



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**

Desempeño de pruebas de mezclas para identificar inhibidores al Factor VIII  
en pacientes con TTPA prolongado Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024

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

**Presentado por:**

**Autora:** Leyva Cerna, Santos Violeta


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0009-0007-4482-1379>

**Asesor:** Dr. Navarrete Mejía, Pedro Javier

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

**Lima – Perú**

**2026**

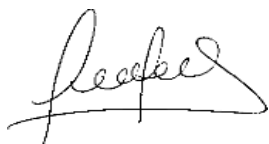
	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>	
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSION: 01</b> REVISIÓN: 01

Yo, SANTOS VIOLETA LEYVA CERNA egresada de la Facultad de ciencias de la salud y  Escuela Académica Profesional de TECNOLOGÍA MÉDICA /  Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **DESEMPEÑO DE PRUEBAS DE MEZCLAS PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN PACIENTES CON TTPA PROLONGADO** HOSPITAL VIRGEN DE LA PUERTA TRUJILLO, 2024.

Asesorado por el docente DR. PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJIA DNI 06796414 ORCID [0000-0002-9809-6789](https://orcid.org/0000-0002-9809-6789) tiene un índice de similitud de catorce 14 % con código oid: 14912:590340961 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.



.....  
SANTOS VIOLETA LEYVA CERNA  
DNI: 18019697



.....  
PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJIA  
DNI: 06796414

Lima, 8 de febrero del 2026

## INDICE

<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....</b>	<b>01</b>
1.1 Planteamiento del problema.....	01
1.2 Formulación del problema .....	02
1.2.1 Problema general.....	02
1.2.2 Problemas específicos .....	03
1.3 Objetivos de la investigación.....	03
1.3.1 Objetivo general.....	03
1.3.2 Objetivos específicos.....	03
1.4 Justificación de la investigación .....	03
1.4.1 Importancia de la investigación.....	04
1.4.2 Viabilidad de la investigación.....	04
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>04</b>
2.1 Antecedentes.....	04
2.1.1 Internacionales.....	04
2.1.2 Nacionales.....	11
2.2 Bases teóricas.....	11
2.2.1 Variable 1.....	11
2.2.2 Variable 2.....	14
2.3 Formulación de hipótesis (sólo si corresponde).....	17
2.3.1 Hipótesis general.....	17
2.3.2 Hipótesis específicas.....	17
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGIA.....</b>	<b>18</b>

3.1	Métodos tipo y nivel de la investigación .....	18
3.1.1	Métodos de la investigación.....	18
3.1.2	Tipos de investigación.....	18
3.2	Nivel de investigacion.....	18
3.3	Diseño de la investigacion.....	18
3.4	Población, muestra y muestreo.....	19
3.4.1	Población.....	19
3.4.2	Muestra.....	19
3.4.3	Muestreo .....	20
3.5	Variables y operacionalización .....	20
3.6	Método de instrumentos de recolección y análisis datos .....	21
3.6.1	Técnicas .....	21
3.6.2	Instrumentos .....	22
3.6.3	Plan de procesamiento y análisis de datos .....	22
3.6.4	Aspectos éticos .....	22
<b>CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....</b>		<b>23</b>
4.1	Cronograma de Actividades .....	23
4.2	Presupuesto: Gastos propios .....	23
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>		<b>24</b>
<b>ANEXOS.....</b>		<b>28</b>

# CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

## 1.1 Planteamiento del problema

En Grecia antigua, Hipócrates postuló que la sangre constituía uno de los cuatro humores primordiales y abogó por la aplicación de frío en las lesiones con el propósito de controlar la hemorragia (1). La hemostasia es esencial para diversas especialidades médicas, sobre todo en cirugías (2).

La carencia congénita de este factor VIII tiene un predominio mundial estimada de 1 por cada 300.000 a 1 por cada 500.000 personas, la hemofilia se considera una enfermedad infrecuente, puesto que es incidente en caso por aproximado de 15,000 personas. Asimismo; es poco común que se siga destacando, es importante conocer sus características clínicas, así como las cifras de incidencia, prevalencia y letalidad (3). hemostasia es el conjunto de acontecimientos fisiológicos utilizados para detener la hemorragia y restauración de la circulación (4),

En 2019, Perú aprobó la ley 29698, que es de interés nacional priorizando el tratamiento de pacientes con enfermedades raras o huérfanas (5). Esta ley establece la creación de un plan nacional para prevenir, diagnosticar, tratar, rehabilitar y dar seguimiento a personas con enfermedades raras. También establece la formación de una red nacional de evaluación de tecnologías sanitarias, que será responsable de mantener una data actualizada (6). La prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa) es muy solicitada globalmente (7). La evaluación Deficiencia de factores de vía intrínseca y vía final común Inhibidores específicos (8). La participación de estas vías intrínsecas y comunes participa del procedimiento de la coagulación (9).

La prueba (PTTa) es superior a 100 segundos se considera un evento adverso y suele manifestarse con síntomas como hematomas y sangrado (10). El desafío del diagnóstico son las coagulopatías leves, ya que pueden presentar síntomas leves o inaparentes en el desafío hemostático por trauma o cirugía o, la menstruación (11).

Prueba de mezclas es una técnica que se emplea para evaluar si la extensión del tiempo de coagulación se corrige, combinando con plasma normal con plasma del

enfermo, utilizada para identificar Inhibidores de la Coagulación (12) son proteínas específicas que desempeñan un papel fundamental en el proceso de coagulación (13). Si hay una falta de alguno de estos factores, puede resultar en una prolongación del tiempo de coagulación Si se produce la corrección, indica que la prolongación inicial estaba vinculada a una carencia de factor de coagulación (14). Si el TTPa es prolongado no corrige después de combinar la sangre del paciente con plasma normal, señala la existencia de un inhibidor factor VIII en la muestra original (15).

La información es escasa sobre el desempeño de las pruebas de mezclas y la identificación inhibidores al factor VIII a nivel nacional (14) frecuente se encuentran una extensión de este tiempo de coagulación cuando el tiempo de protrombina PT es normal (16). Esta situación se observa comúnmente en diversos contextos clínicos, lo que plantea a menudo un desafío diagnóstico tanto para los médicos como para el personal de laboratorio (11). La estandarización y protocolos es esencial para la ejecución del estudio de mezclas y la interpretación de los productos obtenidos (12). ayudaría a reducir la variabilidad y garantizar una evaluación más precisa (14).

En el Hospital de Es salud Alta Complejidad Virgen de la puerta HACVP teniendo el objetivo, implementar en el petitorio masivo de análisis (estudio de mezcla ) dando a conocer la importancia de la prueba ante un resultado con valores TTPa prolongados permitiéndonos identificar la presencia de la inhibición de factor VIII. Ayudando a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## **1.2 Formulación del Problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es el desempeño de las Prueba de Mezclas para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024?

### **1.2.2. Problemas Específicos**

1. ¿Cuál es la frecuencia del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado como indicador clave de posibles alteraciones en la coagulación, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024?
2. ¿Cómo se evaluarán las pruebas de Mezclas como herramienta de diagnóstico, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024?
3. ¿Cómo se identificará los inhibidores al factor VIII en los alargamientos del tiempo TTPa, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024?

## **1.3 Objetivos de la investigación**

### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar el desempeño de la Prueba de Mezclas para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado del Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Identificar la frecuencia del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado como indicador clave de posibles alteraciones en la coagulación, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024.
2. Determinar la evaluación de las pruebas de Mezclas como herramienta de diagnóstico, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024.
3. Identificar los inhibidores al factor VIII en los alargamientos del tiempo TTPa prolongado, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo 2024.

## **1.4 Justificación de la investigación**

La prueba de mezcla o corrección con plasma normal es una herramienta valiosa en la investigación clínica, es el procedimiento elegido para analizar la consecuencia de un resultado prolongado del tiempo parcial de tromboplastina parcial activada (TTPa) teniendo como objetivo en este estudio identificar la presencia de inhibidores al factor VIII. Permitiendo a los Médicos hematólogos monitorizar

evaluar la eficacia de las terapias ajustando dosis y estandarizando resultados, para evitar complicaciones hemorrágicas.

La ventaja de esta prueba es relativamente sencilla y de bajo costo, proporcionando una información detallada, es de gran importancia la inclusión del examen de corrección con plasma normal como parte de los protocolos estándar para la evaluación de los trastornos de coagulación siendo respaldada por guías clínicas y organizaciones de salud de allí su importancia y su validez en la práctica médica.

#### **1.4.1 Importancia de la Investigación**

La prueba de mezclas permitirá a los profesionales de la salud identificar inhibidores del factor VIII en pacientes con TTPa prolongados, no sólo es relevante desde una perspectiva médica, sino que también tiene un impacto social positivo al mejorando el servicio médico y el bienestar de los pacientes afectados por trastornos de coagulación.

#### **1.4.2 Viabilidad de la Investigación**

Es factible permitiendo identificar el motivo fundamental de los trastornos de la hemostasia, con un resultado de TTPa prolongado con respecto a sus valores normales, la utilidad de este examen permitirá identificar los inhibidores del factor VIII, ayudando al diagnóstico y tratamiento oportuno sugiriendo a los médicos solicitar en el petitorio el examen pruebas de mezclas o corrección con plasma normal, ya que existe una escasa información de esta prueba en el hospital a realizar el estudio.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

#### **2.1.1 Internacionales**

Jennifer S. et al. (EE. UU., 2024) Estados Unidos Deficiencia Rara de Precalicroína Identificada Durante el Estudio de un TTPa Prolongado Aislado. La prolongación del TTPa generalmente se asocia con la insuficiencia de factores de coagulación de

el mecanismo interno o la existencia de inhibidores, lo que conlleva un mayor riesgo de hemorragia. No obstante, ciertas deficiencias poco comunes, como de los elementos de interacción en la coagulación (Elemento XII, enzima precalicreína y proteína cininógeno de gran tamaño), también prolongan el TTPa sin predisponer a sangrados clínicos significativos. Este informe presenta el relato de una paciente femenina con una edad de 71 años con diagnosticada con carcinoma gástrico, el cual, requirió evaluación preoperatoria para una intervención quirúrgica. Los análisis prequirúrgicos revelaron un TTPa prolongado aislado de 121,3 segundos, mientras que el tiempo de protrombina se encontraba dentro del rango normal (12,5 segundos). Dado el hallazgo y el antecedente de hemorragia postoperatoria significativa en cirugías previas, la paciente fue remitida al servicio de Hematología. La paciente no presentó signos de diátesis hemorrágica, aunque refirió hematomas leves en la mama tras una biopsia. Los estudios iniciales descartaron las causas más comunes de prolongación del TTPa, incluyendo deficiencias de los elementos VIII, IX y XI. Asimismo; de la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos. La prueba de mezcla con plasma normal mostró una corrección completa del TTPa, lo que indicaba una deficiencia de factores de coagulación. La actividad del factor XII fue normal (110,2%), mientras que la actividad de precalicreína se encontró significativamente disminuida (<15%; rango de referencia: 55%-207%). La actividad de cininógeno de alto peso molecular fue normal (177%; rango de referencia: 65%-135%). Estos hallazgos, junto con el TTPa prolongado persistente, fueron consistentes con una deficiencia congénita de precalicreína. Conclusión: Este caso subraya la relevancia de considerar las deficiencias de factores de contacto como una causa infrecuente de TTPa prolongado. Aunque estas deficiencias no aumentan el riesgo de sangrado, su identificación es crucial para evitar preocupaciones innecesarias, optimizar la evaluación preoperatoria y prevenir intervenciones médicas innecesarias. (17)

Bouselama Emna et. al. (España, 2023) Hemofilia A adquirida tras la vacuna contra la COVID-19: informe de un caso, de hemofilia A adquirida (AHA) inducida por la vacunación contra la COVID-19 sucedió después de la vacunación con ácido desoxirribonucleico (ADN) del vector adenovirus y ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del SARS-CoV-2 Vacunas basadas en virus. En este artículo, y hasta donde sabemos, informamos del primer caso de AHA que se produjo después de

una vacuna inactivada Sinovac-CoronaVac contra la COVID-19. Paciente de 69 años con dolor intenso en la pierna izquierda que limitaba la movilidad física debido a una equimosis de 5 x 6 cm ubicada en la parte interna del muslo izquierdo, la cual había aparecido espontáneamente 5 días antes de la consulta y sin noción de trauma. El paciente no tenía antecedentes médicos personales conocidos. Recibió la segunda aplicación de CoronaVac Sinovac 30 días antes de la consulta. Un examen físico adicional reveló la presencia de otras dos equimosis: una en la cara interna del antebrazo derecho, que comenzaba en la muñeca y llegaba al codo y la otra en el flanco izquierdo del abdomen. La evaluación médica de AHA basándose en la manifestación médica y se confirmó con un TTPa prolongado, insuficiencia del factor VIII y la existencia de un inhibidor de FVIII. El paciente fue tratado con éxito con corticosteroides y dosis bajas de Rituximab. Conclusión Los médicos deben considerar la AHA frente a un TTPa prolongado con o sin sangrados espontáneos incluso después de una infección por el virus COVID-19 inactivado. (18)

Guerrero et al. (España, 2022) Hemofilia A adquirida: experiencia de 15 años en un solo centro sobre demografía, características clínicas y resultados El presente estudio analiza la experiencia durante 15 años en el manejo de la hemofilia A adquirida (AHA), con la finalidad de comprender mejor las propiedades de esta población y los resultados del tratamiento. Procediéndose a un análisis retrospectivo de 26 personas con diagnóstico con AHA y tratados en el hospital entre enero de 2006 y enero de 2021. los pacientes de 30 y 85 años; el 46,1% eran hombres. Además, el 46,1% no presentaba enfermedades subyacentes conocidas, el 27% tenía una neoplasia maligna, el 7,6% sufría otras patologías y el 19,3% desarrolló AHA en el contexto de otra condición. Todos los pacientes experimentaron episodios hemorrágicos, fueron tratados con agentes de bypass y terapia inmunosupresora para eliminar el inhibidor. Del total, el 53,8% presentó hemorragias graves. El 69% logró la remisión completa de la enfermedad, aunque el 26,9% falleció durante el seguimiento, sin que las hemorragias fueran la causa directa de las muertes. Este estudio resalta la importancia de una presunción médica temprana y la remisión oportuna a hospitales especializados con conocimientos previos y recursos de laboratorios adecuados en el tratamiento de la AHA. (19).

Eric A. et al. (Estados Unidos, 2022) Inhibidores adquiridos del factor VIII: un análisis clínico de un hombre con edad de 65 años y con diabetes tipo 2,

hipertensión e hiperlipidemia consultó a su médico debido a hematomas y rigidez en la zona inferior de su extremidad izquierda que habían aparecido unas semanas antes, se descartó la trombosis venosa profunda, pero se encontró (aPTT) prolongado de 60 seg el paciente comenzó a tomar Celebrex (celecoxib) para su malestar, pero posteriormente desarrolló nuevas áreas de moretones extensos y fue hospitalizado, El aPTT prolongado persistió y se detectó un factor VIII (FVIII) indetectable. se realizó un estudio de mezcla, En este caso, la falta de corrección del aPTT indicó la presencia de inhibidores, los cuales pueden ser autoanticuerpos, anticuerpos dirigidos a factores de coagulación específicos, heparina, anticoagulantes orales directos o anticuerpos antifosfolípidos. El tratamiento HA con inhibidores del FVIII como plasmaféresis, inmunoadsorción, inmunoglobulina y agentes inmunosupresores se utilizaron diferentes combinaciones para reducir el nivel de inhibidor y aumentar la actividad del FVIII. Monitoreo y Resultados Las pruebas de actividad del FVIII y del inhibidor se repitieron varias veces a la semana. Dos semanas después de iniciar el tratamiento, el nivel de inhibidor del paciente había disminuido y los niveles de actividad del FVIII aumentaron de indetectables a 4%, con un rango de referencia entre 50% y 150%. A las seis semanas, el nivel de actividad del FVIII se estabilizó en el 60%, lo cual permitió ajustar el plan de tratamiento. Identificar la presencia de la hemofilia adquirida tipo A es complicado por su origen autoinmune es crucial identificar mediante estudios de mezcla y monitoreo continuo de los niveles de factores y títulos de inhibidores para ofrecer un tratamiento adecuado. Conclusión La identificación rápida y el tratamiento adecuado son esenciales para reducir la mortalidad en pacientes con hemofilia adquirida tipo A. (20)

Denessen EJS, et al. ( Países Bajos, 2020). Los autores de este estudio afirman que las actividades preanalíticas son altamente susceptibles a equivocaciones, particularmente en el período de conservación de la sangre, lo que puede generar resultados incorrectos. Los autores de esta investigación supervisaron el período de almacenamiento máximo de muestras de sangre centrifugadas (plasma) para conseguir resultados fiables. Muestras de sangre obtenidas con anticoagulante citrato de sodio (2,7 ml. tubos de citrato) de pacientes hospitalizados que estaban realizando habituales ensayos de coagulación. Los ejemplares fueron centrifugados y el plasma a nivel del sedimento se conservó a temperatura ambiente. Cada

componente de la sangre del sistema hemostático fue evaluado a 2, 4, 6, 12 y 24 horas, utilizando analizadores de coagulación Sysmex CS2100. Indicaron que el tiempo de protrombina (PT) y el índice internacional normalizado (INR) pueden ser guardados y conservados hasta 24 horas; Además, se recomienda realizar medidas confiables de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) dentro de las primeras 2 horas de almacenamiento. Durante un episodio trombotico apremiante, los niveles elevados de factor VIII pueden disminuir el tiempo de tromboplastina parcial activada, generando falsos negativos en la detección (20)

Fernández-Guerra et al. (México, 2020) Se produjo un informe de caso llamado "Manifestaciones orales de hemofilia adquirida A tipo A. Reporte de un caso clínico". Se informó que una mujer de 80 años presentaba dolorosas hemorragias en la mucosa bucal. En sus experimentos de laboratorio, se detectan altos tiempos de aPTT, protrombina y altos niveles de inhibidor de FVIII. Durante seis semanas, el paciente recibió tratamiento con un factor VII recombinante activado y una combinación de prednisona y ciclofosfamida. Una vez que TTPa se normalizó, la terapia fue interrumpida. La manifestación clínica puede variar y puede mostrarse como púrpura (53,2%), hemorragia muscular intensa o retroperitoneal (50,2%), hemorragia mucosa (31,6%), hemartrosis (4,9%) o hemorragia intracerebral (1,1%). La detección de hemofilia A por adquisición es difícil debido a que no existe un antecedente familiar de hemorragias y su origen es autoinmune. Este trastorno usualmente se manifiesta con intensa, repentina hemorragia y se distingue por la larga duración de la tromboplastina. Conclusión Identificación y tratamientos inmediatos son esenciales para disminuir la mortalidad (21).

Olvera-Acevedo A, et al (México, 2020) efectuado un estudio sobre Hemofilia adquirida: un caso clínico de hemorragia causada por inhibidores del factor VIII. Una mujer de 65 años presentó hematomas no relacionados con trauma, manifestando astenia, adinamia y dificultad para respirar. Los resultados de laboratorio mostraron hemoglobina 7,1 g/dl, hematocrito 21%, volumen corpuscular medio 91 fl, hemoglobina corpuscular media 29,6 pg y tiempos de coagulación prolongados (TTPa [TTPa] 100 segundos), con tiempo de protrombina e INR (Índice Internacional Normalizado) dentro de los parámetros normales (17 y 1,2 segundos, respectivamente), Por lo tanto, se realizaron a cabo pruebas de dilución con plasma sin la corrección de TTPa (1:2, 76,6 segundos; 1:4, 60

segundos; 1:8, 45 segundos), evidenciando la presencia del inhibidor. El diagnóstico fue corroborado por la reducción del factor VIII (1%) y la presencia de un inhibidor del factor VIII (256 UB). Se inició la terapia con prednisona y ciclofosfamida. Dado su intensa hemorragia, se necesitó tratamiento con concentrado de complejo de protrombina activado, y posteriormente, rituximab fue recomendado. Se experimentó una mejoría, incrementándose en los niveles de hemoglobina y disminución de TTPa desde la primera semana de tratamiento. Concluyéndose el manejo de la hemofilia adquirida que debe centrarse en tres aspectos clave: controlar la hemorragia de manera efectiva, investigar la causa subyacente descartando posibles neoplasias considerando la edad y el sexo de la persona, e iniciar sin demora el tratamiento inmunosupresor para reducir los niveles del inhibidor, Es un caso resáltate y de importancia a considerar esta patología de la hemostasia en la paciente púérpera. (22)

### **2.1.2 Nacionales**

Carlos H et al. (Perú,2023) Describe la situación de una paciente posparto de 34 años , quien, dos meses después de su segunda gestación, manifestó dolor lumbar , hematuria y hematoma en la región glútea derecha , sin tener antecedentes de menstruación. Dado el agravamiento de las hemorragias , fue trasladada al departamento de emergencias. Se realizaron pruebas auxiliares de perfil de coagulación con un resultado extendido de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) de 91,2 segundos. Los demás elementos del hemograma, bioquímica, electrolitos, perfil hepático y perfil de coagulación se encontraban en valores normales. Los resultados de la prueba de mezcla con plasma normal y la medición de niveles de inhibidor del factor VIII corroboraron el diagnóstico de hemofilia A, un trastorno de la hemorragia poco común a nivel mundial, y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos inhibidores orientados hacia un factor de coagulación, a menudo factor VIII. Las causas varían, incluyendo el posparto. Esta enfermedad de hemostasia en el paciente posparto, caracterizada por hemorragias persistentes provenientes de la cirugía, una amplia hematoma y la ausencia de antecedentes de hemorragias, es un caso relevante a tener en cuenta. Es una enfermedad rara cuya incidencia (estimada en 1,5 casos por millón de personas al año) puede ser infravalorada debido a falta de conocimiento,

restricciones en el registro, o una manifestación clínica fatal que impide su confirmación. (23)

Portugal W (Perú 2012 hasta el 2022) llevo un estudio de Un total de 23 pacientes fueron diagnosticados con hemofilia adquirida (HA) en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martinas. De ellos, el 65,2 % eran mujeres, con una edad promedio de  $62,7 \pm 18$  años, abarcando un rango de 34 a 89 años. En cuanto a la causa de la enfermedad, el 73,9 % presentó una etiología idiopática, mientras que en otros casos se relacionó con lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide y puerperio. Desde el punto de vista clínico, el 91,3 % manifestó episodios de sangrado leve, mientras que el resto presentó metrorragia y hemorragia digestiva severa. Los análisis de laboratorio mostraron un tiempo de protrombina activado (TPTa) prolongado, con una media de  $83,9 \pm 18,7$ . Además, el 82,6 % de los pacientes presentó una prueba de mezcla con plasma normal que no logró corregirse, y el 69,5 % tenía niveles de Factor VIII por debajo de 1. Los demás parámetros de coagulación se mantuvieron dentro de los valores normales. (25).

Salazar, J. P. R. (Perú, 2017) se realizó la investigación titulada El estudio titulado “Frecuencias de inhibidores contra Factor VIII en pacientes con hemofilia tipo A del Centro de Hemofilia del Hospital Nacional Dos de Mayo” tuvo como objetivo determinar la frecuencia de inhibidores contra el Factor VIII en pacientes con hemofilia tipo A en dicho hospital en Lima, Perú, durante el año 2015. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal en una muestra de 60 pacientes con hemofilia tipo A, evaluando la presencia de inhibidores mediante el Ensayo Bethesda – Nijmegen. Los hallazgos indicaron que, de los 60 pacientes, el 6,7 % tenía hemofilia leve A, el 16,7 % hemofilia moderada y el 76,7 % hemofilia severa. Se identificaron inhibidores en 2 pacientes (3,3 %), uno de los cuales presentó un título bajo de inhibición (5,0 UB/ml). En conclusión, la frecuencia de inhibidores encontrada (3,3 %) fue menor en comparación con estudios en otros países, y no se halló una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la hemofilia y la presencia de inhibidores. (26).

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Prueba de mezclas**

Se trata de una técnica de laboratorio utilizada para determinar el motivo de la prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), aunque también puede aplicarse cuando se observa un aumento en el Tiempo de Protrombina (TP) (27), se trata de una herramienta diagnóstica fundamental en el análisis de trastornos de la coagulación, cuyo propósito es determinar si la prolongación de los estudios de coagulación se debe a un déficit de factores, lo que conlleva un riesgo hemorrágico, o si, por el contrario, está relacionada con la presencia de inhibidores específicos o inespecíficos contra ciertos factores de coagulación, lo que puede derivar en un riesgo hemorrágico o trombótico. A partir de esta prueba, se definen los estudios adicionales a realizar en el Laboratorio de Hemostasia, encaminados a la investigación y detección de inhibidores del factor VIII en pacientes con TTPa prolongado (29).

- **Procedimiento**

Este método emplea sangre venosa tratada con citrato sódico como anticoagulante, lo que permite preservar la muestra para su análisis, sometida a centrifugación. 3500 por 15 minutos plasma pobre en plaquetas, verificando que el paciente no tome anticoagulantes o la muestra este contaminada con heparina, No se necesita que el paciente realice una preparación especial antes de la prueba (28). Esta prueba implica la combinación de ambos plasmas del paciente y del control en proporción 1:1, El plasma normal La muestra utilizada en este método contiene factores de coagulación en concentraciones normales, lo que permite evaluar posibles alteraciones en el proceso de coagulación. generalmente los individuos elegidos para el pool de plasma son los donadores del Banco de sangre, seguido de la evaluación para determinar Tras incubar la mezcla de plasma del paciente con plasma normal durante dos horas a 37°C, se procede a medir el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa). Si el tiempo de coagulación se normaliza, indica que la

alteración inicial se debía a un déficit de factores de coagulación. Por el contrario, si el tiempo permanece prolongado, sugiere la presencia de inhibidores que interfieren con el proceso de coagulación. Este análisis es clave en la evaluación de trastornos hemorrágicos y trombóticos. (27).

Los tiempos de TTPa obtenidos de la mezcla se comparan con aquellos resultantes de la incubación por separado de plasma del paciente y plasma de control con tromboplastina, los cuales se combinan justo antes de la recalcificación, manteniendo las mismas condiciones. Si en el plasma del paciente existen anticuerpos dirigidos contra un factor de la vía intrínseca, el tiempo de coagulación de la mezcla conjunta de ambos plasmas será superior al del tubo en el que se incubaron por separado. Esto sugiere que los anticuerpos han degradado el factor presente en el plasma de control. Para interpretar los resultados de la prueba de mezcla con plasma normal, se emplea el índice de Rosner, expresado en porcentaje. (29).

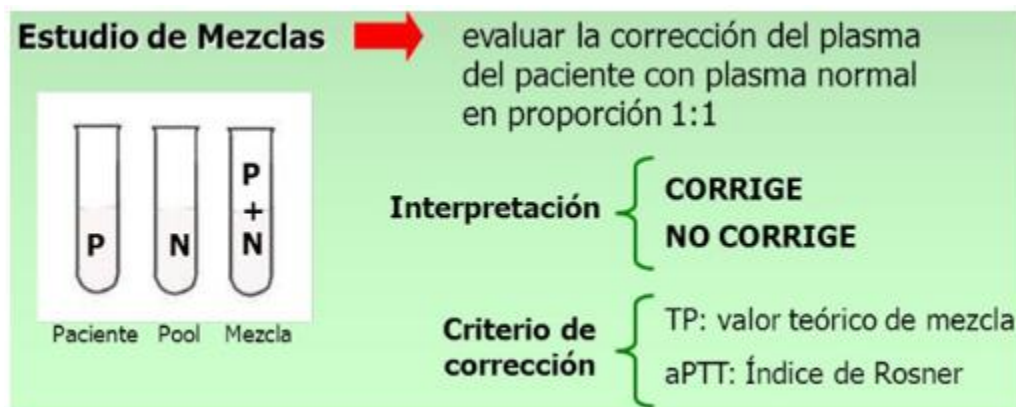


Fig. 1 Chang SH, Tillema V, Scherr D. Una fórmula de "corrección porcentual" para la evaluación de estudios de mezcla. Am J Clin Pathol 2002; 117:62-73.

- **Datos de referencia**

Indicador de Rosner (IR) inferior a 12% corrección.

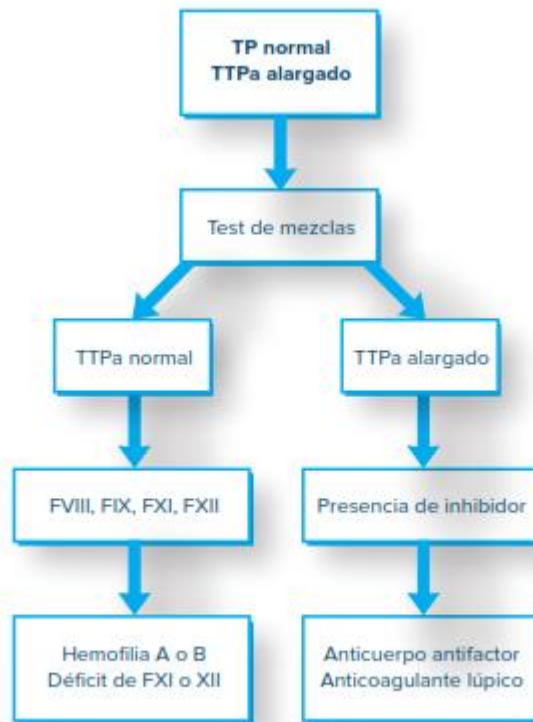
IR superior a 15% no corrección.

IR entre 12-15% margen de indeterminación que debe ser evaluado por un especialista en hemostasia. (27).

- **Análisis de valores obtenidos**

La evaluación de la corrección o no del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) se basa en el cálculo del índice de Rosner, mediante la fórmula:  $IR = [(TTPA \text{ de la mezcla} - TTPA \text{ de control}) / TTPA \text{ del paciente}] \times 100$ . Se considera que la corrección ha ocurrido cuando el índice de Rosner es menor a 12%, mientras que la ausencia de corrección se establece con valores superiores a 15%. Además, existe un rango de incertidumbre entre el 12% y el 15%, donde la interpretación debe ser realizada con precaución. (28).

Si el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) se corrige en la prueba de mezcla, sugiere un déficit de factores de coagulación, como en casos de Hemofilia A o B o deficiencia de factor XI. En cambio, si la corrección no ocurre, podría indicar la presencia de un inhibidor del factor VIII o la existencia de un anticoagulante circulante de tipo lúpico. La corrección inicial con prolongación posterior tras incubación: Suele indicar la existencia de un inhibidor determinado que actúa en forma lenta, como un inhibidor de factor VIII se debe tener en cuenta los resultados de esta prueba e interpretarse junto con otros estudios complementarios, como: Estudios específicos de inhibidores (por ejemplo, ensayo de Bethesda para inhibidores de factor VIII y Pruebas de actividad de factores de coagulación (29).



Algoritmo diagnóstico ante TTPa alargado

**Fig. 2** Fuente “Consultas relacionadas en las pruebas básicas de coagulación Aval científico SETH. Dra. Ana Moretó Quintana / Dra. Cristina Sierra Aisa Hospital Universitario Cruces”.

### 2.2.2 Definición Inhibidor al factor VIII

Los anticuerpos contra el factor VIII actúan como inhibidores que bloquean la actividad del factor VIII, una proteína crucial para la coagulación de la sangre. Estos inhibidores pueden surgir en personas con hemofilia A y también en individuos sin antecedentes de problemas hemorrágicos, en un fenómeno llamado hemofilia adquirida.

- **Hemofilia A y hemofilia B**

La hemofilia es una afección hemorrágica de carácter genético, con herencia recesiva y vinculada al cromosoma X, donde se localizan los genes responsables de la producción de los factores de coagulación VIII (Hemofilia A) y IX (Hemofilia B). (27). Pueden tener un origen hereditario

o adquirido, siendo las hereditarias provocados por modificaciones genéticas en los genes responsables de la producción del factor VIII o IX de la coagulación. Por otro lado, las formas adquiridas surgen debido al desarrollo de autoanticuerpos vinculados con trastornos autoinmunes, procesos oncológicos o factores de origen desconocido (7). Asimismo; la hemofilia adquirida es considerablemente menos frecuente que la forma congénita. (29). La existencia de un inhibidor conlleva un aumento en la enfermedad y los gastos de tratamiento, ya que los pacientes no muestran respuesta a las terapias convencionales.

- **Aumento en la incidencia y gravedad de los episodios hemorrágicos**  
Los inhibidores del factor VIII aumentan la frecuencia y gravedad de las hemorragias en personas con hemofilia A, ya que los tratamientos habituales con factor VIII dejan de ser efectivos. Esto resulta en una mayor tendencia a sufrir hemorragias espontáneas o tras lesiones, las cuales pueden ocurrir en los músculos, articulaciones o incluso dentro del cráneo, y pueden ser potencialmente mortales.
- **Complicaciones a largo plazo** Las hemorragias frecuentes, sobre todo en las articulaciones, pueden causar artropatía hemofílica, una condición dolorosa y debilitante que lleva a deformidades y discapacidades.
- **Impacto negativo en el bienestar y las condiciones diarias de una persona.** El manejo complejo de la enfermedad y las constantes hospitalizaciones impactan negativamente en el bienestar general de los pacientes y sus seres queridos, limitando su integración en actividades cotidianas generando estrés psicológico el problema viene cuando el cuerpo desarrolla anticuerpos que van en contra del factor VIII. Es como si el sistema inmunológico se confundiera y pensara que el factor VIII es un invasor. Estos anticuerpos, que son lo que llamamos inhibidores, bloquean la acción del factor VIII y, claro, sin su ayuda, el proceso de coagulación se vuelve un problema (28).

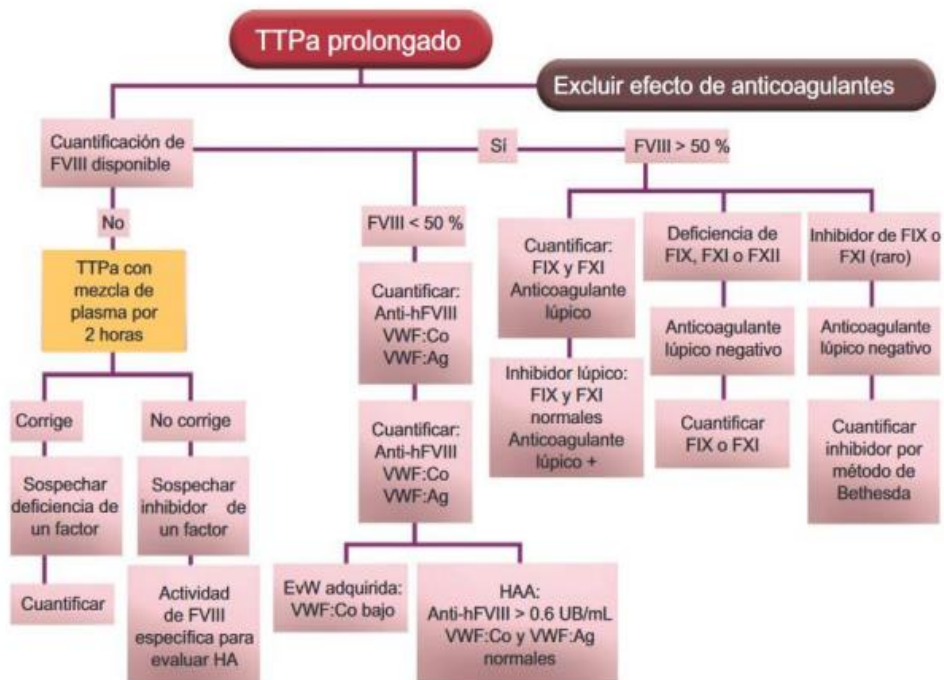


Fig. 3 “Kasper CK. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX: an introductory discussion for Physicians. World Federation of Hemophilia (WFH) 2004; 34:1-26.”

- **Definición Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)**

La TTPa, es un analito utilizado para medir cuánto tiempo el proceso de coagulación en la muestra sanguínea ocurre de manera lenta. Esta prueba evalúa cómo funcionan los mecanismos internos y compartidos del proceso de coagulación de la sangre., Es parte de esas pruebas que los médicos piden para ver si el sistema de coagulación está funcionando bien.

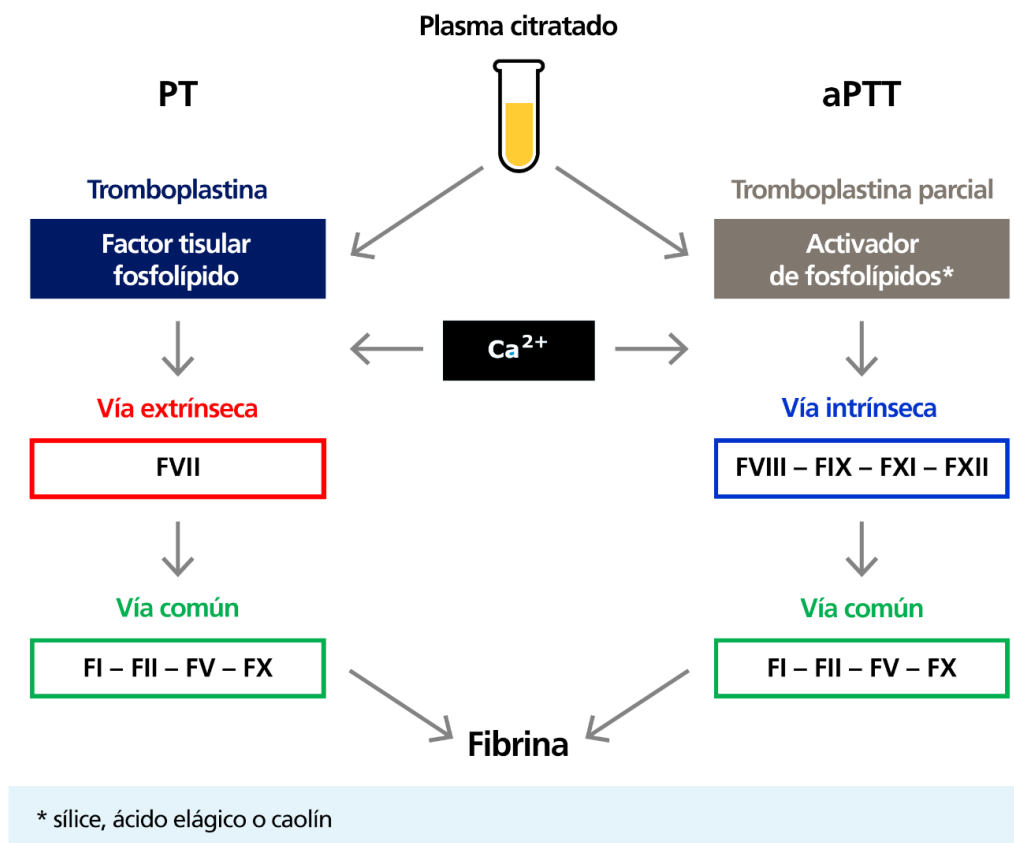


Fig. 4 “Mecanismo de acción y vías evaluadas por las pruebas de PT y aPTT

Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulación* 2005;112: e53-60.”

- **Método**

Para realizar la prueba de TTPa, se obtiene una muestra de sangre del individuo verificando la preanalítica. Esta muestra es mezclada con sustancias que activan la Mecanismo interno de la coagulación en el que se registra el tiempo requerido para la formación de un coágulo en segundos. (29).

- **Interpretación de resultados**

Resultado prolongado: Puede sugerir Alteraciones en la producción o función de los factores responsables del proceso de coagulación, presencia de anticoagulantes lúpicos, uso de heparina, o enfermedades hepáticas normal o elevado generalmente indica que las vías intrínseca y común de la coagulación están funcionando correctamente. Es una herramienta esencial para diagnosticar y manejar trastornos

de la coagulación, proporcionando información crucial para evaluar cómo coagula la sangre de un paciente. (30)

## **2.3 Formulación de hipótesis**

### **2.3.1 Hipótesis General**

El desempeño de la prueba de mezclas es eficaz para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado del Hospital Virgen de La Puerta (HVP), Trujillo, en el año 2024.

### **2.3.2 Hipótesis específicas**

1. La prueba de mezclas permite diferenciar entre deficiencia de factor VIII e inhibidores adquiridos en pacientes con TTPa prolongados del hospital Virgen de La Puerta Trujillo en el año 2024.
2. Los pacientes con TTPa prolongado y resultados de prueba de mezclas no corregidos tienen mayor probabilidad de presentar inhibidores al factor VIII prolongados del hospital Virgen de La Puerta Trujillo en el año 2024.
3. El uso oportuno de la prueba de mezclas mejora el diagnóstico precoz de inhibidores al factor VIII, optimizando el manejo clínico de los pacientes con TTPa prolongado del hospital Virgen de La Puerta Trujillo en el año 2024.

## CAPÍTULO III: METODOLOGIA

### 3.1 Métodos tipo y nivel de la investigación

#### 3.1.1 Métodos de la investigación

Este trabajo se desarrolla de una manera **cuantitativa** por que nos permite medir fenómenos con precisión y objetividad. Los datos numéricos son menos susceptibles a interpretaciones subjetivas, garantizando la confiabilidad y fiabilidad en la precisión de los valores obtenidos en la evaluación. (31)

#### 3.1.2 Tipos de investigacion

**Básica:** La investigación fundamental, también denominada investigación pura, busca expandir el conocimiento esencial, este tipo de investigación se realiza con el objetivo de entender mejor los fenómenos y procesos subyacentes en diversas áreas del conocimiento (32).

### 3.2 Nivel de investigacion

**Observacional:** Es un tipo de estudio en el que los investigadores observan y registran el comportamiento de los sujetos sin intervenir o manipular las variables del estudio (31).

**Retrospectiva:** Se centra en el análisis de datos existentes o eventos que ya han ocurrido. En lugar de recolectar nuevos datos, los investigadores utilizan registros históricos, bases de datos, archivos, o historias clínicas para buscar patrones y relaciones entre variables (32).

**Transversal:** Es un estudio que consiste en la recopilación de datos de una población o de una muestra representativa en un solo momento determinado. (33).

### 3.3 Diseño de la investigacion

**No experimental:** Este diseño se desarrolla sin intervención deliberada del investigador sobre las variables, permitiendo observarlas en su estado natural., es decir,

observa los fenómenos tal como ocurren en la realidad sin intervenir analiza y sacas conclusiones no hacen experimentos en laboratorio ni pruebas con grupos de control.  
(33)

### 3.4 Población, muestra y muestreo

#### 3.4.1 Población

200 pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de Puerta ESSALUD-Trujillo atendidos en área de Medicina Interna entre Enero y Diciembre del año 2024

#### 3.4.2 Muestra

Se usará la siguiente fórmula de población finita (33).

De una población de 200 pacientes con TTPa prolongados procedentes de Medicina interna.

Error máximo:  $e = 0.2$

Desviación Típica:  $\sigma = 0.6$

Nivel de Confianza:  $1 - \alpha = 0.95$  entonces  $\alpha = 0.05$

Ahora calculamos el valor de  $Z = ?$

$$Z_{1-\alpha/2} = Z_{1-0.05/2} = Z_{0.975}$$

De la tabla de distribución normal el valor de  $Z$  más cercano a 0.975

El cual nos da el valor de  $Z = 1.96$ , reemplazamos los datos en la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N(Z)^2(\sigma)^2}{(N-1)(e)^2 + (Z)^2(\sigma)^2}$$

$$n = \frac{(200)(1.96)^2(0.6)^2}{(200-1)(0.2)^2 + (1.96)^2(0.6)^2}$$

$$n = 30 \text{ pacientes}$$

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes entre las edades de 18 a 70 años atendidos en los consultorios externos y hospitalización de medicina interna, con resultado de TTPa prolongado.
- Pacientes del área Hematología entre las edades de 18 a 70 años con resultado de TTPa prolongado.
- Pacientes con coagulopatías conocidas: Hemofilia u otras deficiencias de factores de coagulación no investigados.
- Pacientes que reciben tratamiento con factor VIII

### **Criterios de exclusion**

- Pacientes pediátricos de ambos sexo
- Pacientes embarazadas
- Pacientes hematológicos expuestos a tratamiento con anticoagulantes Warfarina, heparina, rivaroxabán, apixabán, dabigatrán, etc.
- Pacientes con condiciones médicas graves no controladas como enfermedades hepáticas o renales avanzadas.
- Pacientes con infecciones activas o crónicas que puedan influir en los resultados:
- Pacientes con Infecciones bacterianas, virales o fúngicas no controladas VIH/SIDA.

### **3.4.3 Muestreo**

Pacientes del hospital de alta complejidad virgen de puerta ESSALUD-TRUJILLO atendidos en área de Medicina Interna entre los meses de enero a diciembre del año 2024.

### **Muestreo No Probabilístico (No Aleatorio)**

La selección no es al azar se eligen participantes según criterios específicos, es más práctico, pero menos representativo.

**Por juicio o criterio:** Se seleccionan personas que cumplen criterios de selección.

### 3.5. Variables y Operacionalización

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
Prueba o test de mezclas	Es la técnica de laboratorio preferida para analizar la causa de una prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), aunque también puede utilizarse en casos de un Tiempo de Protrombina (TP) extendido (27).	Consiste en la ejecución de análisis especializados en laboratorio para evaluar el proceso de hemostasia, derivados de una prolongación del TTPa en pacientes, para distinguir entre la ausencia de factores de coagulación y la presencia de inhibidores	<p>TTPa Valores normal de 25 a 35 segundos (en adultos sanos)</p> <p>Si la prueba de mezcla corrige, se sugiere deficiencia de factor.</p> <p>Si no se corrige, sugiere la presencia de un inhibidor (como anticuerpos contra el factor VIII).</p>	Nominal	<p>Presencia o ausencia de corrección en el TTPa</p> <p>Si el índice de Rosner es inferior a 12% entonces hay corrección.</p> <p>Si el índice de Rosner es superior a 15% entonces no hay corrección.</p> <p>Si el índice de Rosner está entre el 12<sup>a</sup> al 15% entonces es un intervalo de incertidumbre</p>

<p>Inhibidor: Factor VIII</p>	<p>Estos anticuerpos bloquean la actividad del factor VIII, una proteína crucial para la coagulación de la sangre (29).</p>	<p>Presencia de anticuerpos contra el factor VIII confirmada mediante pruebas específicas en pacientes con TTPa prolongado y sin corrección en la prueba de mezcla.</p>	<p>Complicaciones a largo plazo, tratamiento necesario</p>	<p>Nominal</p>	<p>Presencia o ausencia de inhibidor del factor VIII</p> <p>Dosificación del inhibidor Bethesda (unidad Bethesda, UB):</p> <p>Cuantifica la cantidad de inhibidor.</p> <p><math>\geq 0.6</math> UB se considera positivo.</p>
-----------------------------------	---	---	--	----------------	---

## **3.6 Método de instrumentos de recolección y análisis datos**

### **3.6.1 Técnica**

Se utilizará análisis documental, pues se revisarán las historias clínicas seleccionando a pacientes con TPTa prolongados. La recopilación de la información se realizará mediante la descarga desde el sistema operativo del analizador MINDRAY 3600, donde se extraerá la información de los resultados de las muestras seleccionadas, siguiendo los criterios de inclusión establecidos. Todas las muestras procesadas en el laboratorio están identificadas con un código de barras para garantizar la trazabilidad tanto de la muestra como del paciente. Además, cada muestra posee una numeración interna consecutiva asignada por el laboratorio para facilitar su rápida identificación. Con los datos de la información recopilada requerida nos ayudaría a alcanzar las metas establecidas.

### **3.6.2 Instrumentos**

Este estudio de investigación tendrá lugar en el servicio de Hematología del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta, contando previamente con la autorización del jefe de servicio. Se empleará el análisis de documentos como técnica de estudio y la ficha de recolección de datos (Anexo 1) como instrumento. Dicha ficha se completará con información de los pacientes que presentan TPTa alterados que cumplan con los criterios de inclusión.

### **3.6.3 Plan de procesamiento y análisis de datos**

El Area Bajo la Curva (AUC: Area Under the Curve) es una medida estadística utilizada principalmente en el análisis de la eficacia de pruebas diagnósticas y modelos predictivos. Esta AUC, concierne al área bajo la curva de ROC, que gráfica la capacidad de un modelo o prueba diagnóstica para distinguir entre dos estados o clases .

En términos simples, si tienes la curva ROC, la AUC es el área total bajo esa curva desde (0,0) hasta (1,1).

## Interpretación de la AUC

$AUC = 0.5$ : expresa que este modelo no existe capacidad para distinguir, esto es, su desempeño no es mejor que el azar.

$0.5 < AUC < 0.7$ : Expresa que este modelo tiene capacidad para distinguir pobre.

$0.7 \leq AUC < 0.8$ : Expresa que este modelo tiene capacidad para distinguir aceptable.

$0.8 \leq AUC < 0.9$ : Expresa que este modelo tiene buena capacidad para distinguir.

$0.9 \leq AUC \leq 1$ : Expresa que este modelo tiene una excelente capacidad para distinguir.

### **3.6.4 Aspectos éticos**

Por la naturaleza del estudio no requiere consentimiento informado. Se obtendrán el permiso administrativo correspondiente del nosocomio, para obtener los datos de los pacientes a estudiar.

Se respetarán y protegerán la confidencialidad informativa de los datos de los individuos, el trabajo será revisado y aprobado por la comisión de ética de la universidad Norbert Wiener.

## CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 4.1 Cronograma de Actividades

AÑO	Marzo	Marzo	Marzo	Marzo	Abril	Abril	Abril	Abril	Mayo
Fase	1	2	3	4	1	2	3	4	1
Revisión bibliográfica									
Planteamiento del problema									
Elaboración de la operacionalización de las variables									
Formulación de objetivos e hipótesis									
Marco teórico, nivel y diseño metodológico									
Presentación de Proyecto									
Aprobación de proyecto									

## 4.2 Presupuesto: Gastos propios

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
materiales de escritorio			
Computadora / Laptop	1	2800.00	2800.00
Papel Bond A-4	1 millar	26.00	26.00
Bolígrafos	12	2.00	24.00
Subtotal			2850.00
Servicios terceros			
Gastos analíticos	1	250.00	250.00
Red de internet	1 mensual	40.00	40.00
Subtotal			290.00
Traslado			
Transporte	200	3.00	600.00
Subtotal			600.00
Material básico de laboratorio			
Tubos de ensayo	100	1.50	150.00
Tubos citrato de sodio	100	1.50	150.00
subtotal			300.00
<b>total</b>			<b>4040.00</b>

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. García HG, Herraiz R, Cristóbal J. “Enfermedad de von Willebrand y otros trastornos frecuentes de la coagulación. *Pediatría Integral*. 2021;243.  
<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/enfermedad-de-von-willebrand-y-otros-trastornos-frecuentes-de-la-coagulacion>.”
2. “Organización Mundial de la Salud [Internet]. Boletín de la Organización Mundial de la Salud: OMS; 2012. [Actualizado junio de 2012; citado Noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es>”
3. Nieto-Montegudo C, Cruz-García O, Nieto-Martínez GE, et al. “Evaluación preoperatoria de la hemostasia en cirugía mayor electiva. *Rev Mex Anest*. 2023;46(2):98-103. [doi:10.35366/110194](https://doi.org/10.35366/110194).”
4. Contreras-Pizarro CH, Chumpitaz-Anchiraico G, Ticona Sanjines R, Peña-Diaz C. “Hemofilia A adquirida posparto: reporte de caso. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 30 de junio de 2023 [consultado el 9 de febrero de 2024];40(2):242-6. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/12593>”
5. “Decreto Supremo N° 004-2019-SA, aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas. *Diario oficial El Peruano*; Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/1743601-5>”
6. “MINSA. Resolución Ministerial N° 1075-2019. 2019. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/357188-1075-2019-minsa>”
7. Riaño, I.; Prasongdee, K. “Una causa poco común de tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada aislada: una descripción general de la deficiencia de precalicreína y el sistema de contacto. *J. Investigar. Medicina. Alto. Impacto. Caso. Rep*. 2021 , 9, <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23247096211012187>.”
8. Mora Labanda, C. A. (2022). “Aporte de las pruebas de coagulación para el diagnóstico de Hemofilia en niños y adolescentes (Bachelor's thesis, Universidad Nacional de Chimborazo). <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8659>”
9. Parra-Ortega I, López-Valladares K, De la Rosa-Martínez G, et al. “Optimización del volumen sanguíneo en pruebas de laboratorio (citometría hemática, tiempos de

coagulación y cuantificación de factores) en pacientes pediátricos. Laboratorio Médico Rev Mex Patol Clin. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/medigraphic.cgi>”

10. Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla 1,1Catedrático Emérito. “Universidad Alcalá. Dpto. Medicina. Expresidente Sociedad Española Hematología Hemoterapia; 354DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2023.8.1>.”

11. Patiño-Pereira, E., Muñoz, K. V., Granados-Alfaro, P., & Santamaría-Quesada, C. (2023). “Deficiencia congénita de factor VII. Acta Médica Costarricense, 65(2), 1-5. <http://dx.doi.org/10.51481/amc.v65i2.1302> “

12. Pincay Muñoz, N. G. (2022). “Utilidad de los parámetros de coagulación y el efecto trombótico en pacientes con COVID-19 (Bachelor's thesis, Jipijapa-Unesum. <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/4392>”

13. ACOSTA, M. C. (2021). “Prevalencia de coagulopatía en pacientes con choque hipovolémico de origen traumático en el hospital general de cuernavaca.”

14. Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla 1,\*1”Catedrático Emérito. Universidad Alcalá. Dpto. Medicina. Expresidente Sociedad Española Hematología Hemoterapia; 354DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2023.8.1>.”

15. Vallejos Narváez, Á., Bello Benavides, A., Domínguez Salgado, M. D. M., Cuervo Medina, M. P., Fajardo Granados, D. E., Quiroga Luque, C. A., ... & Castro, M. F. (2020). “Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 49(1), 137-158. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/87030>”

16. Hazim, A. Z., Ruan, G. J., Khodadadi, R. B., Slusser, J. P., Marshall, A. L., & Pruthi, R. K. (2022). “A single-institution retrospective study of causes of prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the outpatient setting. *International journal of laboratory hematology*, 44(1), 209–215. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13727>”

17. “Deficiencia rara de precalicreína identificada durante el estudio de un TTPa prolongado aislado Jennifer S. Woo , et al Revista Ochsner , diciembre de 2024, 24 (4) 309-313; DOI: <https://doi.org/10.31486/toj.24.0046>”

18. Emna, B., Kmira, Z., Hajer, BI et al. “Hemofilia A adquirida después de la vacuna contra la COVID-19: informe de un caso. *J Med Case Reports* 17 , 125 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03850-z>”

19. Guerrero et al. “Acquired Hemophilia A: A 15-Year Single-Centre Experience of Demography, Clinical Features and Outcome. *J Clin Med*. 2022;11(10):2721 <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/10/2721>”
20. Denessen E, Jeurissen M, Pereboom R, Verhezen P, Henskens Y. “Determining the maximal storage time of centrifuged citrated samples for performing add-on routine coagulation tests. *Thromb Res*. 2020 Dec; 196(54-62). doi: 10.1016). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820304400>”
21. Fernández G et al. “Manifestaciones orales de la hemofilia adquirida tipo A. Reporte de un caso clínico. *Rev Sanid Mil* .2018;72(5-6):355-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0301-696X2018000400355&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0301-696X2018000400355&lng=es&nrm=iso&tlng=es)”
22. Olvera-Acevedo, Arturo; Carreño-Pérez, Paulina; ZaldívarLópez, Nedelé; Medina-Fonseca, Benjamín; Duarte-García, Alma “Hemofilia adquirida: caso clínico de hemorragia por inhibidores contra el factor VIII *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. 58, núm. 6, 2020, Noviembre-Diciembre, pp. 728-733 Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal, México DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000106>”
23. “Hemofilia A adquirida en el posparto: reporte de caso Carlos H. et al *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 40 (2) Apr-jun 2023 • <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.402.12593>”
24. Portugal W. “Hemofilia adquirida: Epidemiología, características clínicas y manejo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2012-2022 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2023. (Prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activada: ¡no sólo riesgo de hemorragia!) se encuentra en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/6/1169#metrics>”
25. Riveros J. “Frecuencia de inhibidores contra Factor VIII en pacientes con hemofilia tipo A del Centro de Hemofilia del “Hospital Nacional Dos de Mayo”. Lima – Perú 2015. [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2017. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/7298bb36-31aa-4ae1-83ca-807690004504>”
26. Grupo de Trabajo del Laboratorio de Calidad de la AICE (Associazione italiana Centri Emofilia). “Documento de Consenso: Procedimientos de Laboratorio de Hemostasia, Prueba de Mezcla y Medición de Factores VIII y IX; AICE (Asociación

Italiana de Centros de Hemofilia): Milán, Italia. Disponible en línea: <https://aiceonline.org/?p=197082022> (consultado el 8 de mayo de 2023).”

27. Batra G, Modica A, Renlund H, et al. “Anticoagulantes orales, tiempo en rango terapéutico y función renal a lo largo del tiempo en pacientes de la vida real con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica Corazón Abierto 2022; **9**: e002043. [doi: 10.1136/openhrt-2022-002043](https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002043).”

28. Rita Carlotta Santoro, et al. “Prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activada: ¿no sólo riesgo de hemorragia! se encuentra en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/6/1169#metrics>”

29. Srivastava, A.; Santagostino, E.; Dougall, A.; Cocina, S.; Sutherland, M.; Tubería, SO; Carcao, M.; Mahlangu, J.; Ragni, MV; Windyga, J.; et al. “Directrices de la FMH para el manejo de la hemofilia, tercera edición. Haemophilia 2020, 26 (Suplemento S6), 1–158. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1967.pdf>”

30. Creswell JW. “Research Design: Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches. 4th ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 2013.

[https://www.ucg.ac.me/skladiste/blog\\_609332/objava\\_105202/fajlovi/Creswell.pdf](https://www.ucg.ac.me/skladiste/blog_609332/objava_105202/fajlovi/Creswell.pdf)”

31. Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2014). “Metodología de la investigación (6ª ed.). McGraw-Hill.

[https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/metodologia-de-la-investigaci%C3%83%C2%B3n\\_sampieri.pdf](https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/metodologia-de-la-investigaci%C3%83%C2%B3n_sampieri.pdf) “

32. Freedman DA. “Statistical Models: Theory and Practice. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.

<https://www.cambridge.org/us/universitypress/subjects/statistics-probability/statistical-theory-and-methods/statistical-models-theory-and-practice-2nd-edition?format=PB>”

33. Sampieri RH. “Metodología de la investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw-Hill Interamericana; 2018. 753 p.

<https://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/?p=2612>”

## ANEXOS

### ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	VARIABLE 1: Prueba de mezclas	TIPO DE INVESTIGACIÓN:  Básica
¿Cuál es el desempeño de las Prueba de Mezclas para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024?	Determinar desempeño de las Prueba de Mezclas para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado del Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024.	El desempeño de la prueba de mezclas es eficaz para identificar inhibidores al factor VIII en pacientes con TTPa prolongado del Hospital Virgen de La Puerta, Trujillo, 2024.		MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN:  Cuantitativa
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál es la frecuencia del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado como indicador clave de posibles alteraciones en la coagulación, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar la frecuencia del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado como indicador clave de posibles alteraciones en la coagulación, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prueba de mezclas permite diferenciar entre deficiencia de factor VIII e inhibidores adquiridos en pacientes con TTPa prolongados del hospital Virgen de La Puerta Trujillo, 2024.</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cómo se evaluarán las pruebas de Mezclas como herramienta de diagnóstico, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024?</li> <li>• ¿Cómo se identificará los inhibidores al factor VIII en los alargamientos del tiempo TTPa, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la evaluación de las pruebas de Mezclas como herramienta de diagnóstico, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024.</li> <li>• Identificar los inhibidores al factor VIII en los alargamientos del tiempo TTPa prolongado, Hospital Virgen de la Puerta Trujillo, 2024.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con TTPa prolongado y resultados de prueba de mezclas no corregidos tienen mayor probabilidad de presentar inhibidores al factor VIII prolongados del hospital Virgen de La Puerta Trujillo, 2024.</li> <li>• El uso oportuno de la prueba de mezclas mejora el diagnóstico precoz de inhibidores al factor VIII, optimizando el manejo clínico de los pacientes con TTPa prolongado del hospital Virgen de La Puerta Trujillo, 2024.</li> </ul>	<p>VARIABLE 2: Inhibidor del factor VIII</p>	<p>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:  No experimental</p> <hr/> <p>POBLACIÓN: 200 pacientes del hospital de alta complejidad virgen de puerta ESSALUD- Trujillo atendidos en área de Medicina Interna en el mes de enero -diciembre del año 2024</p> <p>MUESTRA: Se realizarán a 30 pacientes con TTPa prolongados procedentes de Medicina interna.</p>
--	--	---	--	---

## ANEXOS 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

### DESEMPEÑO DE PRUEBAS DE MEZCLAS PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN PACIENTES CON TTPA PROLONGADO HOSPITAL VIRGEN DE LA PUERTA TRUJILLO, 2024

Ficha N°

#### Recolección de datos

---

#### Análisis laboratorial:

Tiempo de tromboplastina parcial activada (valores normales 30 -35 segundos)

prolongado

moderado

severo

#### Prueba de mezcla

Índice de corrección (Rosner Index)

Índice de Rosner inferior a 12% corrección.

Índice de Rosner superior a 15% no corrección.

índice de Rosner entre 12-15% intervalo de incertidumbre

Corrige

No corrige

#### Cálculo del inhibidor

#### Muestra sin inhibidor

F VIII R = Tubo P: FVIII x 100

Tubo C: FVIII

Valor de referencia < 0.6 UB

#### Muestra con inhibidor

Valor de referencia > 0.6 UB

Información llenada por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_






# 14% Similitud general

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

## Filtrado desde el informe


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

## Fuentes principales

- 12%  Fuentes de Internet
- 0%  Publicaciones
- 9%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Marcas de integridad

### N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**  
145 caracteres sospechosos en N.º de páginas  
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

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

- 12% Fuentes de Internet
- 0% 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.

<b>1</b>	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	2%
<b>2</b>	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2024-03-04	2%
<b>3</b>	Internet	revistamedica.imss.gob.mx	2%
<b>4</b>	Internet	revistamedica.com	<1%
<b>5</b>	Internet	pmc.ncbi.nlm.nih.gov	<1%
<b>6</b>	Trabajos entregados	Universidad Cesar Vallejo on 2018-03-12	<1%
<b>7</b>	Internet	repositorio.unprg.edu.pe	<1%
<b>8</b>	Internet	alicia.concytec.gob.pe	<1%
<b>9</b>	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-04-12	<1%
<b>10</b>	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-04-14	<1%
<b>11</b>	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%