero D negativo, no se requiere ecografía. En cambio, si el dímero D es positivo o hay comorbilidades que lo elevan, se recomienda realizarla. Otras técnicas de imagen incluyen a la venografía con contraste, considerada el estándar de oro, pero limitada por su invasividad y efectos adversos (37).

La anticoagulación es la base del tratamiento de la TVP, y en la mayoría de los casos puede administrarse únicamente con anticoagulantes orales. En situaciones más graves, donde existe una trombosis extensa en venas profundas proximales, puede indicarse la trombólisis dirigida por catéter para disolver rápidamente el coágulo y disminuir el riesgo de síndrome posttrombótico. Sin embargo, aunque esta técnica también se usa en casos de isquemia aguda de extremidades, conlleva riesgos como la lesión por reperfusión y un mayor riesgo de hemorragia, sin evidencia clara de reducción en la mortalidad (38).

2.2.2. Factor V de Leiden

El factor V Leiden es una mutación puntual (G1691A) en el gen del factor V que reemplaza arginina por glutamina en el sitio Arg506 (Arg506Gln). Esta alteración interfiere con la capacidad de la proteína C activada (aPC) para inactivar el factor V, reduciendo la formación del factor Vac, un importante cofactor anticoagulante. Como resultado, se genera un estado procoagulante que incrementa el riesgo de TVP. El riesgo es mayor en personas homocigotas que en heterocigotas, ya que los segundos conservan parte del factor V funcional. Aunque el factor V Leiden se asocia fuertemente con TVP, su vínculo con embolias pulmonares, trombosis arterial o retiniana es menos claro. Otras variantes, como Arg306Thr y Arg306Gly, también afectan el sitio de escisión de la aPC y tienen efectos similares (39).

En la población caucásica general, aproximadamente el 5% presenta esta mutación en forma heterocigota, mientras que es mucho menos frecuente o prácticamente inexistente en otros grupos étnicos. La homocigosidad para el factor V Leiden ocurre en cerca de 1 de cada 5,000 personas. El riesgo de desarrollar trombosis venosa se incrementa entre 3 a 7 veces en heterocigotos y hasta 80 veces en homocigotos. Este riesgo puede potenciarse significativamente en presencia de otros factores genéticos o ambientales, como el uso de

anticonceptivos orales (que puede elevar el riesgo combinado hasta 48 veces), embarazo, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia o edad avanzada (40).

Aunque el factor V Leiden se asocia fuertemente con la TVP, su relación con la embolia pulmonar parece ser menor. Por otro lado, se ha demostrado consistentemente una asociación clara con trombosis arterial, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, aunque podría ser más frecuente en pacientes jóvenes con otros factores de riesgo, como el tabaquismo (41).

2.2.3. Proteína C activada

La proteína C es una proteína plasmática dependiente de vitamina K, inicialmente aislada del plasma bovino por Stenflo. Su forma activa, la proteína C activada (APC), se genera mediante la escisión proteolítica del zimógeno de proteína C por la trombina. Previamente, la APC fue identificada por Seegers y colaboradores como un derivado de la protrombina y la denominaron autotrombina II-A, destacando su función anticoagulante (42). La proteína C tiene una concentración plasmática de aproximadamente 70 nM, mientras que su forma activa, la APC, circula en niveles mucho menores, alrededor de 40 pM. La proteína C madura humana está compuesta por 419 aminoácidos, y su gen (PROC) se localiza en el cromosoma 2 (2p13-14), con un total de 9 exones. Durante su maduración, sufre modificaciones postraduccionales clave: β -hidroxilación (Asp71), N-glucosilación (residuos 97, 248, 313 y 329) y γ -carboxilación de nueve residuos de ácido glutámico, que forman el dominio Gla en el extremo N-terminal. La activación por trombina ocurre en el residuo Arg169, eliminando el péptido de activación y generando la APC, una serina proteasa con una tríada catalítica clásica (His211, Asp257, Ser360), equivalente a la de la quimotripsina. Esta tríada es común en las enzimas de coagulación plasmática (42, 43).

A diferencia de los factores plasmáticos procoagulantes, la APC posee funciones tanto anticoagulantes como citoprotectoras. Su dominio Gla permite la unión a membranas lipídicas, lo cual es esencial para su función anticoagulante, y también facilita la unión al receptor endotelial de proteína C (EPCR), clave para sus efectos citoprotectores (44). Además, la APC utiliza regiones específicas fuera de su sitio catalítico, conocidas como "exositos", para interactuar con cofactores y sustratos. En particular, se han identificado exositos cargados positivamente en el dominio de proteasa que son fundamentales para

la inactivación del factor Va (FVa). La modificación genética de APC ha permitido desarrollar variantes con actividades anticoagulantes o citoprotectoras selectivamente atenuadas, abriendo el camino para terapias más específicas según la función deseada (45). Los efectos fisiológicos esenciales de la proteína C se evidencian en casos de deficiencia grave, los cuales provocan trombosis masiva y letal en recién nacidos homocigotos. En adultos con deficiencia heterocigótica, el riesgo de trombosis venosa también está aumentado. Este riesgo se relaciona estrechamente con la mutación Arg506Gln del factor V (factor V Leiden), que interfiere con la acción de la APC (46).

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

- Hipótesis nula: La resistencia a la proteína C activada no supera el 90% de utilidad diagnóstica como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa, en el año 2025
- Hipótesis alterna: La resistencia a la proteína C activada supera el 90% de utilidad diagnóstica como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa, en el año 2025

2.3.2. Hipótesis específica

No corresponde, considerando que las preguntas específicas son de naturaleza descriptiva.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

Es hipotético deductivo. Hemos considerado este método porque formulamos hipótesis que esperan ser verificadas mediante un proceso de análisis inferencial, cálculo de probabilidad y aceptación o rechazo de la hipótesis nula. Y deductivo, porque el planteamiento de nuestro problema parte de una información general, representada en los antecedentes de estudio, y busca una respuesta particular, sobre una población de nuestro interés.

3.2. Enfoque de la investigación

Es cuantitativo. Buscamos evaluar el comportamiento de una prueba de laboratorio en comparación con su Gold standard, y esto implica realizar procedimientos estadísticos, con la finalidad de conocer la utilidad de la prueba de interés.

3.3. Tipo de investigación

Es aplicada. El problema representa la limitada oportunidad de emplear pruebas confiables y válidas en el proceso de evaluación de la trombosis venosa profunda. Frente a esta situación, nuestra propuesta se enfoca en valorar la utilidad de una prueba que puede implementarse en los laboratorios de hematología y reducir las brechas de atención a esta población con relación a aspectos de monitoreo y diagnóstico. Bajo ese contexto, se busca una solución práctica sobre el problema identificado.

3.4. Diseño de la investigación

Es de corte transversal retrospectivo. Los datos procederán de la revisión de reportes de historias clínicas y resultados de laboratorio de hematología y biología molecular del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, durante un solo corte de tiempo en el año 2025, de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda. El estudio no involucra el empleo de intervenciones o manipulación de las variables independientes, para esperar un resultado deseado, sino, busca observar el comportamiento de las variables en un periodo muy específico de tiempo.

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

Estará constituida por historias clínicas procedentes de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) diagnosticada de acuerdo con lo establecido en la Guía para la Prevención, manejo y diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo / trombosis venosa profunda, aprobada con Resolución Directoral N.º 102-2018-HCH/DG del Ministerio de Salud. Este diagnóstico involucra la evaluación clínica detallada, considerando signos como dolor, edema y enrojecimiento en la extremidad afectada. También se estima la probabilidad del evento, y se emplean escalas clínicas validadas, como la de Wells o Ginebra modificada. En pacientes con baja o intermedia probabilidad clínica, se solicita la prueba de dímero D, y si es negativa, se descarta con alta certeza la presencia de TVP. Por otro lado, si el dímero D es positivo o la sospecha clínica es alta, se procede directamente a una ecografía Doppler venosa de extremidades inferiores, que constituye la herramienta diagnóstica principal. Los procedimientos para el diagnóstico se realizaron en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, en el año 2025.

Criterios de Inclusión y exclusión.

Inclusión:

- Pacientes mayores de edad con diagnóstico confirmado de TVP
- Resultados de RPCa y prueba molecular para Factor V de Leiden
- TVP de origen no quirúrgico o procedente de cateterismo

Exclusión

- Uso de Warfarina o heparina al momento de la toma de muestras de sangre
- Enfermedad hepática grave, insuficiencia renal, o enfermedad oncohematológica
- Gestación o puerperio.

3.5.2. Muestra

El cálculo de muestra se basó en un modelo en curva ROC, considerando que buscamos estimar la utilidad diagnóstica expresada en el valor del área bajo la curva (AUC). Para ello, consideramos los resultados de Herskovits, A., et al (13) quienes reportaron un AUC de 0.993 como desempeño de la RPCa, para detectar la mutación G1691A del factor V de Leiden. Así mismo, consideramos un AUC esperado para nuestra prueba RPCa de al menos 0.900, nivel de confianza de 95% y potencia de 90%. Los valores fueron ingresados al programa PASS versión 11, como se muestra en la figura 1.

Data

Solve For

Find (Solve For): N+

Error Rates

Power (1-Beta): 0.90

Alpha (Significance Level): 0.05

Sample Size

N+ (Size of Positive Group): 25

N- (Size of Negative Group): 80

R (Sample Allocation Ratio): 1.0

Effect Size

Area Under the Curve

AUC0 (Area Under Curve|H0): 0.90

AUC1 (Area Under Curve|H1): 0.993

False Positive Rate Limits

Lower FPR: 0.00

Upper FPR: 1.00

Type of Data

Type of Data: Discrete (Ratings) B (SD Ratio = SD-/SD+): 1.0

Test

Alternative Hypothesis: Two-Sided Test

Figura 1. Parámetros ingresados al programa PASS para el cálculo de muestra en un modelo ROC para una curva

Y se obtuvo el siguiente resultado:

One ROC Curve Power Analysis										
Numeric Results for Testing AUC0 = AUC1 with Discrete (Rating) Data										
Test Type = Two-Sided. FPR1 = 0.000. FPR2 = 1.000. B = 1.000.										
Power	N+	N-	AUC0'	AUC1'	Diff'	AUC0	AUC1	Diff	Alpha	Beta
0.90746	31	80	0.9000	0.9930	0.0930	0.9000	0.9930	0.0930	0.05000	0.09254

Por lo tanto, se requerirá evaluar 31 historias clínicas de individuos con presencia confirmada de factor V de Leiden, y 80 de individuos sin presencia de factor V de Leiden, y que tengan diagnóstico confirmatorio de trombosis venosa profunda.

3.5.3. Muestreo

Emplearemos un muestreo no probabilístico por conveniencia, y basado en el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

3.6. Variables y operacionalización

3.6.1. Variables

Variable principal

- Resistencia a la proteína C activada

Variable secundaria

- Factor V de Leiden

Covariables:

- Edad
- Sexo
- Historial familiar
- Obesidad
- Tabaquismo
- Terapia hormonal
- Historial de evento trombótico

3.6.2. Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Tipo de variable y escala de medición
<u>Principal:</u> Resistencia a la proteína C activada	Es un trastorno de la coagulación en el que los factores de coagulación, especialmente el factor V, se vuelven parcial o totalmente insensibles a la acción anticoagulante de la proteína C activada. Esto provoca una mayor tendencia a la formación de trombos. La causa más común es la mutación del factor V Leiden.	Se realizará la prueba funcional basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada modificada, empleando muestras con y sin proteína C activada.	Indicador de laboratorio	Valor del cociente de TTPa con PCA y TTPa sin PCA	Numérica continua
<u>Secundaria:</u> Factor V de Leiden	Es una mutación genética del gen del factor V de la coagulación que lo hace resistente a la inactivación por la proteína C activada, lo que aumenta el riesgo de trombosis venosa. Es la causa hereditaria más común de trombofilia.	Se realizará el análisis de mutación (p.R506Q) del gen F5, empleando qPCR.		Sin mutación (0) Con mutación (1) →Homocigota (A/A) →Heterocigota (G/A)	Dicotómica nominal

Edad	Es el tiempo que una persona ha vivido expresada regularmente en años.	Edad registrada en la historia clínica	Característica demográfica	Varón (0) Mujer (1)	Numérica discreta
Sexo	Es la característica biológica que diferencia varones de mujeres.	Sexo registrado en la historia clínica		Número de años	Dicotómica nominal
Historial familiar	Es el registro de enfermedades y condiciones de salud presentes en los familiares biológicos de una persona, útil para identificar riesgos hereditarios o predisposición genética a ciertas patologías.	Registro de antecedentes familiares compatibles con trombosis venosa profunda o patologías similares		Sin historial (0) Con historial (1)	Dicotómica nominal
Obesidad	Es la acumulación excesiva de grasa corporal que representa un riesgo para la salud, generalmente definida por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ² .	Calculado de acuerdo con el peso y talla registrada en la ficha de triaje.	Característica epidemiológica	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal
Tabaquismo	Es el consumo habitual de productos derivados del tabaco, asociado a múltiples efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, respiratorio y hematológico.	Registro de hábito tabáquico en la historia clínica.		No (0) Si (1)	Dicotómica nominal

Terapia hormonal	Es el uso de hormonas (como estrógenos y/o progestágenos) con fines terapéuticos, común en anticoncepción o terapia de reemplazo hormonal.	Registro de terapia hormonal durante los últimos seis meses.		No (0) Si (1)	Dicotómica nominal
Historial de evento trombótico	Es la presencia de antecedente personal de trombosis venosa o arterial, como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, que sugiere una predisposición a eventos tromboembólicos.	Registro de TVP o embolia pulmonar en la historia clínica del paciente.		No (0) Si (1)	Dicotómica nominal

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnicas

Se empleará una ficha de recolección de datos (ver anexo 2) que tiene un encabezado con los datos de identificación del paciente anonimizado, como el código del participante, la fecha de evaluación y el servicio de procedencia. Para fines de recabar información de una manera ordenada, la ficha se ha dividido en secciones: (a) Aspectos sociodemográficos recoge variables como la edad y el sexo. (b) Aspectos epidemiológicos, donde se evalúa el historial familiar de trombosis, la presencia de obesidad (según $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), el hábito de tabaquismo (activo o exfumador), el uso actual o previo de terapia hormonal (incluyendo anticonceptivos o terapia de reemplazo) y cualquier antecedente de eventos tromboticos previos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar u otros). Y, finalmente (c) Aspectos de laboratorio incluye los resultados de la prueba funcional de resistencia a la proteína C activada (tiempo de coagulación, cociente normalizado) y el genotipado molecular para la detección de la mutación del Factor V de Leiden, indicando si el paciente es homocigoto normal, heterocigoto o homocigoto mutado.

3.7.2. Descripción de instrumentos

Se emplearán los siguientes instrumentos:

Ficha de recolección de datos. Se realizará una revisión exhaustiva y sistemática de las historias clínicas procedentes de pacientes con diagnóstico confirmado de TVP. El personal investigador, debidamente capacitado, accede a los expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, registrando en la ficha los datos sociodemográficos, epidemiológicos y de laboratorio. Para garantizar la calidad del proceso de extracción de datos a partir de la revisión de historias clínicas, se realizará una doble revisión en una muestra aleatoria para valorar la concordancia entre los 3 revisores que apoyarán el estudio. Las inconsistencias o discrepancias encontradas serán resueltas entre todos los evaluadores. Los datos obtenidos serán ingresados a una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico.

Medición de la resistencia a la proteína C activada. Se evalúa a través del cociente del tiempo de tromboplastina parcial activada medida en muestras con y sin proteína C

activada. Se empleará un kit de coagulación para la determinación de la capacidad anticoagulante del sistema proteína C en plasmas humanos (Dade Behring Marburg GmbH, ProC® Global, Alemania). El principio se basa en la incubación del plasma con un activador de proteína C (veneno de *Agkistrodon contortrix*), lo que activa tanto la proteína C endógena como la cascada intrínseca de la coagulación. La formación del coágulo es retardada por la inactivación de los cofactores VIIIa y Va, proceso que se mide como el tiempo de coagulación dependiente de la actividad de proteína C (PCAT). En presencia de resistencia a la proteína C activada, este tiempo se acorta. Para mejorar la especificidad frente al Factor V Leiden, la muestra puede mezclarse con plasma deficiente en factor V. Los valores de referencia en individuos sanos no portadores del alelo mutado son: PCAT de 151 segundos (rango 128–173), PCAT/0 de 78 segundos (rango 68–91) y un cociente normalizado de 0,99 (rango 0,86–1,10). El método presenta una sensibilidad del 98% y especificidad del 99% para detectar Factor V Leiden usando el protocolo combinado con plasma deficiente en factor V, con coeficientes de variación intraensayo de 2,2–6,6% e interensayo de 1,5–8,2%.

Evaluación del factor V de Leiden. Se emplea la metodología de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativo (qPCR), la cual está orientada a identificar mutaciones G1691A en el gen F5 en formas homo y heterocigotas a partir de muestras de ADN extraídas en sangre periférica tratada con EDTA. El procedimiento comienza con la recolección y conservación adecuada de la muestra, seguida de la extracción de ADN usando un kit comercial (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Alemania). Posteriormente, se prepara la mezcla de reacción que incluye una mezcla maestra específica (F5RG) y se adicionan 5 µl de ADN extraído a cada tubo que contiene 20 µl de la mezcla. Esta reacción se realiza en un termociclador (Qiagen, Rotor-Gene Q, Alemania), programado para ciclos de desnaturalización, alineamiento y extensión, con etapas adicionales de fusión para análisis de genotipos. La detección se basa en curvas de fusión, donde los picos de temperatura indican si el genotipo es homocigoto normal (WW), heterocigoto (WM) o homocigoto mutado (MM). La interpretación se realiza según los picos observados: uno a 61–62 °C indica genotipo normal, uno a 67–68 °C indica mutación homocigota, y ambos picos indican heterocigosis. Este método es sensible, específico y permite obtener resultados rápidos, confiables y reproducibles para estudios genéticos o diagnósticos.

3.7.3. Validación

El instrumento será evaluado a nivel de contenido, mediante dos tecnólogos médicos especialistas en Hematología, y un médico hematólogo. Los tres expertos revisarán ocho ítems y determinarán su aceptabilidad. Para que el instrumento sea considerado válido, todos los ítems deben ser aceptados, y se deberá contar con la firma de cada evaluador. Ver anexo 1

3.7.4. Confiabilidad

La confiabilidad y consistencia interna del instrumento de recolección de datos se evaluará empleando el coeficiente alfa de Cronbach. Para ello, los tres registradores completarán las fichas a partir del análisis de 20 historias clínicas seleccionadas aleatoriamente. Posteriormente, se analizarán los resultados con el objetivo de estimar el valor de alfa de Cronbach superior a 0.75, considerado indicativo de una confiabilidad aceptable del instrumento, y la tasa de concordancia mediante el método Kappa.

3.8. Plan de análisis de datos

La base de datos construida en Excel será exportada al programa Stata versión 17 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) para el análisis de datos y generación de gráficos. Las características de la muestra de estudio se presentarán en análisis univariado mediante frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, dependiendo de la escala de medición de cada variable. Se realizará el análisis ROC para determinar el mejor punto de corte de la resistencia a la proteína C activada para identificar la presencia del factor V de Leiden. Posteriormente, se determinará los valores la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de verosimilitud. La utilidad de la prueba se evaluará con el valor del área bajo la curva (AUC) en un análisis ROC. Finalmente, se realizará un análisis de regresión logística binaria para identificar factores asociados a la resistencia a la proteína C activada, mediante el cálculo del Odds Ratio en un modelo crudo y ajustado.

3.9. Aspectos éticos

El proyecto será registrado en el enlace Form Office para la revisión del Comité de Ética de la Universidad Privada Norbert Wiener. Una vez aprobado el proyecto, este será presentado al Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo de Arequipa, para obtener el

permiso y acceder a las historias clínicas de pacientes con TVP. Siendo un estudio de diseño retrospectivo, no se requerirá de un consentimiento informado; no obstante, se garantizará el anonimato de las historias clínicas revisadas. La información obtenida será almacenada en una carpeta drive y con código de acceso únicamente al investigador principal del estudio, quien además declara no tener conflicto de intereses de ninguna índole y que pueda tergiversar o analizar la información de manera tendenciosa.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	Año 2025																			
	Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Redacción del plan de trabajo académico.																				
Registro del plan al Comité de ética de la UPNW.																				
Levantamiento de observaciones y aprobación del proyecto																				
Obtención de permiso en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, y gestión en la Escuela de Tecnología Médica																				
Presentación del informe																				
Sustentación																				

4.2. Presupuesto

El estudio será financiado por la tesista quien garantizará los siguientes requerimientos:

Clasificador	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total
Viáticos y Asignaciones			S/. 600.00
Alimentación por 30 días	1 persona	S/. 300	S/. 300.00
Movilidad local por 30 días	1 persona	-	S/. 300.00
Bienes de consumo			S/. 300.00
Renovación de licencia Office	Unidad	S/. 200.00	S/. 200.00
Renovación de licencia antivirus	Unidad	S/. 100.00	S/. 100.00
Servicios			S/. 4,900.00
Pago por trámite a la UPNW	Unidad	S/. 3000.00	S/. 3000.00
Luz	05 meses	S/. 90.00	S/. 450.00
Internet	05 meses	S/. 120.00	S/. 600.00

Celular	05 meses	S/. 70.00	S/. 350.00
Apoyo estadístico	01 mes	S/. 500.00	S/. 500.00
Otros servicios			S/. 200.00
Empastada tesis	04 unidades	S/. 40.00	S/. 160.00
Anillado	04 unidades	S/. 10.00	S/. 40.00
TOTAL			S/. 6,000.00

REFERENCIAS

1. Stubbs M, Mouyis M, Thomas MJB. Deep vein thrombosis. 2018;360.
2. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. 2017;376(13):1211-22.
3. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. 2023;24(4):3169.
4. Rivera S. Pacientes con alto riesgo de trombosis venosa profunda: comparación de los resultados del examen clínico, dímero D y flebografía. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2004.
5. HCH. Prevencion, manejo y diagnostico de tromboembolismo pulmonar agudo / trombosis venosa profunda. Lima, Perú: Hospital Cayetano Heredia, 2018.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2020;41(4):543-603.
7. Perez-Pujol S, Aras O, Escolar G. Factor v leiden and inflammation. Thrombosis. 2012;2012:594986.
8. Dean E, Favaloro EJJAoB. The changing face of activated protein C resistance testing—a 10-year retrospective. 2020. 2020;5.
9. Aboud MR, Ma DD. A comparison between two activated protein C resistance methods as routine diagnostic tests for factor V Leiden mutation. British journal of haematology. 1997;97(4):798-803.
10. Rosendorff A, Dorfman D. Activated protein C resistance and Factor V Leiden: a review. Archives of pathology & laboratory medicine. 2007;131:866-71.
11. Baig MA. Comparative analysis of "APTT vs RVVT" based activated protein C resistance assay in the diagnosis of Factor V Leiden mutation. Indian journal of pathology & microbiology. 2020;63(2):247-50.
12. Favaloro EJ, Mirochnik O, McDonald D. Functional activated protein C resistance assays: correlation with factor V DNA analysis is better with RVVT-than APTT-based assays. British journal of biomedical science. 2009;56(1):23-33.

13. Herskovits AZ, Morgan EA, Lemire SJ, Lindeman NI, Dorfman DMJAjocp. An improved algorithm for activated protein C resistance and factor V Leiden screening. 2023;140(3):379-86.
14. Perez Botero J, Majerus JA, Strege AK, Johnson RD, Chen D, Pruthi RK. Diagnostic Testing Approaches for Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden: A Comparison of Institutional and National Provider Practices. American journal of clinical pathology. 2017;147(6):604-10.
15. Kadauke S, Khor B, Van Cott EM. Activated protein C resistance testing for factor V Leiden. 2014;89(12):1147-50.
16. Hansen RS, Nybo M. The association between activated protein C ratio and Factor V Leiden are gender-dependent. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2019;57(8):1229-34.
17. Quehenberger P, Handler S, Mannhalter C, Kyrle PA, Speiser W. The Factor V (Leiden) test: evaluation of an assay based on dilute Russell Viper Venom Time for the detection of the Factor V Leiden mutation. Thrombosis research. 2019;96(2):125-33.
18. Michiels JJ, Hamulyák K. Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2008;24(4):309-20.
19. Bezerra GMdS, Cavalcante YdS, Matos-Neto PR, Cavalcante-Neto JF, Ponte KFd, Aguiar de Sousa D, et al. Cerebral venous thrombosis in Latin America: A critical review of risk factors, clinical and radiological characteristics. 2022;Volume 13 - 2022.
20. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2000;31(12):3067-78.
21. Moore GW, Castoldi E, Teruya J, Morishita E, Adcock DM. Factor V Leiden-independent activated protein C resistance: Communication from the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2023;21(1):164-74.
22. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2011;13(1):1-16.
23. Takhviji V, Zibara K, Maleki A, Azizi E, Hommayoun S, Tabatabaei M, et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. Thrombosis Journal. 2021;19(1):74.

24. Prüller F, Weiss E-C, Raggam R, Cervar-Zivkovic M, Renner W, Wagner J, et al. Activated Protein C Resistance Assay and Factor V Leiden. *The New England journal of medicine*. 2019;371:685-6.
25. Perry WR, Pipe SW, Li S-H. Comparison of Activated Protein C Resistance With Factor V Leiden Testing by Molecular Assay. *American journal of clinical pathology*. 2019;152(Supplement_1):S5-S.
26. Barzola Cerrón LS. Validación de los criterios de Wells para el diagnóstico de trombosis venosa profunda en el servicio de medicina interna del hospital nacional Ramiro Prialé Prialé EsSalud-Huancayo, 2014. 2015.
27. Castillo L, Ortiz M, Sevilla M, Soto A. Resistencia del factor V a la proteína C activada. *Acta Médica Costarricense*. 2009;41.
28. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Pujitha Kudaravalli declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: David Hotwagner declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
29. Gil-Díaz A, Martín Guerra J, Parra Caballero P, Puche Palao G, Muñoz-Rivas N, Ruiz-Giménez Arrieta N. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis of the lower and upper limbs. 2024 recommendations of the venous thromboembolism group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Revista clinica espanola*. 2024;224(5):300-13.
30. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;360:k351.
31. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2017;7(Suppl 3):S276-s84.
32. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clinical and experimental medicine*. 2023;23(3):645-54.
33. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(4).
34. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):243-51.

35. Muñoz Rodríguez FJ. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Rev Clin Esp.* 2020.
36. Baker M, Anjum F, dela Cruz J. Deep Venous Thrombosis Ultrasound Evaluation. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Fatima Anjum declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Jonathan dela Cruz declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
37. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BC, Meuwissen OJ. Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis. *European journal of radiology.* 2010;11(2):131-7.
38. Valeriani E, Di Nisio M, Porceddu E, Agostini F, Pola R, Spoto S, et al. Anticoagulant treatment for upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2022;20(3):661-70.
39. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *American Journal of Hematology.* 2016;91(1):46-9.
40. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet (London, England).* 1995;346(8983):1133-4.
41. Hooper WC, De Staercke C. The relationship between FV Leiden and pulmonary embolism. *Respiratory research.* 2002;3(1):8.
42. Griffin JH, Fernández JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;5:73-80.
43. Oto J, Fernández-Pardo Á, Miralles M, Plana E, España F, Navarro S, et al. Activated protein C assays: A review. *Clinica Chimica Acta.* 2020;502:227-32.
44. Sarangi PP, Lee HW, Kim M. Activated protein C action in inflammation. *British journal of haematology.* 2010;148(6):817-33.
45. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003;124(3 Suppl):26s-32s.
46. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Saikrishna Patibandla declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

ANEXOS

Anexo 1: Ficha para la validación de instrumentos por juicio de expertos

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, Yo Christian Felipe Rodriguez Zamora identificado (a) con DNI 09834684, solicito su opinión sobre el instrumento de la investigación titulada, "UTILIDAD DE LA RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA EN EL TAMIZAJE DEL FACTOR V DE LEIDEN EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA 2025", para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

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

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable [☐]

Aplicable después de corregir[☐]

No aplicable [☐]

Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg: _____

DNI:

Especialidad del validador:

Fecha:

Firma del Juez experto

Anexo 2: Ficha para la recolección de información

Código:

Fecha de la toma de muestra:

A. Características sociodemográficas

1. Edad años
2. Sexo ☐ Varón ☐ Mujer
3. Historial familiar

B. Características epidemiológicas

4. Ocupación
5. Obesidad ☐ No ☐ Si
6. Tabaquismo ☐ No ☐ Si
7. Terapia hormonal ☐ No ☐ Si
8. Historial de evento trombótico ☐ No ☐ Si

C. Indicadores de laboratorio

9. Resistencia a la proteína C activada
10. Factor V de Leiden
☐ Homocigoto MM ☐ Homocigoto WW ☐ Heterocigoto WM

Anexo 3: Matriz de consistência

Título. Utilidad de la resistencia a la proteína c activada en el tamizaje del factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda, Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2025

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
Problema general ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la resistencia a la proteína C activada como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa, en el año 2025?	Objetivo general Evaluar la utilidad diagnóstica de la resistencia a la proteína C activada como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa, en el año 2025	Hipótesis nula: La resistencia a la proteína C activada no supera el 90% de utilidad diagnóstica como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa, en el año 2025	Variable principal: Resistencia a la proteína C activada Variable secundaria: Factor V de Leiden Covariables: Edad Sexo Historial familiar Obesidad Tabaquismo Terapia Hormonal Historial de evento trombotico	Método: Hipotético – deductivo. Enfoque: Cuantitativo. Tipo de investigación: Aplicada. Diseño de investigación: Transversal Retrospectivo Población: historias clínicas procedentes de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa, en el año 2025. Muestra: se evaluará 31 historias clínicas de individuos con presencia confirmada de factor V
Problemas específicos ¿Qué punto de corte del cociente de la resistencia a la proteína C activada ofrece el mejor rendimiento diagnóstico en esta población? ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y	Objetivos específicos Determinar el punto de corte del cociente de la resistencia a la proteína C activada ofrece el mejor rendimiento diagnóstico en esta población Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y	Hipótesis alterna: La resistencia a la proteína C activada supera el 90% de utilidad diagnóstica como prueba de tamizaje para detectar el factor V de Leiden en pacientes con trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Carlos		

razón de verosimilitud de la prueba funcional de resistencia a la proteína C activada en la detección del factor V de Leiden?	razón de verosimilitud de la prueba funcional de resistencia a la proteína C activada en la detección del factor V de Leiden	Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, en el año 2025	de Leiden, y 80 individuos sin presencia de factor V de Leiden, y que tengan diagnóstico confirmatorio de trombosis venosa profunda.
¿Los factores demográficos y epidemiológicos modifican el desempeño diagnóstico de la resistencia a la proteína C activada?	Identificar si los factores demográficos, epidemiológicos y clínicos modifican el desempeño diagnóstico de la resistencia a la proteína C activada		Muestreo: No probabilístico por conveniencia. Técnica: observación y fichaje. Instrumento: Ficha de recolección de datos y revisión de historias clínicas. Plan de análisis: análisis descriptivo, cálculo de AUC en curva ROC, y regresión logística binaria. Empleo de Stata

19% 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

- 18%  Fuentes de Internet
- 4%  Publicaciones
- 9%  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

- 18% Fuentes de Internet
- 4% Publicaciones
- 9% 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	8%
2	Internet	repositorio.ucsm.edu.pe	2%
3	Publicación	Christopher Paul Keuker, Edwin N. Forman. "Trastornos hematológicos y oncológ...	2%
4	Trabajos entregados	Universidad Católica de Santa María on 2026-07-10	1%
5	Internet	lookformedical.com	<1%
6	Internet	digibuo.uniovi.es	<1%
7	Internet	helvia.uco.es	<1%
8	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2026-07-22	<1%
9	Trabajos entregados	Universidad de León on 2019-01-08	<1%
10	Internet	patents.google.com	<1%
11	Internet	www.buenastareas.com	<1%