



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**

Alteraciones de la coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en  
consumidores crónicos de warfarina, San Martín 2024

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

**Presentado por:**

**Autor:** Tovar Céspedes, David Gustavo


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-2898-5610>

**Asesor:** Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>

**Lima – Perú**

**2026**

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

Yo, **David Gustavo Tovar Céspedes**, egresado de la Facultad de **Ciencias de la salud** y  Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica/  Escuela de **Posgrado** de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación “**ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y SU RELACIÓN CON LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN CONSUMIDORES CRÓNICOS DE WARFARINA, SAN MARTIN 2024**” Asesorado por el docente: **Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache** DNI **4111704** ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332> tiene un índice de similitud de **10%** con código **14912:570383303** 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.



.....  
Autor: David Gustavo Tovar Céspedes  
DNI: 70118975



.....  
Asesor: Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache  
DNI: 41111704

Lima, 17 de febrero del 2026

**1. Autor (a)(es):**

1.1. Nombres y Apellidos: David Gustavo Tovar Céspedes.

1.2. Correo Electrónico: davidgustavotovarcespedes@gmail.com

**2. Docente/ Asesor**

2.1. Nombres y Apellidos: Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache.

**3. Facultad y Programa Académico:**

3.1. Facultad: Ciencias de la Salud.

3.2. Programa Académico: Segunda Especialidad en Hematología.

**4. Línea y Sublínea de Investigación**

4.1. Línea: Innovación en Salud Integral y Gestión Sanitaria para la mejora de la Calidad y Equidad en la Atención.

4.2.. Sublínea: Atención primaria y promoción de la salud.

**5. Institución en la que se ejecutará el proyecto**

Hospital I Alto Mayo de la región de San Martín

**6. Título del Proyecto**

Alteraciones de la Coagulación y su Relación con la Adherencia Terapéutica en Consumidores Crónicos de Warfarina, San Martín 2024

**7. Resumen**

Las alteraciones de coagulación se producen por la inestabilidad del efecto anticoagulante; la adherencia a Warfarina modula estas variaciones y, por ende, el riesgo de hemorragia y tromboembolia. Este estudio tiene como objetivo describir y analizar la relación entre adherencia y alteraciones de la coagulación en usuarios crónicos de Warfarina del Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024. La muestra será recolectada de historias clínicas y registros de farmacia de usuarios crónicos anticoagulados con Warfarina atendidos en el periodo 2024; aplicando un muestreo probabilístico que indica un mínimo de 186 pacientes. El análisis incluirá codificación de variables cualitativas y cuantitativas, seguido de un análisis descriptivo con frecuencias y medidas de tendencia central. Posteriormente se aplicarán pruebas bivariados y modelos de regresión logística multivariada, considerando  $p < 0.05$  y ajustando por covariables.

**Palabras Clave:** Warfarina, Alteraciones de coagulación, Adherencia Terapéutica, Hemorragia, Embolia

## **Abstract**

Coagulation disorders arise from the instability of the anticoagulant effect; adherence to warfarin modulates these variations and, consequently, the risk of hemorrhage and thromboembolism. This study aims to describe and analyze the relationship between adherence and coagulation disorders in chronic warfarin users at Hospital I Altomayo, San Martín 2024. The sample will be collected from medical records and pharmacy registries of chronic patients anticoagulated with warfarin during 2024, applying a probabilistic sampling method that requires a minimum of 186 patients. The analysis will include the coding of qualitative and quantitative variables, followed by descriptive statistics with frequencies and measures of central tendency. Subsequently, bivariate tests and multivariate logistic regression models will be applied, considering  $p < 0.05$  and adjusting for covariates.

**Keywords:** Warfarin, Coagulation Disorders, Therapeutic Adherence, Hemorrhage, Embolism

## **8. Contextualización del problema**

### **8.1. Planteamiento problema**

Las alteraciones de la coagulación son trastornos hematopatológicos originados por fallas en el sistema hemostático, que pueden manifestarse tanto en forma de hemorragias anormales como en la formación de coágulos sanguíneos (1). Estos trastornos pueden tener un origen congénito (hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand) o adquirido (relacionado a enfermedades hepáticas, déficits vitamínicos, uso de anticoagulantes, infecciones, entre otros) (2). A nivel mundial, la World Federation of Hemophilia (WFH) ha reportado más de 390 000 personas diagnosticadas con algún tipo de trastorno hemorrágico; mientras que informes avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que alrededor de 10 millones de personas han padecido alteraciones relacionadas con el proceso de coagulación, lo que evidencia la amplia magnitud e impacto de estas enfermedades en la salud global (3-5).

Este conjunto de alteraciones ha impulsado el desarrollo de tratamientos farmacológicos destinados a mejorar la calidad de la hemostasia en el organismo.

Entre ellos destaca la Warfarina, un anticoagulante oral cuyo propósito principal es reducir la formación de coágulos sanguíneos, evitar el crecimiento de los ya existentes y prevenir su migración hacia otros órganos, donde podrían ocasionar complicaciones como embolias (6). Su uso resulta indispensable para miles de pacientes con fibrilación auricular, prótesis valvulares y tromboembolismo, especialmente en contextos de salud donde los anticoagulantes orales directos (DOAC) no son plenamente accesibles (7). Sin embargo, su ventana terapéutica sigue exigiendo una adherencia sostenida, control dietario y monitoreo periódico del índice de coagulación (INR) (8). En 2024, Van Gelder y colaboradores establecieron que el estándar de calidad para este fármaco consiste en mantener un tiempo en rango terapéutico (TTR)  $\geq 65-70\%$ , dado que valores inferiores se asocian con mayor mortalidad y riesgo de eventos hemorrágicos; resaltando además que la adherencia terapéutica, incluyendo la correcta administración de la dosis y el cumplimiento de las recomendaciones médicas, desempeña un papel crucial en el éxito del tratamiento (9). Sin embargo, estudios como el de Demsie et al. han evidenciado un control subóptimo en el uso de la Warfarina, mostrando que apenas el 40% de los pacientes evaluados alcanzaron un INR dentro del rango terapéutico, lo que refleja dificultades para sostener un TTR adecuado (10).

En el Perú, la Warfarina se considera un fármaco genérico de uso esencial, ampliamente empleado en el tratamiento de patologías asociadas a la fibrilación auricular y los trastornos trombóticos, donde el adecuado seguimiento de los valores de INR/TTR resulta fundamental para un control eficaz (11, 12). Sin embargo, su correcta utilización continúa siendo deficiente en el país; según lo indica un estudio realizado por Vásquez y colaboradores, donde evidenció que solo el 6% de los pacientes evaluados alcanzaron un puntaje adecuado ( $\geq 75.0\%$ ), lo que refleja un uso inadecuado del medicamento, frecuentes interacciones y una deficiente calidad de la anticoagulación (11).

Ante lo descrito, la presente investigación busca describir la relación entre las alteraciones de la coagulación y la adherencia terapéutica en usuarios de Warfarina, desde una perspectiva local.

## **8.2. Formulación de problema**

### **General**

¿Cuál es la relación entre las alteraciones de la coagulación y la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?

### **Específicas**

- ¿Cuáles son los rangos en INR/TTR encontrados en alteraciones de coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?
- ¿Cuál es el nivel de adherencia terapéutica medido mediante indicadores como PDC y MPR, en los consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?
- ¿Qué factores clínicos y sociodemográficos se relacionan con las alteraciones de coagulación en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?

## **8.3. Justificación**

La Warfarina es un fármaco empleado en el tratamiento de enfermedades ligadas a la formación de coágulos sanguíneos mediante la inhibición del complejo VKORC1, reduciendo la carboxilación de los factores II, VII, IX y X. Su control de calidad y eficacia se ve afectado según su adherencia terapéutica, en donde mínimas desviaciones en la toma o en la dosis producen variaciones del INR con riesgo de trombosis (INR bajo) o hemorragia (INR alto); con un control mediado por normas internacionales que dan rangos recomendados de mantener un TTR  $\geq 65-70\%$ , para optimizar resultados clínicos.

La aplicación de un estudio observacional analítico con empleo de mediciones de INR para estimar el TTR, mediante uso de métodos como el de Rosendaal, y su valoración por parte de las métricas objetivas y/o escalas específicas del tratamiento anticoagulante de usuarios crónicos de Warfarina. El problema planteado es clínicamente relevante ya que los resultados buscan determinar las alteraciones de coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en pacientes del Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024; mejorar el control y reducir

el costo por complicación, ofreciendo una vía costo-efectiva para estabilizar la coagulación en usuarios crónicos de Warfarina. Estos hallazgos justifican invertir en estrategias y protocolos de adherencia empleados como política de seguridad del paciente, desde una perspectiva nacional.

#### **8.4. Objetivos General y Específicos**

##### **General**

Evaluar la relación entre las alteraciones de la coagulación y la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.

##### **Específicos:**

- Determinar los rangos en INR/TTR encontrados en alteraciones de coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.
- Hallar el nivel de adherencia terapéutica medido mediante indicadores como PDC y MPR, en los consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.
- Evaluar los factores clínicos y sociodemográficos que se relacionan con las alteraciones de coagulación en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.

#### **8.5. Hipótesis**

Ho: En consumidores crónicos de Warfarina, no existe relación entre las alteraciones de coagulación y la adherencia terapéutica, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.

Ha: En consumidores crónicos de Warfarina, existe relación entre las alteraciones de coagulación y la adherencia terapéutica, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.

## 9. Marco Teórico

### 9.1. Antecedentes

#### Internacionales

**Qian et al. (2025)**, tuvo como objetivo evaluar la eficacia de un programa de control de ajuste de Warfarina en un periodo de 3 meses. Los autores aplicaron un estudio comparativo controlado en un total de 405 pacientes que utilizaban la aplicación web y los que lo utilizaban. Sus resultados determinaron que aquellos usuarios de la aplicación tuvieron un tiempo en rango terapéutico mayor en comparación al grupo presencial (66.46% y 46.65%, respectivamente  $p < 0,001$ ). Además, el grupo que empleó la App presentaron una mayor frecuencia de monitorización (8.114%,  $p < 0.001$ ) y un mayor valor de IRN dentro del rango objetivo (896/1660, 53.98%;  $p < 0,001$ ). Las alteraciones de coagulación manifestadas fueron las hemorragias leves, con una incidencia mayor en el grupo de la aplicación (5.9%,  $p = 0.02$ ). En adición, el grupo del aplicativo online tuvo una relación costo-efectividad y un tiempo promedio por prueba significativamente inferiores en comparación con el grupo con aplicativo offline. El estudio concluye en que cambios del método de inspección, como el uso de apps pueden mejorar la eficacia del tratamiento con Warfarina, con alto beneficio de rentabilidad y seguridad sobre los métodos tradicionales (13).

**Turen & Turen (2023)**, tuvo como objetivo hallar los factores que afectan el valor de TTR en pacientes con tratamiento farmacológico de Warfarina. Emplearon un método descriptivo y transversal en 518 pacientes de un centro de atención terciario, con un valor de TRT  $\geq 65\%$  como buen control de la anticoagulación. Sus resultados indicaron que la edad media de los participantes fue de 57.6 años ( $\pm 2.3$ ) y el 54.4% eran mujeres. Respecto al TTR, un 47,5 % de los evaluados logró un buen control de la anticoagulación. La puntuación media (mediante Escala de Informe de Adherencia a la Medicación - MARS) fue significativamente mayor en los pacientes con buen TTR (23.5 vs 22.8;  $p = 0.002$ ); además, el 40.2% de los pacientes estaban instruidos sobre la Warfarina. Mediante análisis multivariado, determinaron que la duración del tratamiento con Warfarina  $> 10$  años (OR: 2.27; IC:95%: 1.34-3.84;  $p = 0.002$ ) y la puntuación MARS (OR: 1.22; IC95%: 1.09-1.35;  $p < 0.001$ ) funcionaban como predictores independientes del buen control de la anticoagulación (14).

**Alotaba et al. (2024)**, tuvo como objetivo evaluar la calidad del tratamiento en base a Warfarina, bajo inspección clínica por un farmacéutico. Emplearon un método un análisis retrospectivo en 66 pacientes, empleando la técnica Rosendaal, el cual permite calcular la calidad de anticoagulación mediante el TTR. Sus resultados determinaron un TTR medio de 73.4% ( $\pm$  21.1), después de aplicar la implementación clínica; con un incremento de pacientes que lograron un TTR  $\geq$ 70, del 28.8% al 60.6%. Las alteraciones hematológicas que se manifestaron fueron un evento hemorrágico mayor (0.7%), nueve eventos hemorrágicos menores (6.0%) y un evento tromboembólico (0.7%). Los datos de edad, presencia de comorbilidades y la dosis de Warfarina no tuvieron correlación significativa con el TTR; no obstante, las mujeres tuvieron menos probabilidad de le presentar un TTR  $\geq$ 70% (IC95%: 0.11–0.89;  $p = 0.029$ ). Los autores concluyen que la implementación del trabajo de un farmacéutico en la clínica de anticoagulación da resultados positivos en la probabilidad de obtener un TTR  $\geq$ 70% y la disminución de efectos adversos (15).

**Kokash, Gharaibeh & Al (2025)**, buscaron evaluar el conocimiento de la Warfarina en pacientes mediante el uso de una encuesta directa. Emplearon un método observacional y transversal en 200 pacientes ambulatorios. Sus resultados indicaron que alrededor del 70% de los evaluados demostraron pocos conocimientos del fármaco y su implementación como terapia. La dosis promedio empleada fue de 32.9 mg ( $\pm$ 11.2), donde más del 50% lo usaban desde hace menos de 2 años, y, un tercio de los pacientes presento un nivel de INR adecuado. Respecto a las alteraciones patológicas, el 37% presento evento tromboembólico con cuidados en hospitalización y el 54.0% manifestó hemorragias. Mediante la implementación del cuestionario OAK, el 82% presento conocimientos sobre la indicaron de la Warfarina y su capacidad de tratamiento de coágulos. Otros datos indicaron que un nivel educativo superior se correlacionaba positivamente con un conocimiento adecuado respecto al tema. Por otro lado, el uso extenso de la Warfarina se correlaciono significativamente con poco conocimiento. Mientras que un INR dentro del rango se asoció con un conocimiento suficiente. Los autores concluyen que una elevada incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes bajo tratamiento con Warfarina puede deberse a múltiples factores y evidenciar desigualdades en distintos aspectos de la terapia anticoagulante, lo que

resalta la necesidad de fortalecer y optimizar las estrategias de administración de estos fármacos y el mejoramiento del alcance de la información (16).

**Adhikari et al. (2025)**, tuvo como objetivo evaluar la proporción de pacientes con un adecuado control de la anticoagulación e identificar los factores asociados. Emplearon un método de corte transversal en 235 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular (FA) y el control de anticoagulación se evaluó por TTR con un valor óptimo  $\geq 65\%$ , mediante el método de Rosendaal. Sus resultados señalaron que el 30.6% de los pacientes presentaron un TTR óptimo, con un TTR promedio del total de 40.14%. El 42.1% presentó un INR de 2 a 3 días, desde la visita al hospital. Además; el pertenecer al sexo femenino, una dieta que no contenga vitamina K y llevar un tratamiento mayor a los 5 años tuvieron una correlación significativa con un mejor control de la anticoagulación. Los autores concluyen que la gran mayoría de los evaluados presentaron un control de la anticoagulación por debajo del rango normal; sugiriendo un mejor control de los valores de TTP e INR, con la finalidad de mejorar la calidad del tratamiento y la disminución de eventos adversos (17).

### **Nacionales**

**Vásquez et al. (2022)**, tuvo como objetivo evaluar el grado de conocimiento respecto al empleo de Warfarina en pacientes con fibrilación auricular. Emplearon un método descriptivo, observacional y de corte transversal, aplicado en 150 pacientes adultos provenientes del “Instituto Nacional Cardiovascular Carlos Alberto Peschiera Carrillo”, empleado el test *Oral Anticoagulation Knowledge* (OAK) y un sistema de puntuación  $\geq 75.0\%$  que indique como aceptable. Sus resultados determinaron que el score promedio de la prueba OAK fue de 44.4%, indicando una alta deficiencia en el conocimiento del uso de la Warfarina; en contraste, solo un 6% tuvo un rendimiento aceptable. Las preguntas aplicadas al estudio tuvieron un promedio de respuesta de 41.1% respecto al control del INR y 68.0% en formas de uso. Los autores concluyen que el nivel de conocimiento de la Warfarina en sus usuarios estudiados fue muy deficiente, señalando que es un fármaco que debe aplicarse con una dosis exacta para obtener el beneficio óptimo (11).

**Díaz (2024)**, tuvo como objetivo detectar factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico (TTR) con uso de Warfarina. Emplearon un método transversal, analítico y observacional en 127 pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Trujillo, en el periodo 2023; con uso de revisión de historias clínicas para obtención de datos de TTR mediante datos de INR aplicados con método de Rosendaal. Sus resultados indicaron que el 65.4% presentaron un TTR <60% (considerado bajo); y, mediante análisis bivariado, la insuficiencia cardiaca (RP: 1.48, IC 95% 1.17-1.86) y el consumo de simultaneo de medicamentos (polifarmacia) (RP: 1.88 IC 95% 1.23-2.86) fueron factores correlacionados a un bajo TTR. En adición, factores como una edad >60 años, sexo, nivel de instrucción, y ciertas comorbilidades (diabetes tipo II e hipertensión arterial) no presentaron asociación significativa. El autor concluye que el consumo de ciertos fármacos en simultaneo o la presencia de insuficiencia cardiaca son factores asociados a una disminución del TTR en pacientes con tratamiento en base de Warfarina (18).

**Acuña et al. (2021)**, tuvo como objetivo reportar el empleo de Warfarina en conjunto con la ivermectina. Este artículo se basó en revisión de literatura y estudios referentes al tiempo de coagulación y rangos de INR. Su análisis determinó que el tiempo de protombina y el INR aumentaron tras un consumo combinado de Warfarina e ivermectina. El autor concluye que el uso simultaneo de estos fármacos aumenta el riesgo de hemorragias y recomienda consulta previa con un médico calificado (19).

**Negaresh et al. (2024)**, tuvo como objetivo detallar el uso de un anticoagulante y su relación con problemas terapéuticos. Emplearon un método descriptivo-transversal en 100 pacientes ambulatorios mayores de edad atendidos en el periodo 2021. Sus resultados determinaron que del total de pacientes el 67% presentó fibrilación auricular, el 14% trombosis venosa profunda y un 5% cardiopatía valvular; además, el 82% presentó más de dos comorbilidades, siendo la HA la más frecuente (34.2%) y enfermedades de cavidades cardiacas (28.7%). La dosis media de Warfarina fue de 30.34 mg/sem, aplicada a pacientes con una edad promedio de 62 años, siendo la mayoría mujeres (55%). El 76% obtuvo un INR inadecuado (la mayoría en rango subterapéutico) y la presencia de dos o más

reacciones adversas medicamentosas (RAM) fue del 76%, generalmente hemorragias menores; solo 24% presento un INR adecuado. En adición, un 49% era polimedicado, pero el consumo de otros medicamentos y la alimentación tuvo poca relación con la Warfarina. Los autores concluyen que los valores de INR elevados aumenta el riesgo de RAM y refleja limitaciones de control y deficiencia terapéutica (8).

**IETSI (2023)**, guía destinada al manejo de pacientes con fibrilación auricular. Este documento recomienda la medición de la calidad de anticoagulación mediante el cálculo del TTR (tiempo en rango terapéutico) en cada control usando un método validado (Rosendaal), en un período de  $\geq 6$  meses. Se considerará un control deficiente si el  $\text{INR} > 8$  en los últimos 6 meses,  $\text{INR} > 5$  en dos revisiones,  $\text{INR} < 1.5$ , o un  $\text{TTR} < 65\%$ . Además, recalca el uso de datos como función cognitiva, adherencia, comorbilidades, interacciones y estilo de vida como posibles factores a evaluar (20).

## **9.2. Bases Teóricas**

### **Alteraciones de Coagulación**

Las alteraciones de la coagulación se definen como trastornos en los que se pierde el equilibrio del sistema hemostático, manifestándose en dos formas principales: hipocoagulabilidad, caracterizada por sangrado anormal, e hipercoagulabilidad, asociada a fenómenos trombóticos (21).

### **Fisiología**

El mecanismo de hemostasia comprende un conjunto de procesos que incluyen la vasoconstricción, la hemostasia primaria mediada por plaquetas, la coagulación con la generación de trombina y fibrina, y finalmente la fibrinólisis (22). Todo este sistema se encuentra regulado por mecanismos inhibitorios fisiológicos como la antitrombina, las proteínas C y S y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), así como por la acción moduladora del endotelio (22, 23).

## **Clasificación**

### **Trastornos Hemorrágicos:**

- Hereditario: Es provocado por una condición genética que impide la correcta coagulación de la sangre; como la hemofilia A/B (deficiencia del factor VIII/IX) y la enfermedad de Von Willebrand (problemas con la proteína FvW) (24).
- Adquirido: Suelen estar ligados a temas de alimentación o problemas de salud por contaminación, contagio o deficiencias; como la desnutrición, problemas de consumo de vitamina K, enfermedades hepáticas, coagulación intravascular diseminada (CID), lesiones hemorrágicas o condiciones durante el embarazo (25).

### **Trombofilias**

- Hereditario: Estas alteraciones se originan por mutaciones genéticas en los genes (gen F5, F2, etc) que codifican proteínas involucradas (proteína C, proteína S, antitrombina, entre otros) en el proceso de coagulación sanguínea; generando patologías como la trombosis venosa profunda (VTP), embolia pulmonar, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (26).
- Adquirido: Suele estar ligado a la tendencia a desarrollar coágulos sanguíneos a lo largo de la vida debido a una predisposición subyacente como enfermedades, uso de ciertos fármacos, embarazo, estado nutricional y estilo de vida (26, 27).

## **Warfarina**

Es un tipo de fármaco oral anticoagulante que se encarga de bloquear el accionar de la vitamina K, inhibiendo de forma competitiva el epóxido-reductasa de esta (VKORC1), generando un bloqueo del ciclo redox e impidiendo la  $\gamma$ -carboxilación hepática de los factores II, VII, IX y X y de las proteínas C y S, lo que provoca la disminución de la actividad coagulante (6).

Este fármaco es producto de una mezcla racémica en la que el enantiómero S, de mayor potencia, se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP2C9,

mientras que el enantiómero R lo hace por CYP1A2 y CYP3A4 (28); las cual se presenta como Warfarina sódica, con una mezcla de proporción 50:50 de los enantiómeros S y R (6); presentando una estructura química 4-hidroxicumarina; con fórmula  $C_{19}H_{16}O_4$  (29).

### **Características Farmacológicas y Ventajas**

- Eficaz y con indicaciones globales únicas, considerado el fármaco de elección en casos patológicos como válvulas cardíacas mecánicas, estenosis mitral reumática, fibrilación auricular, tromboembolias venosa, etc. (30).
- Efecto medible y ajustable: su intensidad anticoagulante se controla con cálculos de INR, lo que permite personalizar la dosis y auditar la calidad (TTR) (6).
- Alta disponibilidad: bajo costo, con producción de fármacos genéricos y fácil obtención (31).

### **Efectos Adversos y Desventajas**

- Se caracteriza por tener una ventana terapéutica estrecha, marcada variabilidad interindividual y múltiples interacciones fármaco-nutriente, lo que hace indispensable su monitorización periódica mediante el INR (6, 32).
- Un fallo en su dosificación puede generar eventos adversos como hemorragias; las cuales suelen ser leves, moderadas o mayor; las cuales se intensifican según ciertos factores como un INR alto, edad avanzada, hepatopatía/IRC y consumo de cierto fármacos (33).
- Daño cutáneo y vascular: puede generar necrosis de la piel por fallo de recepción de la proteína C, y Calcifilaxis, lo que genera úlceras dolorosas por compromiso renal y acumulación de calcio (34, 35).
- En casos de embarazo, la Warfarina es considerada teratógena (mal formativa) para el proceso de evolución fetal y está contraindicada (excepto en situaciones de válvula mecánica) (36).

## **Dosificación**

En la práctica clínica actual, la Warfarina suele iniciarse con 5 mg/día, o con dosis menores en pacientes considerados “sensibles” (adultos mayores, personas con hepatopatías o con riesgo de interacciones farmacológicas), realizando posteriormente los ajustes según el valor de INR ocasionalmente con un aumento de 10 mg/día (37). En caso de mujeres embarazadas, la dosificación debe brindarse en dosis bajas (1–2 mg/día) y con estricto control guiado por un especialista médico (36).

## **Adherencia Terapéutica y la Warfarina**

La adherencia terapéutica se define como el grado de seguimiento de recomendaciones o pautas prescritas por un profesional de la salud a su paciente tratado, basándose en un proceso de tres fases: inicio (primera dosis), implementación (seguir las recomendaciones diariamente de forma correcta) y persistencia (mantener el tratamiento en el tiempo establecido) (38).

En fármacos a base de Warfarina, además de autorreportes/dispensaciones, se usa un indicador clínico-farmacodinámico: el Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) del INR, que resume qué proporción del tiempo el INR permanece en el rango establecido por el profesional de la salud, lo que refiere a la calidad del tratamiento (39).

- El “International Normalized Ratio” o INR: Se utiliza principalmente en procedimientos como la terapia anticoagulante oral, especialmente con Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, cumpliendo la función de evaluar el grado de coagulación de la sangre, mediante la comparación del tiempo de protrombina del paciente con un valor de referencia estandarizado, ajustado según la sensibilidad del reactivo empleado (40).
- Tiempo de Protrombina (TP): Es una prueba hematológica que mide el intervalo, que transcurre desde la adición de tromboplastina y calcio a una muestra de plasma hasta la formación visible del coágulo (41).
- Time in Therapeutic Range o TTR: corresponde al porcentaje de tiempo en que el valor de INR de un paciente se mantiene dentro del rango terapéutico establecido, y se emplea en el seguimiento de quienes reciben anticoagulantes orales, como la Warfarina, para evaluar la calidad del

control anticoagulante (7); en donde un TTR más alto o mayor se asocia con un menor riesgos de eventos adversos (tromboembólicos, sangrado, entre otros) (42).

## **Métodos de Cálculo de Adherencia**

### **Método de Rosendaal**

El método de Rosendaal es una técnica específica para calcular el tiempo en rango terapéutico (TTR), basada en la interpolación lineal entre los valores de INR obtenidos en momentos distintos (42). Este enfoque permite estimar el valor de INR presentado en cada día, comprendido entre dos mediciones, bajo el supuesto de que la variación se produce de manera uniforme y progresiva en ese intervalo (cambio lineal) (42, 43).

Este método sigue la siguiente secuencia:

- 1) Tener mediciones de INR en diferentes fechas para un paciente.
- 2) Definir el rango terapéutico (RT) de INR (según indicación clínica o protocolar)
- 3) Asumir que el INR cambió de forma lineal entre esos días.
- 4) Interpolarse para los días intermedios los valores de INR estimados.
- 5) Cuantificar los días en que el INR estimado (medición real o interpolada) está dentro del rango terapéutico; luego, dividir por el número total de días del periodo de seguimiento, y multiplicar por 100 para obtener el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TTR) (42, 44)

Fórmula para cálculo de INR:

$$INR(t) = INR_1 + \frac{(INR_2 - INR_1)}{(t_2 - t_1)} \times (t - t_1)$$

Donde:

INR<sub>1</sub>: en el día t<sub>1</sub>

INR<sub>2</sub> en el día t<sub>2</sub>

Fórmula para Cálculo de TTR:

$$TTR(\%) = \frac{\text{Número de días con INR en rango terapéutico}}{\text{Número total de días evaluados}} \times 100$$

Este método permitirá una estimación más fina del tiempo real que un paciente está en rango terapéutico, ya que considera los días entre mediciones, mejorando la precisión sobre otros estudios que solo usan mediciones puntuales (43).

### **Medida de Proporción de Días Cubiertos (PDC)**

Medida de adherencia farmacológica que estima la proporción de días, dentro de un período determinado, en los que el paciente dispone de su medicación; el cual se calcula dividiendo el número total de días en que el paciente tuvo disponible su medicación entre el número de días del período de observación (45)

$$\text{PDC} = (\text{días de acceso al fármaco} / \text{días del periodo}) \times 100$$

Umbral:  $\geq 80\%$  -  $90\%$  (estándares crónicos) (45).

### **Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR)**

Métrica que indica la adherencia a la medicación, la cual se calcula como el porcentaje de días en que el paciente dispone del fármaco durante un periodo de observación, obtenida al dividir la suma de los días de suministro dispensados entre el total de días del periodo y multiplicar el resultado por 100 (46).

$$\text{MPR} = (\text{Total de días de uso de dosis} / \text{Número total de días de observación}) \times 100$$

Umbral:  $\geq 80\%$ – $90\%$  (estándares crónicos) (47).

### **Factores Limitantes y Desventajas**

Ciertos aspectos como el consumo de Warfarina y otros fármacos en un mismo periodo de tiempo, cambios de dosis, comorbilidades, tipo de nutrición o dieta, e incluso factores significativos como la edad, sexo (embarazo en caso de las mujeres), hasta nivel de comprensión o instrucción académica; pueden ser determinantes para el seguimiento correcto del fármaco (11, 43). A demás, entre mayor sea el tiempo transcurrido sin tomar las mediciones correspondientes, provocara mayor incertidumbre en la frecuencia de las mediciones de INR, generando sobreestimación (o subestimar) del TTR, ya que se asume un cambio grande/leve que puede no reflejar la variabilidad real (42, 43).

### 9.3. Definiciones

- **Coagulación:** Proceso fisiológico mediante el cual la sangre pasa de un estado líquido a la formación de un coágulo semisólido, con el fin de detener la fuga de contenido tisular.
- **Alteraciones de coagulación:** Condición patológica en la que el organismo presenta una incapacidad parcial o total para formar coágulos sanguíneos de manera adecuada.
- **Adherencia terapéutica:** Grado o nivel de cumplimiento del tratamiento médico; que implica la correcta administración de los medicamentos, el seguimiento de las indicaciones prescritas y la adopción de cambios en el estilo de vida conforme a las recomendaciones médicas.
- **Índice Internacional Normalizado o INR:** Prueba de laboratorio que determina el tiempo que tarda la sangre en coagularse y permite estandarizar los resultados del Tiempo de Protrombina (TP), siendo especialmente útil para monitorizar y ajustar la dosis de medicamentos anticoagulantes.
- **Tiempo en Rango Terapéutico o TTR:** indicador de la calidad del control de la anticoagulación en pacientes que reciben determinado fármaco, útil para determinar si está en el rango establecido.
- **Warfarina:** Fármaco anticoagulante utilizado en la prevención de formación de nuevos coágulos sanguíneos o el desarrollo de ya existentes.
- **Método Rosendaal:** técnica de interpolación lineal empleada para calcular el TTR.
- **Protombina o Factor II:** Proteína sintetizada en el hígado, fundamental para el proceso de coagulación sanguínea.
- **Tiempo de protombina:** Prueba de laboratorio que evalúa la velocidad con la que coagula la sangre
- **Hemorragia:** Pérdida de sangre desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes (interior) o el exterior del cuerpo.
- **Trombo:** Coágulo sanguíneo que se desarrolla en el interior de un vaso.
- **Tromboembolia:** Desplazamiento de un trombo por el torrente sanguíneo, el cual llega a obstruir un vaso sanguíneo e interrumpir el flujo normal de la sangre

Los términos empleados han sido descritos mediante la “Biblioteca Virtual en Salud BVS” - “Descriptor en Ciencias de la Salud” DECs/Mesh (48)

## **10. Metodología**

### **10.1. Enfoque de Investigación**

Cuantitativo, el presente trabajo de investigación hará uso de una base de datos organizada para ser utilizado en procedimientos de cálculo estadístico, con el objetivo de tener una base de resultados respaldado mediante criterios lógicos; por lo que se emplearán fórmulas y procedimientos que ayuden a calcular la calidad de la adherencia terapéutica y su relación con las alteraciones de coagulación en usuarios crónicos de Warfarina.

### **10.2. Tipo de Estudio**

Básica, el presente trabajo de investigación tiene como finalidad el adherir nueva información al marco teórico del tema central, desde una perspectiva nacional y local; con previsión de mejorar los protocolos actuales y añadir una mejor comprensión del tema clínico del uso de la Warfarina en usuarios crónicos.

### **10.3. Diseño de Investigación**

Longitudinal, el presente trabajo de investigación aplicará varias mediciones en un mismo grupo de pacientes, en un periodo determinado; ya que se verá el seguimiento de valores como el TTR e INR en pacientes anticoagulados durante un tiempo establecido. **Así mismo, el estudio se clasifica como retrospectivo, dado que emplearemos datos generados durante el año 2024.**

### **10.4. Población y Criterios de Selección**

La población estará conformada por pacientes atendidos en el Hospital I Alto Mayo, de la región de San Martín durante el 2024; los cuales sigan prescripción farmacológica de Warfarina y sean consumidores crónicos ( $\geq 6$  meses de consumo).

## Criterios de Selección

Inclusión:

- Pacientes con prescripción de Warfarina
- Pacientes considerados crónicos ( $\geq 6$  meses)
- Pacientes con detección de coagulopatías o problemas de coagulación
- Pacientes con datos clínicos legibles o coherentes

Exclusión

- Pacientes con prescripción distinta a la Warfarina
- Pacientes sin datos clínicos o de prescripción de Warfarina
- Datos clínicos ilegibles

### 10.5. Muestra y Muestreo

El cálculo de muestra se diseñó mediante la fórmula de comparación de dos proporciones independientes, considerando como desenlace principal la presencia de un tiempo en rango terapéutico (TTR) bajo ( $<65\%$ ), según estudios como el de Adhikari et al. en el 2025 (17). Se definió un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%. El cálculo muestral indica un mínimo de 186 pacientes.

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

- **n**: número de participantes.
- **p<sub>1</sub>**: proporción de pacientes con TTR bajo ( $<65\%$ ) en el grupo adherente.
- **p<sub>2</sub>**: proporción de pacientes con TTR bajo ( $<65\%$ ) en el grupo no adherente
- **(p<sub>1</sub> - p<sub>2</sub>)**: diferencia mínima de interés clínico que se desea detectar entre grupos
- **$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$** : proporción promedio de los dos grupos, usada para estimar la varianza conjunta
- **Z<sub>1- $\alpha$ /2</sub>**: valor crítico de la distribución normal estándar asociado al nivel de confianza. ( $\alpha=0.05$  bilateral,  $Z=1.96$ )
- **Z<sub>1- $\beta$</sub>** : potencia del 80%  $Z=0.84$

El muestreo será no probabilístico según los criterios de inclusión y exclusión.

### **10.6. Variables**

**Variable Dependiente:** Alteraciones de Coagulación

**Variable Independiente:** Adherencia Terapéutica de la Warfarina

#### **Covariables:**

- Días Prescritos de uso de Warfarina
- Comorbilidad
- Medida de Proporción de Días Cubiertos (PDC)
- Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR)
- Razón Internacional Normalizada (INR)
- Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)
- Consumo de Vitamina K
- Edad
- Sexo

### Operacionalización de Variables

<b>Variables</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Tipo de variable y escala</b>
<b>Independiente: Adherencia Terapéutica de la Warfarina</b>	Grado en que el paciente sigue de manera correcta y sostenida las indicaciones prescritas sobre la toma de Warfarina.	Resultado de las observaciones de los factores determinantes de la adherencia terapéutica de la Warfarina.	Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dentro del rango</li> <li>• Fuera de Rango</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica
<b>Dependiente: Alteraciones de Coagulación</b>	Condiciones hemato-patológicas caracterizadas por un desequilibrio en los mecanismos de la hemostasia.	Conjunto de enfermedades presentes durante el tiempo de uso indicado la Warfarina.	Alteración hematológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP alterada</li> <li>• TTPa alterada</li> <li>• TT alterada</li> </ul>	Cualitativa dicotómica
<b>Días Prescritos de uso de Warfarina</b>	Días de consumo de una dosis de Warfarina, prescrita por un médico tratante.	Número de días total indicado en el consumo de	Terapéutico Farmacológico	Días	Numérica Continua

		Warfarina.			
<b>Comorbilidad</b>	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo de manera simultánea.	Presencia de patologías ajenas al uso de Warfarina como tratamiento.	Patológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión Arterial</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• IRC (insuficiencia renal crónica)</li> <li>• Enfermedad hepática</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• otros</li> </ul>	Cualitativa Politómica
<b>Medida de Proporción de Días Cubiertos (PDC)</b>	Medida de adherencia terapéutica que indica el porcentaje de días dentro de un período específico en los que un paciente dispone de la medicación prescrita	Porcentaje de días que el paciente empleó su fármaco según las indicaciones.	Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDC <math>\geq</math> 80%: Buena</li> <li>• PDC &lt; 80%: Deficiente</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica
<b>Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR)</b>	Mide la proporción entre la cantidad total de medicación dispensada y el tiempo del	Porcentaje total de días de uso de dosis (en días de	Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPR <math>\geq</math> 80%: Buena</li> <li>• MPR &lt; 80%: Deficiente</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica

	período de observación	tratamiento) entre el número total de días de observación.			
<b>Razón Internacional Normalizada (INR)</b>	Medida estandarizada del tiempo de protrombina, que expresa el grado de anticoagulación del paciente.	Valor obtenido del cálculo de la fórmula INR.	Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.0 - 3.0: Rango Normal</li> <li>• &gt;2.0 - 3.0: Riesgo de Hemorragia</li> <li>• &lt;2.0 - 3.0: Riesgo de tromboembolia</li> </ul>	Cualitativa Politómica
<b>Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)</b>	Porcentaje de tiempo en que los valores de INR de un paciente se mantienen dentro de un rango terapéutico.	Valor obtenido del cálculo de la fórmula TTR.	Terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 60-65</math> %: Normal</li> <li>• &lt;60-65%: Bajo</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica
<b>Consumo de Vitamina K</b>	Nutriente esencial que desempeña un papel fundamental en la coagulación sanguínea, así como en el mantenimiento de la salud ósea y la función cardiovascular	Dieta y consumo de vitamina K según los hábitos o prescripción, según lo indicado en el cuadro clínico, durante el periodo	Farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón Normal</li> <li>• Dieta Irregular</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica

		de consumo de Warfarina.			
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta un momento determinado.	Edad indicada en el registro clínico.	Sociodemográfico	Años	Numérica Continua
<b>Sexo</b>	Grupo de características biológicas y fisiológicas que diferencian a los individuos como masculinos o femeninos.	Sexo indicado en el registro clínico.	Sociodemográfico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varón</li> <li>• Mujer</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica

## **10.7. Procedimientos y Técnicas**

El presente estudio dará inicio con la presentación de la propuesta de investigación ante la Universidad Privada Norbert Wiener, cumpliendo con las normas y protocolos institucionales vigentes. Posteriormente, se procederá a la elaboración del proyecto de tesis bajo la supervisión de los revisores designados. Una vez aprobado el trabajo, se gestionarán los permisos correspondientes ante el Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024, con el fin de acceder a los registros clínicos, reportes de laboratorio y datos de farmacia necesarios para la recolección de la muestra. La obtención de datos se llevará a cabo mediante una ficha de recolección especialmente diseñada para organizar la información de manera sistemática. Los datos serán transferidos a una base de datos digital en Microsoft Excel, lo que permitirá su procesamiento estadístico. El análisis incluirá la elaboración de tablas, gráficos y figuras que facilitarán la interpretación de los resultados. Finalmente, se realizarán comparaciones con investigaciones similares del periodo actual, lo que permitirá formular conclusiones y recomendaciones fundamentadas con evidencia científica sólida y confiable.

### **Herramientas**

**Ficha de Recolección de Datos:** Esta herramienta constituye el instrumento principal para este estudio, orientado a registrar de manera sistemática y estandarizada la información clínica y sociodemográfica de los pacientes consumidores crónicos de Warfarina. Su estructura contempla apartados que permiten identificar características generales como edad y sexo, datos clínicos y comorbilidades, así como variables específicas relacionadas con la terapia anticoagulante, incluyendo tiempo de consumo, dosis prescrita y días de tratamiento. Asimismo, incorpora indicadores de adherencia terapéutica (PDC, MPR, TTR) y parámetros hematológicos como INR, con el fin de evaluar la calidad del control anticoagulante; además, se obtendrá información sobre la presencia de alteraciones de la coagulación. Su aplicación estandarizada garantiza la obtención de datos comparables, confiables y adecuados para responder a los objetivos planteados en la investigación. La confiabilidad de la ficha de recolección de datos se evaluará a través de la consistencia interna, aplicando el coeficiente alfa de Cronbach, cuyo valor deberá ser  $\geq 0.75$  para considerarse estadísticamente aceptable.

**Registros clínicos y Escalas de Adherencia Terapéutica:** Los registros clínicos comprenden la información documentada en las historias clínicas y reportes de laboratorio, de los cuales, se extraerán parámetros hematológicos relevantes como el International Normalized Ratio (INR) y el cálculo del Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) mediante el método de Rosendaal. Estos indicadores constituyen medidas objetivas y estandarizadas para evaluar el grado de anticoagulación alcanzado en los pacientes usuarios de Warfarina, permitiendo identificar alteraciones de la coagulación, así como valorar la calidad del control terapéutico en el tiempo. Las escalas de adherencia terapéutica, que permiten estimar en qué medida los pacientes cumplen con la prescripción médica de manera sostenida. Entre ellas destacan la Proporción de Días Cubiertos (PDC) y la Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR), métricas que se calculan a partir de los registros de dispensación farmacéutica y expresan el porcentaje de días en que el paciente tuvo acceso y disponibilidad de la medicación.

**Alteración de coagulación:** La evaluación de la alteración de la coagulación se llevó a cabo mediante la aplicación de pruebas convencionales de laboratorio, que incluyeron el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de trombina (TT). Para la determinación del TP se utilizó tromboplastina recombinante en un sistema semiautomatizado, expresando los resultados en segundos. Esta prueba permitió valorar la funcionalidad de la vía extrínseca y común de la coagulación, principalmente asociada a los factores I, II, V, VII y X. El TTPa se midió empleando un activador de contacto y fosfolípidos en plasma citratado, registrando el tiempo requerido para la formación del coágulo y comparándolo con un control normal. Este procedimiento permitió explorar la integridad de la vía intrínseca y común, donde participan factores como VIII, IX, XI, XII, además de I, II, V y X. Finalmente, el TT se determinó mediante la adición de trombina en exceso al plasma y la medición del intervalo necesario para la conversión de fibrinógeno en fibrina. Esta prueba resultó fundamental para identificar alteraciones en la cantidad o calidad del fibrinógeno, así como la posible presencia de inhibidores directos de la trombina.

## **10.8. Plan de Análisis**

El análisis de los datos recolectados se iniciará con un proceso de depuración y validación de la base de datos, asegurando la coherencia, completitud y legibilidad de la información. Las variables cualitativas, como la adherencia terapéutica y las alteraciones de coagulación, serán codificadas en categorías previamente definidas, mientras que las variables cuantitativas, como la edad o los valores de INR y TTR, serán verificadas para identificar posibles valores atípicos o inconsistencias.

Se realizará un análisis descriptivo que permitirá caracterizar a la población de estudio, además, para las variables cualitativas se emplearán frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico), aplicando la prueba de Shapiro-Wilk para normalidad.

Se procederá a realizar un análisis bivariado para explorar la relación entre la adherencia terapéutica a la Warfarina y las alteraciones de coagulación observadas. Para este fin, se aplicarán pruebas de asociación como Chi<sup>2</sup> (Pearson) o exacta de Fisher, en el caso de variables categóricas, así como pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para comparar medias de INR y TTR según los niveles de adherencia. Finalmente, se realizará un análisis multivariado mediante modelos de regresión logística, con la finalidad de determinar la relación de la adherencia terapéutica y la presencia de alteraciones de coagulación, ajustado por covariables como edad, sexo, comorbilidades, días prescritos de Warfarina y consumo de vitamina K. En todo el análisis se considerará un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$ . El análisis de datos se realizará en programa Stata versión 18 (StataCorp LLC College Station, TX, US)

## **10.9. Aspectos Éticos y de Integridad Científica**

La presente investigación se desarrollará en estricto cumplimiento de los principios éticos que regulan los estudios con seres humanos, garantizando en todo momento la confidencialidad de la información, la integridad de los datos y el respeto pleno a los derechos de los participantes. **Siendo un estudio de diseño retrospectivo, no se requerirá de un consentimiento informado. No obstante, toda**

la información recolectada de las historias clínicas, será empleada exclusivamente con fines científicos y académicos, evitando cualquier uso indebido que pueda poner en riesgo la privacidad o seguridad de la información. La recolección de datos estará a cargo del investigador principal, quien gestionará las autorizaciones correspondientes ante las autoridades del Hospital I Alto Mayo, San Martín. Los datos obtenidos serán tratados con el más alto rigor metodológico y ético, restringiendo su acceso únicamente al equipo investigador y preservando el anonimato de los participantes mediante un sistema de codificación que imposibilite su identificación. Adicionalmente, se implementarán medidas de seguridad para el almacenamiento y resguardo de la información, como respaldos digitales protegidos. Finalmente, el protocolo será sometido a la revisión del Comité de Ética de la Universidad Privada Norbert Wiener, organismo responsable de emitir observaciones, recomendaciones o, en su caso, la aprobación definitiva del estudio.

## 11. Recursos y Presupuestos

Material y Servicios	Cuota	Costo Unitario	Costo Total
<b>Recursos Humanos</b>			<b>S/. 700.00</b>
<b>Consumo (personal y general)</b>	-	S/. 300	S/. 400.00
<b>Movilidad</b>	-	S/. 250	S/. 300.00
<b>Recursos de Materiales y Equipos</b>			<b>S/. 590.00</b>
<b>Licencia M. Office 2024</b>	Único	S/. 340.00	S/. 340.00
<b>Licencia de SPSS V16</b>	Único	S/. 250.00	S/. 250.00
<b>Servicios</b>			<b>S/. 6080.00</b>
<b>Costo por Trámites Universitarios</b>	-	S/. 3500.00	S/. 3500.00
<b>Luz</b>	mensual	S/. 80.00	S/. 480.00
<b>Internet</b>	mensual	S/. 100.00	S/. 600.00
<b>Apoyo Estadístico</b>	-	S/. 500.00	S/. 500.00
<b>Donaciones</b>	-	S/. 1000.00	S/. 1000.00

<b>Gastos Administrativos y/o Imprevistos</b>				<b>S/.</b>	<b>812.50</b>
<b>Lapiceros</b>	10	S/.	2.00	S/.	20.00
<b>Papelería</b>	350	S/.	0.15	S/.	52.50
<b>Materiales de laboratorio</b>	-	S/.	300.00	S/.	300.00
<b>Empastado</b>	05	S/.	40.00	S/.	200.00
<b>Anillado</b>	04	S/.	10.00	S/.	40.00
<b>USB</b>	02	S/.	100	S/.	200.00
<b>Otros Gastos</b>				<b>S/.</b>	<b>1000.00</b>
<b>TOTAL</b>				<b>S/.</b>	<b>9182.50</b>

El presente proyecto será autofinanciado y todos los gastos serán evaluados por el investigador principal

## 12. Cronograma de Actividades

Etapas	Año 2026																			
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
	Semana																			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión de literatura	x	x	x	x	x															
Definición y planificación del diseño metodológico						x	x													
Recolección de datos								x	x	x										
Análisis de datos											x	x	x	x	x					
Redacción y presentación de resultados															x	x	x	x	x	

### 13. Referencias

1. NIH. ¿Qué son los trastornos de la coagulación sanguínea? : National Institutes of Health; 2024. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/trastornos-de-la-coagulacion-sanguinea>.
2. Hoang T, Dowdy R. Review of Inherited Coagulation Disorders. *Anesthesia progress*. 2024;71(2):87-95.
3. WFH. World Federation of Hemophilia: Annual Global Survey 2023. 2023.
4. FMH. ¿Qué es la hemofilia? : Federación Mundial de Hemofilia; 2020. Disponible en: <https://wfh.org/es/acerca-de-la-fmh/>.
5. WorldThrombosisDay. Know Thrombosis 2025 [Available from: <https://www.worldthrombosisday.org/know-thrombosis>].
6. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ravneet Singh declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Charles Preuss declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Neepa Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
7. Kosum P, Siranart N, Nissaipan K, Laohapiboolrattana W, Sowalertrat W, Triamamornwooth K, et al. Utility of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol to improve time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation receiving warfarin. *Scientific Reports*. 2024;14(1):11647.
8. Negaresh S, Silva-Arrechavala R, Muñoz-Gaitán M, Corriols M. Uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicación de terapia anticoagulante. *Revista de la OFIL*. 2024;34:257-63.
9. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2024;45(36):3314-414.
10. Demsie D, Addisu Z, Tafere C, Feyisa K, Bahiru B, Yismaw M, et al. Anticoagulation quality through time in therapeutic range in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2025;12:1517162.
11. Vásquez Ortiz LR, Díaz Seijas D, Gordillo Campos NE, Aguilar Alban AE. [Knowledge about warfarin treatment in patients with atrial fibrillation or mechanical

- prosthetic valves]. Archivos peruanos de cardiología y cirugía cardiovascular. 2022;3(4):188-95.
12. DIGEMID. Listado de medicamentos esenciales genéricos en Denominación Común Internacional: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/acceso-y-uso/listado-de-medicamentos-esenciales-genericos>.
  13. Qian Y, Chen W, Zhou B, Li J, Guo Y, Weng Z, et al. Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness of "Internet + Pharmacy Care" Via the Alfalfa App in Warfarin Therapy Management After Cardiac Valve Replacement: Randomized Controlled Trial. JMIR mHealth and uHealth. 2025;13:e53586.
  14. Turen S, Turen S. Determination of Factors Affecting Time in Therapeutic Range in Patients on Warfarin Therapy. Biological Research For Nursing. 2023;25(1):170-8.
  15. Alotaibi M, Altebainawi A, Alharbi A, Alfaraj L, Alenazi M, Alkhrshawy F. Implementation and Outcome of Clinical Pharmacist-led Anticoagulation Clinic at Cardiac Center: A Retrospective Cohort Study. Saudi Journal of Clinical Pharmacy. 2024;3:154-61.
  16. Kokash N, Gharaibeh L, Al Zoubi S. Association between knowledge of anticoagulation, INR control, and warfarin-related adverse events: a cross sectional study. BMC Research Notes. 2025;18(1):98.
  17. Adhikari R, Sah SK, Gajurel RM, Poudel CM, Prasad P, Timsina S, et al. Anticoagulation Control and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Warfarin at a Tertiary Care Hospital in Nepal. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2025;31:10760296251371047.
  18. Díaz L. Factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico con warfarina en pacientes con fibrilación auricular. 2024.
  19. Acuña L, Farfán A, Martín A, Fasanando R. Ivermectina y Warfarina: Un Potencial Peligro para la Salud Pública Peruana. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. 2021;14:90-1.
  20. IETSI. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con fibrilación auricular Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; 2023 Disponible en: <https://repositorio.essalud.gob.pe/bitstream/handle/20.500.12959/5011/Versión%20extensa.pdf>.

21. González A, Peña A, Rojas M, López N, Ustarroz M, García I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. 2020.
22. LaPelusa A, Heeransh D. Physiology, Hemostasis. 2022.
23. Schmitz T, Bäuml CA, Imhof D. Inhibitors of blood coagulation factor XIII. Analytical biochemistry. 2020;605:113708.
24. Pacheco LD, Saade GR, James AH. Von Willebrand Disease, Hemophilia, and Other Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2023;141(3):493-504.
25. Tiede A, Zieger B, Lisman T. Acquired bleeding disorders. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2022;28 Suppl 4:68-76.
26. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. Blood. 2020;135(5):344-50.
27. Kovács E, Bereczky Z, Kerényi A, Laczik R, Nagy V, Kovács D, et al. Clinical Investigation of Hereditary and Acquired Thrombophilic Factors in Patients with Venous and Arterial Thromboembolism. International journal of general medicine. 2023;16:5425-37.
28. Xue L, Singla RK, He S, Arrasate S, González-Díaz H, Miao L, et al. Warfarin—A natural anticoagulant: A review of research trends for precision medication. Phytomedicine. 2024;128:155479.
29. NationalCenterforBiotechnologyInformation. Warfarin. 2025.
30. Crawford T. Guideline for Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: Key Perspectives. 2023.
31. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. BMJ (Clinical research ed). 2018;362:k2505.
32. Martins AS, Monteiro C, Duarte AP. Risks of Oral Anticoagulants: Interactions with Drugs and Medicinal Plants. Scientia Pharmaceutica. 2025;93(3):35.
33. May JE, Allen AL, Samuelson Bannow BT, O'Connor C, Sylvester KW, Kaatz S. Safe and effective anticoagulation use: case studies in anticoagulation stewardship. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2025;23(3):779-89.
34. Kanan M, Hoque F. Warfarin Induced Non-Uremic Calciphylaxis. Journal of Brown hospital medicine. 2025;4(3):138462.
35. Morán-Mariños C, Corcuera-Ciudad R, Velásquez-Rimachi V, Nieto-Gutierrez W. Systematic review of warfarin-induced skin necrosis case reports and secondary

- analysis of factors associated with mortality. *International journal of clinical practice*. 2021;75(12):e15001.
36. Syed R, Suzanne J. *Anticoagulant Therapy In Pregnancy*. 2024.
  37. Fahmi AM, Elewa H, El Jilany I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review. *International journal of clinical pharmacy*. 2022;44(3):599-607.
  38. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Hughes D, Wilson IB, Vrijens B. Improving medication adherence research reporting: ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *European journal of cardiovascular nursing*. 2019;18(4):258-9.
  39. Kosum P, Siranart N, Nissaipan K, Laohapiboolrattana W, Sowalertrat W, Triamamornwooth K, et al. Utility of TTR-INR guided warfarin adjustment protocol to improve time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation receiving warfarin. *Sci Rep*. 2024;14(1):11647.
  40. Shikdar S, Vashisht R, Zubair M, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio: Assessment, Monitoring, and Clinical Implications. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rishik Vashisht declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Muhammad Zubair declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Priyanka Bhattacharya declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
  41. Rocky Y, Muhammad Z, Leila M. *Prothrombin Time*. 2024.
  42. Zhu X, Xiao X, Wang S, Chen X, Lu G, Li X. Rosendaal linear interpolation method appraising of time in therapeutic range in patients with 12-week follow-up interval after mechanical heart valve replacement. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:925571.
  43. Siddiqui S, DeRemer CE, Waller JL, Gujral JS. Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. *The Journal of innovations in cardiac rhythm management*. 2018;9(12):3428-34.
  44. Mazlan-Kepli W, Mohamed S, Nik-Ismail NA, Nagarajah JR. Anticoagulation control in Malaysia: Reports of time in therapeutic range, bleeding, and thromboembolic complications. *International Journal of Cardiology*. 2022;369:12-3.

45. Prieto D, Mulick A, Armstrong C, Hoult H, Fawcett S, Eliasson L, et al. Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. *Journal of pharmaceutical policy and practice*. 2021;14(1):113.
46. Meige S. Diferencias entre MPR y PDC. 2022.
47. PQA. Proportion of Days Covered Composite [Health Plan] (PDC-CMP) Advancing the Quality of Medication Use; 2022. Disponible en: [https://www.pqaalliance.org/assets/docs/PQA\\_PDC-CMP\\_Rationale.pdf](https://www.pqaalliance.org/assets/docs/PQA_PDC-CMP_Rationale.pdf).
48. NIH. National Library of Medicine. 2025.

## 14. Anexos

### Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos

Código del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de registro: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2024

#### 1. Datos Sociodemográficos

Edad \_\_\_\_\_ años

Sexo  Varón  Mujer

#### 2. Datos Clínicos

Comorbilidades:

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedad hepática
- Insuficiencia cardíaca
- Otros

Tiempo de consumo de Warfarina \_\_\_\_\_ meses / años

Dosis prescrita \_\_\_\_\_ mg/día

Días prescritos en el periodo de \_\_\_\_\_  
observación

#### 3. Adherencia Terapéutica

Proporción de Días Cubiertos (PDC): \_\_\_\_\_ %

- $\geq 80\%$  (Buena)
- $< 80\%$  (Deficiente)

Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR): \_\_\_\_\_ %

- $\geq 80\%$  (Buena)
- $< 80\%$  (Deficiente)

Consumo de vitamina K:

- Patrón normal
- Dieta irregular

#### 4. Pruebas Hematológicas

INR: \_\_\_\_\_

2.0 – 3.0: Normal

>3.0: Riesgo de hemorragia

<2.0: Riesgo de tromboembolia

Tiempo en rango terapéutico (TTR): \_\_\_\_\_ %

$\geq 65\%$ : Adecuado

<65%: Bajo

#### 5. Alteraciones de coagulación

No

Si

TTPa: \_\_\_\_\_ segundos

TP: \_\_\_\_\_ segundos

TT: \_\_\_\_\_ segundos

## Anexo 2: Matriz de Consistencia

**Título.** Alteraciones de la coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
<p><b>Problema general</b> ¿Cuál es la relación entre las alteraciones de la coagulación y la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?</p> <p><b>Problemas específicos</b> ¿Cuáles son los rangos en INR/TTR encontrados en alteraciones de coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024?</p> <p>¿Cuál es el nivel de adherencia terapéutica medido mediante</p>	<p><b>Objetivo general</b> Describir la relación entre las alteraciones de la coagulación y la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Determinar los rangos en INR/TTR encontrados en alteraciones de coagulación y su relación con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.</p> <p>Hallar el nivel de adherencia terapéutica medido mediante</p>	<p><b>Ho:</b> En consumidores crónicos de warfarina, no existe relación entre las alteraciones de coagulación y la adherencia terapéutica, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.</p> <p><b>Ha:</b> En consumidores crónicos de warfarina, existe relación entre las alteraciones de coagulación y la adherencia terapéutica, Hospital I Alto Mayo, San Martín 2024.</p>	<p><b>Variable</b> <b>Dependiente:</b> Alteraciones de Coagulación <b>Variable</b> <b>Independiente:</b> Adherencia Terapéutica de la Warfarina <b>Covariables:</b> Días Prescritos de uso de Warfarina Comorbilidad Medida de Proporción de Días Cubiertos (PDC) Tasa de Posesión de Medicamentos (MPR)</p>	<p><b>Método:</b> hipotético deductivo <b>Enfoque:</b> cuantitativo <b>Tipo de investigación:</b> básico <b>Diseño de investigación:</b> Longitudinal <b>retrospectivo.</b> <b>Población:</b> Pacientes prescritos con Warfarina, atendidos en el Hospital I Alto Mayo de San Martín, en el periodo 2024. <b>Muestra:</b> 186 pacientes <b>Muestreo:</b> Probabilístico <b>Técnica:</b> Proceso documentario, planteamiento del problema, recolección de información y análisis de datos. <b>Instrumento:</b> Ficha de recolección de datos, datos clínicos, registros farmacológicos,</p>

<p>indicadores como PDC y MPR, en los consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martin 2024?</p> <p>¿Qué factores clínicos y sociodemográficos se relacionan con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martin 2024?</p>	<p>indicadores como PDC y MPR, en los consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martin 2024.</p> <p>Evaluar los factores clínicos y sociodemográficos se relacionan con la adherencia terapéutica en consumidores crónicos de Warfarina, Hospital I Alto Mayo, San Martin 2024.</p>		<p>Razón Internacional Normalizada (INR)</p> <p>Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)</p> <p>Consumo de Vitamina K</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p>	<p>reportes laboratorio y softwares estadísticos.</p> <p><b>Plan de análisis:</b> El análisis incluirá la depuración de datos y codificación de variables cualitativas y cuantitativas, seguido de un análisis descriptivo con frecuencias y medidas de tendencia central. Posteriormente se aplicarán pruebas bivariados y modelos de regresión logística multivariada, considerando <math>p &lt; 0.05</math> y ajustando por covariables.</p>
--	---	--	--	---




# 10% 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

- 8%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 5%  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

- 8% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 5% 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	1%
2	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2026-01-04	<1%
3	Internet	www.coursehero.com	<1%
4	Internet	repositorio.upao.edu.pe	<1%
5	Trabajos entregados	BIBLIOTECA PAMPLONA on 2025-11-12	<1%
6	Internet	repositorio.ucp.edu.co	<1%
7	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-05-17	<1%
8	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-05-08	<1%
9	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2026-01-04	<1%
10	Internet	ri.uaemex.mx	<1%
11	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-06-16	<1%