



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Título: Pacientes Anticoagulados (Acenocumarol vs Warfarina) con prótesis valvular mecánica; Riesgo de hemorragia.**

**Alumno: Martínez Gutiérrez, Isabel.**

**Tutor: Macía Soler, María Loreto Josefa.**

**Master Universitario de Investigación en Atención Primaria**

**Curso: 2016-2017**

## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos e Hipótesis.....</b>	<b>6</b>
<b>Metodología</b>	
<b>Tipo de diseño y estudio que se utilizará.....</b>	<b>6</b>
<b>Población de estudio.....</b>	<b>7</b>
<b>Método de recogida de datos.....</b>	<b>9</b>
<b>Variables.....</b>	<b>10</b>
<b>Descripción y definición de intervención.....</b>	<b>10</b>
<b>Descripción del seguimiento de pacientes.....</b>	<b>11</b>
<b>Estrategia y descripción búsqueda bibliográfica.....</b>	<b>12</b>
<b>Calendario.....</b>	<b>13</b>
<b>Limitaciones y sesgos.....</b>	<b>13</b>
<b>Problemas éticos.....</b>	<b>15</b>
<b>Cronograma y organización del estudio.....</b>	<b>16</b>
<b>Presupuesto.....</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>17</b>

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

Cuando las válvulas cardíacas enferman pueden ocurrir dos tipos de lesiones: estenosis (estrechamiento) valvular que dificulta la apertura de la válvula y el paso de la sangre y la insuficiencia o cierre defectuoso de la válvula que ocasiona que la sangre fluya en dirección errónea (1).

El tratamiento es quirúrgico, se realiza una reconstrucción valvular o se lleva a cabo una valvuloplastia (sustitución valvular). La prótesis valvular puede ser biológica (material animal o humano) o mecánica. Las válvulas biológicas han sido nombradas por algunos autores como bioprótesis, término utilizado para un tejido no viable de origen biológico como las válvulas porcina de Hanrock y la de Carpentier Edwards. (2)

Ambas prótesis tiene ventajas e inconvenientes y la elección de una u otra dependerá de factores como: edad, sexo, estado funcional preoperatorio, riesgo de hemorragia/trombosis, deseo de embarazo, contraindicación absoluta de ACO.

La implantación de una prótesis puede ocasionar problemas tales como: formación de trombos que interrumpen el paso normal de la sangre, hemorragias, infección de la válvula conocido como endocarditis, ruptura de glóbulos blancos provocando anemia hemolítica, entre otros. (1)

Por otro lado, todo paciente portador de prótesis valvular, ha de estar bajo vigilancia médica para poder controlar cualquier anomalía. Además si el paciente porta una válvula mecánica, será obligatorio que tenga un tratamiento anticoagulante de por vida.

Respecto a los anticoagulantes orales (ACO) son fármacos cuya función es evitar la coagulación previniendo formación de trombos que puedan desencadenar en una trombosis, IAM, ICTUS, etc. La vitamina K es fundamental para la síntesis de factores de coagulación que tiene lugar en

el hígado. Por el contrario, si detenemos la actividad de la vitamina K, estos factores no se producirían y por tanto se detendría la coagulación. Existen diferentes tipos de ACO, pero nos centraremos en dos en concreto: Acenocumarol (conocido comercialmente como Sintrom) y Warfarina (Aldocumar). Ambos fármacos se encargan de inhibir la formación de los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas C y S. Sus indicaciones terapéuticas son embolismo pulmonar, fibrilación auricular y sustitución valvular cardíaca. En concreto, la Warfarina tras un Infarto Agudo de Miocardio disminuye el riesgo de muerte por infarto. (3) (4) (5)

Las dosis de fármaco son diferentes en cada paciente. Para ello el médico establecerá una pauta diaria en función del resultado del INR (Razon Normalizada Internacional) término adoptado por la OMS en 1982 para expresar el resultado de la determinación del tiempo de protrombina (tiempo que tarda en coagular el plasma), que tendrá un rango terapéutico u otro según la patología a tratar. En caso de un paciente con prótesis valvular mecánica, el rango de INR estará entre 2.5-3.5 (6). El análisis del INR consiste en un pinchazo en el dedo, del que se extrae una gota de sangre, la cual se coloca en la tira reactiva de un aparato llamado coagulómetro, nos proporcionara el valor de INR en ese instante, y a partir del cual se establecerá la pauta de dosificación del ACO (7).

Los pacientes anticoagulados tiene que estar controlados por el médico y enfermero, pues tomar ACO condiciona aspectos como: interacción con otros medicamentos, dieta equilibrada, si son sometidos a cirugía han de seguir unos pasos previos, si se trata de una mujer con deseo de embarazo éste ha de estar controlado ya que puede ocasionar malformaciones del feto. Enfermería cumple un papel importante, pues es el enfermero quien se encarga de controlar los valores de INR, ha de impartir EPS (educación para la salud) tanto del paciente como de sus familiares y vigilar que el tratamiento se esté administrando correctamente. (7)

Respecto a los dos tipos de ACO nombrados, en España el más usado es el Acenocumarol, mientras que la Warfarina se usa más en países anglosajones y Estados Unidos. El Acenocumarol tiene una vida media de 8 a 11h y la Warfarina una de 30h aproximadamente. El Acenocumarol al tener una menor duración de acción en el organismo, presenta una ventaja en caso de hemorragia, sin embargo en tratamientos de larga duración puede aumentar el riesgo de hemorragia al presentar oscilaciones del efecto anticoagulante.

El riesgo hemorrágico aumenta cuando se obtiene un INR de 6 o superior, pues está ligado a la intensidad de anticoagulación, la cual incrementa cuando el INR es de 6. Algunos autores afirman que paciente en tratamiento con ACO de vida corta tienden más a presentar un INR de 6 que aquellos cuyos anticoagulantes son de vida larga. A pesar de ello, en España al igual que en otros países, prefieren el uso del Acenocumarol ya que al tener una vida más corta, el ajuste de dosis es más fácil y además la interrupción del tratamiento más rápida. (8)

### **JUSTIFICACIÓN**

La finalidad de este estudio es conocer el riesgo de hemorragia en pacientes con prótesis valvular mecánica que están anticoagulados. Nos centraremos en dos tipos de ACO, ya nombrados anteriormente. Para ello compararemos los pacientes que toman Acenocumarol con los que toman Warfarina. Todos los pacientes pertenecerán al cupo de una enfermera de un Centro de Salud.

El estudio se realizará puesto que estos pacientes anticoagulados pueden presentar un episodio de hemorragia al realizarse una intervención, con la extracción de una pieza dentaria, al realizarse un corte profundo o al quedarse embarazada. Por otro lado se tendrá en cuenta el tiempo que tarda cada fármaco en eliminarse del organismo, ya que a mayor tiempo transcurrido, mayor riesgo de hemorragia al estar la sangre más diluida. (9)

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

- Evaluar la efectividad de (Warfarina/Acenocumarol) en pacientes anticoagulados en términos de riesgo de hemorragia.

### **ESPECIFICOS:**

- Identificar las posibles complicaciones derivadas de la administración de anticoagulantes orales.
- Conocer la dosis de fármaco ideal para prevenir la hemorragia y obtener un INR en rango terapéutico.

- **HIPÓTESIS:** los pacientes con prótesis valvular tratados con Acenocumarol tienen menos riesgo de sufrir una hemorragia que los que toman Warfarina.

## METODOLOGÍA

### a) Tipo de diseño y estudio que se utilizará:

Se tratará de un diseño Observacional analítico prospectivo, pues partiremos del efecto obtenido e iremos estudiando los antecedentes.

El tipo de estudio será un estudio de Casos y Controles. Habrá dos grupos, uno formado por los pacientes que tomen Acenocumarol, este grupo será el de Casos (pacientes expuestos) y otro formado por los que toman Warfarina, grupo Control (no expuestos). En ambos la variable resultado que se medirá será el riesgo de hemorragia.

En este tipo de estudio tendremos casos expuestos (a), casos no expuestos (c), controles expuestos (b) y controles no expuestos (d).

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>
EXPUESTOS	a	b
NO EXPUESTOS	c	d

Tabla de 2x2 en los estudios de casos y controles

Para ello se usará como medida de asociación (causa-efecto) la Odds Ratio. Además se deberán abarcar temas como definición de caso, la selección de los controles y las fuentes de información entre los expuestos y los no expuestos.

**b) Población de estudio:**

La población, la integran los pacientes con prótesis valvular mecánica que toman anticoagulantes, pertenecientes al cupo de la consulta de enfermería, los cuales viven en un entorno rural y la mayoría se dedican a la agricultura y la ganadería, algunos de ellos ya jubilados.

Para el cálculo del tamaño muestral se asumirá un riesgo alfa del 5%, un riesgo beta del 10% y un intervalo de confianza del 95%.

- Criterios de inclusión/exclusión:

<b>INCLUSIÓN</b>	<b>EXCLUSIÓN</b>
Portadores de prótesis valvular mecánica	Pacientes menores de 18 años
Pacientes que tomen Acenocumarol o Warfarina	Pacientes que tomen otros ACO diferentes
Pacientes mayores de 18 años sin discapacidad sensorial	Personas con discapacidad sensorial que les impida tomar decisiones sobre su enfermedad Pacientes en situación terminal
Personas que acepten participar en el estudio	Pacientes que no acepten participar en el estudio
	Pacientes que toman ACO por otra enfermedad (ICTUS, IAM, FA, TEP)

- Método de muestreo:

Muestreo no probabilístico. Se utilizará dicho método ya que el investigador seleccionara la muestra haciendo uso de los criterios de inclusión y exclusión mencionados a medida que el paciente acuda a consulta en un período determinado. De esta manera, la muestra será más concentrada, lo que supone cometer más errores y sesgos que si es una selección aleatoria.

El grupo de “Casos” será formado por aquellos pacientes cuyo tratamiento anticoagulante sea el Acenocumarol, mientras que el grupo de “Controles” estará formado por los pacientes tratados con Warfarina.

- Cálculo del tamaño de la muestra:

Para calcular el tamaño muestral en un estudio de casos/controles, tendremos que conocer la probabilidad de exposición de los casos ( $p_1$ ) y la de los controles ( $p_2$ ).

Por otro lado, consideraremos una Odds Ratio (OR) asociada al factor de estudio (riesgo hemorrágico) representada por  $OR=w$ .

Ecuación:

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \Rightarrow p_1(1-p_2+wp_2) = wp_2 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}$$

Con esta ecuación, se podrá calcular el tamaño muestral comparando dos proporciones que en este estudio estarían representadas por  $p_1$  y  $p_2$ , casos/controles, respectivamente.

Deberemos tener en cuenta varios ítems:

- Valor aproximado de la OR que se desea estimar ( $w$ )
- Frecuencia de exposición entre los casos ( $p_1$ )
- Frecuencia de exposición entre los controles ( $p_2$ )
- Una seguridad del 95%, donde  $\alpha=0.05$
- Un poder estadístico del 80%, donde  $\beta=0.2$

**c) Método de recogida de datos:**

Para la recogida de datos se utilizara un cuestionario elaborado para la investigación. La selección de pacientes se realiza en la consulta de enfermería, donde se solicita la voluntad de participar en el estudio y una vez que el paciente firma el consentimiento informado, se asigna a uno de los dos grupos, en función del fármaco que tenga prescrito. La variable riesgo de hemorragia se obtendrá con los resultados del INR, lo que nos ayudará a conocer los valores normales (si  $INR \geq 3.5$ )

**d) VARIABLES: definición de las variables, medición y registro de valores o cualquier otro cuestionario.**

Agrupadas en:

1. Sociodemográficas:

- Sexo: varón/mujer. Variable Cualitativa nominal.
- Edad:  $\geq 18$  años. Variable Cuantitativa continua.

2. Clínicas:

- Portador de prótesis valvular mecánica: SI/NO. Variable Cualitativa nominal.
- Riesgo de hemorragia: presencia/ausencia. Variable Cualitativa nominal.

3. De resultado:

- Valor normal INR: 2.5-3.5. Variable Cuantitativa Continua.
- Valor  $INR > 6$ :  $< 6$ . Variable Cuantitativa Continua.

**e) Descripción y definición de la intervención.**

Se citará en la consulta a los pacientes seleccionados a los cuales se les realizará la prueba de tiempo de protrombina (INR) que verificará el tiempo que tarda la sangre en coagular. Si el INR está por encima del límite superior normal (>3.5 seg, en caso de pacientes portadores de válvula mecánica), nos indicará que la sangre tarda más tiempo en coagular, por lo que el riesgo de hemorragia será mayor. Para prevenir el médico calculará la dosis adecuada para obtener un INR entre 2.5-3.5. Hemos de tener en cuenta que una hemorragia intensa debido a la toma de estos fármacos va a estar relacionada con la intensidad de anticoagulación del fármaco, con las características del sujeto, el uso concomitante de otros medicamentos que interfieran en el proceso de hemostasia y con la duración del tratamiento.

**f) Descripción del seguimiento de los pacientes.**

El seguimiento se realiza idéntico en ambos grupos de pacientes y tendrá lugar en la consulta de enfermería. Se citará al paciente dependiendo del resultado anterior obtenido de INR para controlar el riesgo o no de hemorragia tras la toma de ACO, según dosis prescrita.

Si obtenemos un INR inferior a 2.5 seg el seguimiento será semanal; si el INR está entre 2.5-3.5 seg será mensual; si por el contrario está por encima de 3.5 seg, será semanal. En caso de obtener un INR igual o superior a 6, el control será diario y se hará uso (si el médico lo prescribe) del antídoto de los ACO, la vitamina K para prevenir hemorragias. Además, se informara a los pacientes sobre normas dietéticas, preventivas de complicaciones y se les entregara documentación relacionada.

Por otro lado, se les aconsejará que tomen los fármacos siempre a la misma hora y si es posible en horario de tarde. Ello es debido a que por la mañana es cuando se hace el control del INR y tras obtener el resultado se modificará la dosis y así podrán empezar ese mismo día con la dosis nueva. (10)

- Estrategia de análisis.

Una vez obtenida la muestra de pacientes requerida para ambos grupos, se realiza un volcado de la información a una hoja de cálculo Excel. Para el análisis estadístico se utilizarán medidas de tendencia central. Para el análisis descriptivo y para la comparación de resultados, se utilizarán la t de Student y el test de la Chi – Cuadrado, en función del tipo de variables.

**g) Estrategia y descripción de la búsqueda bibliográfica.**

Para la realización del estudio y diseño del proyecto de investigación, antes de iniciar el trabajo de campo se llevará a cabo una revisión de la literatura sobre el tema a estudio. Para ello se recopilarán aquellos artículos en los que se contrasten los dos anticoagulantes orales a estudio para comparar cual de los dos tienen mayor riesgo de hemorragia o si el riesgo es por igual en ambos fármacos.

Se visitarán bases de datos como Medline Plus, Cochrane Plus, Elsevier, entre otras; revistas de cardiología y algunas webs como puede ser Vademecum.

Una vez tengamos los artículos seleccionados, iremos leyendo y comparando ambos fármacos siempre teniendo en cuenta el objetivo a cumplir.

Para la búsqueda se usarán palabras clave consultadas y pertenecientes a los descriptores de ciencias de la salud: anticoagulantes, International Normalized Ratio, vitamina K, Acenocumarol, Warfarina.

### **CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO**

El calendario para el estudio abarcará un período de tiempo que iniciará en Julio 2017 hasta el mes de diciembre del mismo año. Durante seis meses consecutivos se realizara el estudio para que finalmente se pueda aceptar o rechazar la hipótesis inicial planteada.

A partir de la fecha de inicio se establecerá un día para empezar con la selección de los sujetos que pertenecerán al estudio, formando dos grupos, uno que será el grupo casos (pacientes anticoagulados con Acenocumarol) y otro que será el control (pacientes que tomen Warfarina).

El tiempo de selección será aproximadamente de tres semanas, durante las cuales citaremos a los sujetos anticoagulados, explicaremos el estudio a realizar y pediremos permiso, así como su consentimiento firmado de que quieren participar en el estudio.

Una vez tengamos la muestra, se citará para realizar una prueba de INR a partir de la cual partiremos. Ese resultado nos guiará para iniciar el estudio y para poder aceptar o rechazar la hipótesis planteada, pasados los seis meses a estudio.

### **LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DEL ESTUDIO**

Como todo estudio, es necesario plantearse una serie de limitaciones y posibles sesgos que pueden darse durante el estudio. En este caso nos centraremos en las limitaciones y sesgos más comunes que tienen los Estudio de Casos y Controles.

Algunas limitaciones se que pueden hallar son:

- No estiman directamente la incidencia.
- Facilidad de introducir sesgos de selección y/o información.
- La secuencia temporal entre exposición y enfermedad no siempre es fácil de establecer.

Respecto a los posibles sesgos, se podría dar:

- Sesgo de selección: aparece cuando los casos o los controles son incluidos o excluidos de un estudio debido a alguna característica relacionada con la exposición.
- Sesgos del entrevistador: puede darse cuando el entrevistador sepa a qué grupo pertenece el sujeto al cual está entrevistando. La recogida de datos se hará a través de cuestionario, por ello sería conveniente, si los recursos lo permiten, que el entrevistador sea ajeno al estudio para reducir la posibilidad de sesgos que puedan darse.
- Sesgo de Berkson: es un tipo de sesgo de selección común en los estudios de casos y controles. Suele ocurrir cuando la combinación de la exposición y la enfermedad en estudio aumenta la probabilidad de ingreso en un hospital.

## **PROBLEMAS ETICOS**

### a) Consentimiento informado.

Para la ejecución del protocolo de investigación, se requerirá del consentimiento informado. Éste es un documento que el sujeto firma voluntariamente tras haber sido informado y documentado del proyecto donde va a participar, conociendo la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos (ART 2 RD 223/2004). Dicho documentos ha de estar siempre fechado y firmado.

Por otro lado, tendremos en cuenta la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la solicitud de autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del departamento de salud.

### b) Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes del estudio.

El beneficio que los sujetos podrán obtener de la participación en el proceso será contribuir a una investigación que sirva para conocer el efecto secundario en un futuro.

### c) Protección de los datos según la ley vigente.

La Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos establece los mecanismos para proteger los datos personales, la información confidencial. El interesado podrá ejercitar la cancelación de sus datos.



## **PRESUPUESTO**

Para la realización del protocolo de investigación, será necesario invertir económicamente. Tendremos dos tipos de gastos: los directos y los indirectos.

Dentro de los gastos directos agruparemos los siguientes:

- Gastos personales: hace referencia a categorías ocupacionales, salarios, porcentaje de tiempo que el investigador dedica al estudio, entre otros.
- Materiales empleados: será todo aquel recurso material empleados para poder ejecutar el estudio (material punzante, gasas, antisépticos, coagulómetro).
- Equipamiento: equipos necesarios para la investigación como ordenadores, impresoras.
- Otros gastos: incluye material de oficina como por ejemplo bolígrafos, hojas de papel, tonner de impresora.

Respecto a los gastos indirectos, serian todos aquellos gastos derivados de procesos de administración, mantenimiento, suministros de agua y luz, etc.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fundación Española del Corazón [internet]. España. Dra Gina Natalia Chacón Hernández. [Actualizado en Agosto 2012]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/protesis-valvulares.html>
2. Humberto Álvarez R. Válvulas Cardiacas Protésicas. Revisión actualizada. Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. Septiembre 2004; (Nº 137): 19-32. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/revista/revista137/valvulas.htm>

3. Vidal Vademecum Spain [internet]. Acenocumarol. [Actualizado 19 de diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acenocumarol-B01AA07>
4. Vidal Vademecum Spain [internet]. Warfarina. [Actualizado 21 de junio 2016]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-warfarina-B01AA03>
5. Federación española de Asociaciones de Anticoagulados [internet]. España. [citado 28 de mayo 2017]. Disponible en: <http://anticoagulados.info/index.php?r=site/page&id=872&title=Coagulaci%C3%B3n&idm=95>
6. Beade Couceiro G. Calidad de vida en pacientes con tratamiento anticoagulante oral en atención primaria. [Trabajo fin de grado en Internet]. Universidad da Coruña; 2014/15. [Citado 28 de mayo 2017]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/15623>
7. Su prueba: tiempo de Protrombina e INR - [Your test: Prothrombin time and INR]. [Internet] Cardio Smart. American College of Cardiology. [Citado 28 de mayo 2017]. Disponible en: <https://www.cardiosmart.org/~media/Documents/Fact%20Sheets/es-US/zu1616.pdf>
8. Oliva Berini E, Galán Álvarez P y Pacheco Onrubia AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con Acenocumarol frente a Warfarina. Servicio de Hematología y Hemoterapia. [Internet] Med Clin (Barc). 2008; 131 (3): 96-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-comparacion-calidad-el-riesgo-hemorragico-S0025775308716142>
9. Bel Peña N, Guarino Nuño M, Alcalde Pérez AJ, Heiniger A, Medina Pérez MA, Santos Ramos O, et al. Guía para el seguimiento farmacológico individualizado en personas con tratamiento de anticoagulación oral. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Plan de Integral de Cuidados de Enfermería. [Internet] 2ª Edición. 2014. [Citado 3 Junio 2017]. Disponible en:

[http://www.easp.es/virtual/docencia/pluginfile.php/52894/mod\\_resource/content/2/GuiaSeguimientoFarmacologico\\_v\\_2.pdf](http://www.easp.es/virtual/docencia/pluginfile.php/52894/mod_resource/content/2/GuiaSeguimientoFarmacologico_v_2.pdf)

10. Aporta Rodríguez R. Consejos para el paciente anticoagulado. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. [Internet] [Citado 2 de junio 2017]. Disponible en: [http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Consejos\\_anticoagulado.pdf](http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Consejos_anticoagulado.pdf)

