

**LA INGESTION EN AYUNAS DE
ACENOCUMAROL PUEDE AUMENTAR EL
PORCENTAJE DE PACIENTES CON GRADO DE
CONTROL ANTICOAGULANTE OPTIMO**

Carlos Javier Gómez Calvo
Isabel Martínez Pascual
Isabel Blasco Sáenz
M^a Jesús Martínez Sáenz
José Jaime Gómez Calvo
M^a Consolación Rodríguez Gutiérrez

Resumen

Objetivos. Identificar una variable que esté relacionada con el grado de control del tratamiento anticoagulante con acenocumarol, definido el grado de control como el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado por el método directo, según el criterio del Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. En base a ella, formalizar una recomendación concreta y operativa acerca de la correcta administración de la dosis de acenocumarol.

Métodos. Se consideró la posibilidad de que la información emitida acerca de cómo tomar la dosis de acenocumarol no era lo suficientemente concreta, ni consensuada entre los emisores de la misma, posibilitando la ambigüedad entre pacientes y profesionales sanitarios. Se planteó la posibilidad de establecer una recomendación concreta, actualizada y justificada por una investigación mediante metodología científica observacional. Seleccionada una muestra de pacientes con prescripción de acenocumarol se realizó el seguimiento los mismos durante un periodo de tiempo de 12 meses, valorando los controles analíticos del INR y si tomaban la dosis del fármaco en ayunas o acompañada con alimentos. Al finalizar el periodo de tiempo se clasificó a los participantes en cuatro categorías en función de que su tendencia a tomar la dosis del fármaco fuera en ayunas o simultáneamente con alimentos, y en función de su clasificación como pacientes con un grado de control del tratamiento anticoagulante evaluado como óptimo o subóptimo, según establece el Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016.

Resultados. Para un nivel de significación $\alpha = 0,05$, los datos guiaban al rechazo de la hipótesis nula de independencia de las dos variables ($\alpha = 0.05$, $X^2(1, n = 104) = 6,225$, $p = 0,013$). Frente a una hipótesis de independencia de ambas variables, se aceptó la hipótesis alternativa de que las dos variables (*tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol y valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente*) no eran independientes, estaban relacionadas. La hipótesis alternativa establecía que entre los

pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, variaban entre los pacientes con valoración del TRT como óptimo y los pacientes con valoración del TRT como subóptimo. En la cuantificación de esa asociación, el coeficiente phi estableció un valor cercano al tamaño de efecto mediano ($\Phi = 0,245$).

Conclusiones: La aportación novedosa, directamente derivada de la investigación, fue la información a pacientes y profesionales recomendando tomar la dosis de acenocumarol en ayunas. Y, entendiendo por “estar en ayunas” como un estado de abstinencia de todo alimento, excepto agua, un mínimo de tiempo de media hora después de tomar la dosis de acenocumarol o, también, tomar ésta a partir de dos horas y media después de terminar la ingestión del alimento. Con ello, contribuir a un incremento del número de pacientes que alcancen un grado de control del tratamiento anticoagulante con acenocumarol valorado como óptimo.

Palabras claves: acenocumarol; INR; tiempo en rango terapéutico; ayuno; ayunas.

INDICE

1. Introducción.	1
2. Descripción: proyecto de investigación.	9
2.1 Primera fase de la investigación.	10
2.1.1 Objetivo de la primera fase de la investigación.	10
2.1.2 Métodos en la primera fase del proyecto de investigación.	10
2.1.2.1 Supuestos requeridos para aplicar la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.	13
2.1.2.2. Tamaño de la muestra seccionada para la primera fase de la investigación.	14
2.1.2.3. Exploración de las variables más relevantes en la muestra.	14
2.1.3. Resultados obtenidos en la primera fase del proyecto de investigación.	15
2.1.3.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables. ...	16
2.1.4. Discusión en la primera fase de la investigación.	20
2.2. Segunda fase de la investigación.	21
2.2.1 Objetivo de la segunda fase de la investigación.	21
2.2.2. Métodos en la segunda fase del proyecto de investigación.	22
2.2.2.1. Supuestos requeridos para aplicar la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.	25
2.2.2.1. Tamaño de la muestra seccionada para la segunda fase de la investigación.	25
2.2.2.2 Exploración de las variables más relevantes en la muestra.	27
2.2.3. Resultados obtenidos en la segunda fase del proyecto de investigación.	28
2.2.3.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables. ...	29

2.2.4. Discusión en la segunda fase de la investigación.	32
2.3. Discusión final de la investigación.	34
3. Bibliografía.	37
4. Relación de acrónimos.	39
5. Anexos.	40

1. Introducción.

Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (ACO-AVK), en la práctica clínica, están indicados tanto para la prevención primaria como secundaria de determinadas patologías tromboembólicas arteriales (fibrilación y aleteo auricular, prótesis valvulares, algunos infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca y placas aórticas complejas) y venosas (trombosis venosa y embolia pulmonar). El mecanismo de acción de esta clase de anticoagulantes es inhibir la formación de los factores de coagulación vitamínico-K dependientes, disminuyendo su síntesis a nivel hepático, lo que conduce a un estado de hipocoagulabilidad adquirida. La indicación puede ser de por vida o por un periodo de tiempo limitado.

La importancia del tratamiento anticoagulante se ejemplifica en una de las indicaciones clínicas mencionadas, la fibrilación auricular no valvular (FA). La FA es la arritmia cardíaca que con mayor frecuencia se diagnostica en la población (se estima que un 8,5 % de la población española mayor de 60 años la padece) y debe acompañarse en sus estrategias de tratamiento con un tratamiento antitrombótico. Los fármacos ACO-AVK fueron durante muchos años la única opción de tratamiento oral disponibles para la prevención de complicaciones tromboembólicas de la fibrilación auricular. Pero en un tiempo reciente, para prevenirlas aparecieron unos nuevos fármacos, los anticoagulantes orales directos (ACOD). No obstante, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), publicó una recomendación en 2016 en la que aconsejaba que el tratamiento con ACO-AVK continuarían siendo la primera opción terapéutica en el Sistema Nacional de Salud en determinadas situaciones: en pacientes que ya reciben tratamiento con ACO-AVK y su grado de control anticoagulante sea óptimo, al igual que en pacientes con nuevo diagnóstico de FA con afectación o no valvular. Por lo tanto, aún a pesar de la reciente introducción, protagonismo, e incluso controversia (por su infrautilización según algunas opiniones) de los ACOD, la terapia antitrombótica con ACO-AVK, continuará vigente y destacado (1).

En España los dos ACO-AVK más utilizados son la warfarina (Aldocumar®, en presentación de 10 miligramos) y el acenocumarol (Sintrom®, en presentaciones de 1 y 4

miligramos), ambos derivados de la cumarina. Así como la prescripción de warfarina predomina en los países anglosajones, en España el acenocumarol es el ACO-AVK más utilizado, distribuyéndose en porcentajes del 20 y 70 % respectivamente (2).

En fechas recientes, en España constaban, aproximadamente, 800.000 pacientes con tratamiento médico anticoagulante. Se estima que uno de cada tres de estos pacientes anticoagulados con la medicación clásica (ACO-AVK) no alcanza un buen control terapéutico (3). Esta estimación debe juzgarse con seriedad, dado que el propósito de la prescripción es la prevención de complicaciones, tanto de las derivadas de su indicación clínica (ictus) como las del propio fármaco (incremento de riesgo hemorrágico o isquémico).

Por vía oral, la absorción del acenocumarol se realiza de forma irregular. El acenocumarol pasa a la sangre desde el estómago y la porción más proximal del duodeno con rapidez, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo. La concentración máxima en plasma se alcanza al cabo de 1-3 horas. La vida media del acenocumarol es de horas, por lo que su estabilidad es menor que la warfarina, pero a cambio, los efectos anticoagulantes desaparecen con tres días de suspensión. El efecto anticoagulante es máximo a las 48-72 horas del inicio del tratamiento, y perdura durante dos días tras la suspensión del tratamiento. El ajuste de la dosis para cada paciente, según patología, se realiza mediante determinaciones seriadas del tiempo de protrombina (4).

En resumen, la prescripción de los ACO-AVK en la prevención y tratamiento está aconsejada por comités de expertos. Pero su efecto farmacológico en la coagulación debe ser controlado para lograr una ventaja terapéutica determinada y, de esta manera, evitar recurrencias tromboembólicas o complicaciones hemorrágicas.

Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad al fármaco acenocumarol varía según los individuos, y puede variar también a lo largo del tratamiento. La Organización Mundial para la Salud (OMS) establece que el control analítico del tratamiento con acenocumarol se realice mediante la determinación del tiempo de protrombina, concretamente por el valor del INR (International Normalized Ratio), de aceptación y homologación internacional. La OMS lo aconsejó de esta forma para permitir el

establecimiento de márgenes terapéuticos de aceptación universal. Dichos márgenes se recomiendan en función de la indicación clínica que origina la prescripción del anticoagulante. Las personas que no toman anticoagulantes tienen un valor del INR próximo a 1. En la gran mayoría de los casos, los pacientes que toman acenocumarol deben tener su valor del INR en un rango entre 2 y 3, ambos incluidos. Los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas de tipo mecánico entre 2,5 y 3,5. Dicho rango se denomina rango terapéutico. Dichos márgenes o rangos terapéuticos se han establecido por consenso, basándose en el riesgo hemorrágico e isquémico. Por ejemplo, para un rango terapéutico entre 2 y 3, se incrementa el riesgo trombótico a medida que el valor del INR es menor de 2 y se incrementa el riesgo hemorrágico conforme el valor del INR se va alejando de 3.

Los resultados del control pueden variar de un control a otro. De ahí la importancia de mantener durante el mayor tiempo posible los valores del INR de un paciente dentro de su rango terapéutico específico, evitando en lo posible variaciones que aumenten la posibilidad de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Para ello se facilitan a los pacientes recomendaciones que minimizan los efectos de las variables que perturban la sensibilidad al fármaco, y consejo de efectuar los controles de medición del valor del INR cada 4-5 semanas, o menos si su cuantificación está fuera del rango terapéutico (5) (6).

Descritas en la bibliografía, las variables más destacadas que pueden modificar la sensibilidad a los ACO AVK, aumentando o reduciendo su efectividad, se resumen en la figura 1.1 (anexo 1).

Es difícil prever la respuesta de un paciente específico a dichas variables debido la complejidad de las interacciones (5) (6).

Mantener durante el mayor tiempo posible los valores del INR de un paciente dentro de su rango terapéutico específico es el objetivo final del tratamiento anticoagulante. Para evaluar la calidad de la anticoagulación en un paciente determinado se calcula el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT). El TRT es tanto un concepto como una cuantificación. Con su medición se puede cuantificar en un dato objetivo la anticoagulación. Mediante su concepto se puede valorar la calidad de la misma.

Para cuantificar el TRT se pueden utilizar dos estrategias: el TRT directo y el TRT de Rosendaal. El TRT directo toma todos los valores de INR en un periodo continuo de tiempo y se calcula el porcentaje de valores de INR que se sitúan dentro del rango terapéutico específico del paciente (debe recordarse que algunos pacientes pueden tener un rango terapéutico diferente de 2 - 3). El TRT de Rosendaal calcula el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra dentro del rango terapéutico asumiendo una progresión lineal entre los valores de INR consecutivos y calculando el INR específico para cada día. Un control de la calidad de la anticoagulación se considera adecuado cuando el TRT es igual o mayor al 60 % calculado por el método directo, o igual o superior al 65 % si es calculado con el método Rosendaal. Para establecer el tiempo en rango terapéutico el periodo mínimo de observación de controles de INR debe ser de 6 meses, excluyendo los controles del primer mes de inicio de tratamiento con acenocumarol o periodos de cambio debido a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, que requieran la modificación de la pauta de ACO-AVK (1) (7) (8).

En España, el seguimiento y la educación del paciente con prescripción de acenocumarol es responsabilidad del profesional de enfermería. La educación sanitaria, enmarcada en la actividad docente de la enfermería, orienta a estos pacientes sobre diversos asuntos que abarcan desde la información acerca de su tratamiento, la importancia de acudir a las citas programadas de control del valor del INR, educación nutricional, signos de complicaciones hemorrágicas, eventos nuevos (modificaciones en la medicación, procesos patológicos), etc. El seguimiento, enmarcado como actividad asistencial autónoma y derivada de otros profesionales, comprende la aplicación de cuidados de enfermería en el control analítico en sí mismo, derivación al facultativo por valores de INR fuera de rango, etc. Pero, en el seguimiento, un contenido que pocas veces se lleva a la práctica es el de determinar para cada paciente el grado de control de su tratamiento anticoagulante mediante el cálculo del porcentaje de tiempo en rango terapéutico, como aceptable o no aceptable. Los autores de esta investigación consideran este punto como de especial importancia. El grado de control del tratamiento anticoagulante es una condición individual

para cada paciente, por lo que la identificación y modificación de variables perjudiciales en cada control del INR, recordamos, una actividad del profesional de enfermería, debe basarse no solamente en un valor puntual del INR, sino también en una valoración longitudinal empleando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico. Esta última consideración, sería una reflexión acerca de la valoración del proceso de seguimiento del tratamiento antitrombótico de todos los pacientes anticoagulados (de los cuales es responsable el personal de enfermería) y adaptación a modificaciones convenientes, y una actuación enmarcada dentro de la actividad investigadora de la enfermería.

Y una propuesta para incrementar la calidad del tratamiento anticoagulante es la razón de esta investigación.

Descritas en la bibliografía, como se apuntó en párrafos anteriores, las variables que pueden modificar la sensibilidad a los ACO-AVK, aumentando o reduciendo su efectividad, son muchas y variadas. Es importante tomar en consideración todas y cada una de ellas cuando se haga un seguimiento del tratamiento anticoagulante de un paciente. En unos pacientes tal vez solo pueda influir una o, quizá, más variables. En otros pueden influir otras. Y en desiguales momentos temporales quizá ser diferentes.

No obstante, una de ellas, concretamente la toma de la dosis diaria de acenocumarol en ayunas o simultáneamente con la ingestión de alimentos, no parece ser una variable universalmente contemplada como de especial relevancia en cuanto a su posible influencia en la estabilidad de los valores del INR dentro del rango terapéutico.

En general, la literatura consultada recomienda ingerir la dosis prescrita de acenocumarol todos los días, de una sola vez y a una misma hora. En algunos países no se especifica si debe ser en ayunas, con los alimentos o después de ellos. Dependiendo de la bibliografía consultada se recomienda, o bien en ayunas, o bien simultáneamente con los alimentos, o bien no se mencionan sus efectos en caso de asociación.

En fechas anteriores al año 2017 se encuentran referencias que corroboran lo apuntado en el párrafo anterior. Así, por ejemplo, en dos recientes prospectos que acompañan al medicamento Sintrom[®] validados, respectivamente, en los años 2011 y 2014,

se lee: *“Normalmente se debe tomar los comprimidos a la misma hora del día, por ejemplo, por la noche con la cena y con un vaso de agua”* (9) (10). Omiten si la ingestión simultánea de alimentos tiene relevancia en la eficacia del tratamiento. En otro ejemplo, según la ficha técnica del medicamento Sintrom[®], fechada en junio de 2014, emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMS), en el apartado Posología puede leerse: *“La dosis diaria se tomará siempre en una única toma a la misma hora del día y separada lo máximo posible de las comidas”*. Pero, en la misma ficha técnica, en el apartado Forma de administración, está redactado que: *“La dosis diaria ha de tomarse siempre a la misma hora del día. El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua”*. En este último apartado se omite la información explícita acerca de la ingestión simultánea o no del fármaco con alimentos. Si la persona lectora de dicha ficha técnica (profesional o paciente) lee solamente este último apartado, puede llegar a la conclusión de que tomar la dosis acompañada de alimentos no tiene especial relevancia o ni tan siquiera pensar en esa posibilidad. La falta de reiteración de la información en el prospecto y en ambos apartados de la ficha técnica de 2014 ofrecida por la AEMS, es un ejemplo de presentación incorrecta de información (11).

En los últimos años la facilidad con la que se puede buscar información en Internet puede ser notable para aumentar la confusión. Criterios detectados en artículos mostrados en páginas de Internet de fácil acceso para el paciente (es decir, dispuestos en los primeros puestos en el buscador más utilizado en Internet) y presentados “como aceptados en nuestro medio”, son, a modo de ejemplo, los expuestos a continuación. En una referencia se aconseja *“administrarlo una media hora antes de la cena, nunca antes de la hora de cita prevista para el siguiente control analítico, y sin que ello condicione en absoluto otro régimen horario más adecuado al contexto del paciente; tomarlo en estado de un relativo ayuno y sin que esté cercana la toma de antiácidos, que pueden retrasar o inhibir parcialmente la absorción del mismo”* (2). Otras referencias bibliográficas consultadas son más explícitas. Así, en el Día Nacional del Paciente Anticoagulado, un artículo publica que se debe: *“tomar el medicamento siempre a la misma hora, lejos de las comidas y seguir la dosis exacta*

indicada por el médico” (12). En la misma opinión, se lee en otro artículo: “Tome su medicación anticoagulante todos los días a la misma hora y, preferentemente, media hora antes de la ingesta de alimentos” (13).

En el año 2017, la ficha técnica del medicamento Sintrom[®] fechada en enero de 2017, emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en el apartado Posología y forma de administración, puede leerse: *“La dosis diaria se tomará siempre en una única toma a la misma hora del día y separada lo máximo posible de las comidas”*. Pero, en la misma ficha técnica, en el apartado Forma de administración, está redactado que: *“La dosis diaria ha de tomarse siempre a la misma hora del día. El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua” (2)*. En párrafo anterior ya se hizo una reflexión sobre ambos apartados. E igualmente, en el apartado Interacciones con Alimentos y Alcohol, se lee: *“evitar tomar zumo de grosella o alcohol durante el tratamiento con Sintrom[®], ya que pueden inhibir el metabolismo del acenocumarol y aumentar el riesgo de aparición de hemorragias. Se debe tener en cuenta que los alimentos con alto contenido en vitamina K pueden disminuir el efecto anticoagulante de los dicumarínicos.”* Igualmente, en este último apartado se omite la información explícita acerca de la no ingestión simultánea del fármaco con alimentos (14).

Asimismo, en el prospecto del medicamento Sintrom[®] en su más reciente revisión de enero de 2017, en el apartado Toma de Sintrom[®] con alimentos, bebidas y alcohol, se lee: *“No tome grandes cantidades de alcohol ni de alimentos ricos en vitamina K como verduras de hoja verde, espinacas, col, berza, etc. ya que pueden cambiar la actividad de Sintrom[®] en su organismo... su capacidad de anticoagular puede cambiar, especialmente si incluye alimentos ricos en vitamina K”*. En el apartado Como tomar Sintrom[®]: *“Normalmente debe tomar los comprimidos a la misma hora del día, por ejemplo por la noche con un vaso de agua y separados de las comidas” (15)*. Es posible que un prospecto (el cual, es preciso recordar, va dirigido a los pacientes) que presentara una redacción más precisa, por ejemplo, *“tomar los comprimidos separados al menos media hora antes de la ingestión de*

alimentos o dos horas y media después de la ingestión de los mismos”, proporcionara una información más valiosa para su lector.

En resumen, en fechas anteriores a 2017, la toma de la dosis diaria de acenocumarol en ayunas o simultánea a la ingestión de alimentos no era un contenido comunicado de forma idónea en España. Según se lea la bibliografía informativa correspondiente a ese periodo de tiempo, el efecto puede entenderse como irrelevante, relevante, contradictorio, no explícito, y en las referencias que advierten de la no ingestión simultánea solo proporcionan una información vaga y poco concreta de cómo efectuarlo. Además de ello, no citan referencias bibliográficas basadas en la evidencia que refrenden las anteriores recomendaciones.

Dado que las referencias bibliográficas más fidedignas que realmente sí que recomiendan la ingestión de la dosis de acenocumarol *“separada lo más posible de las comidas”* (prospecto y la ficha técnica del medicamento Sintrom[®], fechados ambos en 2017), lo hacen de una forma indefinida, imprecisa, (por ejemplo, sin concretar el tiempo que debe transcurrir entre la ingestiones de la dosis y el alimento o, entre la última comida y la dosis), o bien lo concluyen basándose en argumentos teóricos (por ejemplo, *“Los alimentos disminuyen la tasa de absorción, pero no la impiden”* (5)), parece que actualmente domina la falta de precisión informativa. Los autores no critican la falta de información, que como se ha leído en los párrafos anteriores, abunda y mucho, y es de fácil obtención, pero sí que criticamos la evidencia de una comunicación no muy eficiente de los emisores de la información (AEMS, etc.) hacia los receptores de la misma (profesionales sanitarios y pacientes). Debe tenerse en cuenta, también, la posibilidad de que los profesionales de la salud y los pacientes carezcan de una actualización de la información publicada desde el año 2017.

En resumidas cuentas, precisar una recomendación clara y concreta acerca de la correcta administración de la dosis de acenocumarol, basándose en una justificación científicamente demostrada, fue la motivación para que los autores decidieran plantearse realizar una investigación y llevarla a cabo.

Es frecuente en la investigación plantearse, en sus primeras fases, si dos variables están o no relacionadas. En este caso, por ejemplo, al investigador, como hipótesis de trabajo, le puede interesar saber si la ingestión de la dosis de acenocumarol en ayunas está relacionada con un grado de control de la anticoagulación valorado como aceptable.

Una vez terminada la investigación, si las conclusiones avalaran dicha hipótesis se transmitirá una recomendación justificada que aporte, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes a los que se les ha prescrito el fármaco, una información adicional que contribuya a promover para cada paciente un grado óptimo de control de la anticoagulación con acenocumarol. Y, adicionalmente, una recomendación concreta y operativa de cómo llevarlo a cabo en la práctica.

Ese fue el objetivo principal en la elaboración de un proyecto de investigación: aplicando una metodología científica, identificar una variable que esté relacionada con el grado de control del tratamiento anticoagulante con acenocumarol, definido el grado de control como el porcentaje de TRT calculado por el método directo, según el criterio del Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016 (1).

2. Descripción: proyecto de investigación.

Dado que el objetivo era indagar acerca de una variable cuya detallada influencia no se halló publicada en reseñas científicas se decidió, en la elaboración del proyecto de investigación, que éste comprendería dos fases llevadas a cabo en dos momentos temporales diferentes. La primera fase se concibió como una “fase piloto”, donde se manejó una muestra menor de sujetos y un reducido número de controles analíticos del INR. Después de la finalización de esta fase y tras el tratamiento estadístico de los datos obtenidos, si las conclusiones derivadas apoyaban el objetivo de los autores se proseguiría con la realización de la segunda fase, mucho más ambiciosa, con una muestra mayor de participantes y un número de controles del INR más elevado. Ambas fases no fueron equivalentes en el objetivo perseguido, pero compartían la metodología observacional (correlacional) aplicada. En ella, aunque se trabaja básicamente con dos variables, no había

una variable independiente propiamente dicha, porque no se creó la situación de estudio, simplemente ya “estaba allí”. Consecuentemente no fue un experimento puro, el cual requeriría de una metodología experimental. Es importante esta última puntualización dirigida al lector para que comprenda los resultados y las conclusiones en su justa medida sin otras deducciones asociadas injustificadamente.

2.1 Primera fase de la investigación.

2.1.1 Objetivo de la primera fase de la investigación.

En la primera fase de la investigación el objetivo principal fue indagar acerca de la existencia de una relación entre la toma de la dosis diaria de acenocumarol (bien ayunas o bien asociada a la ingestión de alimentos) y la clasificación del valor del INR, obtenido en un único control analítico, como dentro o fuera del rango terapéutico establecido para cada paciente. Si las conclusiones reflejaban que ambas variables eran independientes finalizaría la investigación, en espera de futuras investigaciones similares. Si, por el contrario, las conclusiones reflejaban indicios de que ambas variables estaban relacionadas, la investigación proseguiría con la segunda fase.

2.1.2 Métodos en la primera fase del proyecto de investigación.

En el estudio se empleó una metodología observacional. La investigación se realizó en la Zona Básica de Salud número 10, en La Rioja (España). La población de estudio estuvo compuesta por los pacientes que tomaban acenocumarol por prescripción facultativa. Se consideró conveniente incluir como participantes en el estudio tanto a aquellos pacientes cuyo rango terapéutico estaba limitado dentro del intervalo 2 - 3 como a los incluidos en el de 2,5 – 3,5, dadas las intenciones de los autores.

Previo a la recogida de datos, los autores filtraron a los sujetos por la medicación anticoagulante que tenían prescrita, seleccionando solamente a los que tomaban acenocumarol y descartando a aquellos con prescripción de warfarina o de los ACOD. Igualmente, se descartó como sujetos a incluir en la muestra a aquellos pacientes cuyo

comienzo de tratamiento con acenocumarol (o reintroducción del mismo tras una pausa) fue menor de tres meses antes de la fecha de captación de los participantes, dada la previsible falta de estabilidad inicial de sus valores del INR. Las referencias bibliográficas consultadas recomendaban la exclusión de los pacientes con mediciones del INR obtenidos en el primer mes de inicio de tratamiento (1), pero los autores de este proyecto, como una medida de garantía adicional, consideraron la exclusión de los pacientes que iniciaron el tratamiento anticoagulante en un periodo inferior a tres meses antes de la fecha inicial de captación de participantes para la muestra. No se filtró por el diagnóstico médico por el cual los pacientes tomaban este tipo de medicación, ni en aquellos casos en que la dosificación la realizaba el médico de atención primaria o bien el especialista del hospital de referencia.

El sistema de selección de la muestra se detalla a continuación. De los pacientes de la Zona Básica de Salud número 10 que tomaban acenocumarol por prescripción facultativa, y excluyendo a los indicados en el párrafo anterior, los participantes incluidos en el estudio fueron aquellos que acudieron a la cita programada de control del valor del INR en un periodo de tiempo comprendido entre los días 1 y 30 de junio de 2016. Cada participante fue considerado como un solo caso. En el momento de la recogida de datos, el filtraje de pacientes que tomaban acenocumarol y el consiguiente descarte de los pacientes que tomaban otros anticoagulantes orales, o los de comienzo de tratamiento reciente (menos de tres meses desde el comienzo), se realizaron a través de las historias clínicas. La obtención de los datos necesarios para la investigación se formalizó mediante el empleo de un coagulómetro portátil y una entrevista a través de un cuestionario. Se les preguntó verbalmente las cuestiones presentadas en un cuestionario y, posteriormente, se les determinó el valor del INR mediante coagulómetro portátil. Antes de la selección se anticipó la equiparación entre los participantes (investigadores y pacientes) en cuanto a su conocimiento de las causas de variabilidad en la estabilidad del acenocumarol (dieta, medicación, etc.)

Anteriormente a la determinación del valor del INR se les preguntó las cuestiones detalladas en el anexo 2. Se aconseja al lector que mire el cuestionario antes de proseguir la lectura.

La entrevista se realizó mediante un cuestionario estructurado y abierto, y se registraron las respuestas dadas por los participantes. Como convenio entre los autores del estudio, se consideró como “tendencia a tomar la dosis de acenocumarol en ayunas”, al hecho de no ingerir alimento sólido o líquido, excepto agua, durante un mínimo de tiempo de 30 minutos después de la ingesta de acenocumarol, o bien tomar éste después de dos horas y media de terminar la ingesta del último alimento, exceptuando el agua (16).

Así, por ejemplo, suponiendo que el sujeto declaró a la primera pregunta que ingería el acenocumarol a las 14:00 horas, esa referencia horaria orientó la segunda pregunta, a qué hora almorzaba. Por lo que si el sujeto del ejemplo manifestaba que tomaba la dosis a las 14:00 horas y comía a las 15:00, se consideró que tomaba la dosis en ayunas y el caso era considerado válido. Por ejemplo, si manifestaba que tomaba acenocumarol a las 14:00 horas y que comía a las 14:00 horas (o 14:15 horas), se consideró que tomaba la dosis simultáneamente con el alimento y también el caso era considerado válido. Si, por el contrario, existían incongruencias, como que tomaba la dosis a diferentes horas y que comía a las 14:30, el caso era considerado como no válido. Como criterio de los autores, las contestaciones de un participante a las dos preguntas formuladas debían ser coherentes para considerar su validez como caso válido. Después, cada información declarada por el participante en relación a las horas de ingesta de la medicación y el alimento, respectivamente, fue registrada en la hoja de tabla de datos. Secuencialmente, en la misma hoja se clasificó a los participantes como sujetos que tomaban el acenocumarol en ayunas o no.

La prueba de determinación del valor del INR se realizó mediante punción digital, con coagulómetros portátiles de igual marca comercial y fecha de fabricación, CoaguCheck® XS. Se atendieron las instrucciones de uso del aparato y las recomendaciones para la extracción

y medición de una muestra de sangre capilar descritas en el manual de uso de los mismos (17).

Una vez obtenido el dato del valor del INR se anotó en la tabla de registro de datos. Igualmente, y a solicitud del responsable de la medición, se recogió en la misma tabla toda aquella información declarada verbalmente por el sujeto en relación a posibles circunstancias descritas en la bibliografía del fármaco en cuanto a omisión de dosis o sobredosis en días previos, alteraciones gastrointestinales, cambio en la dieta o medicación habituales, etc. Si alguna incidencia fue declarada se interrogaba más a fondo acerca del mismo: suceso, tiempo transcurrido desde el suceso hasta la fecha del control, etc. Así, por ejemplo, si en los tres días anteriores, el sujeto olvidó tomar una dosis, dicho caso era considerado como no válido. Secuencialmente, en la tabla de registro de datos se clasificó a los participantes en sujetos cuyo valor del INR estaba dentro del rango terapéutico o no. Las variables consideradas para investigar el objetivo propuesto se describen en la figura 2.1.2.2 (anexo 3).

Previamente a la selección, para determinar el número de participantes que compondrían la muestra, era necesario conocer otros detalles técnicos de la investigación, como que contraste de hipótesis estadísticas se debería emplear y su nivel de significación.

En esta primera fase de la investigación, para el contraste de hipótesis estadísticas, se eligió el estadístico chi-cuadrado de Pearson y la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables. El motivo de su elección fue la verificación de los supuestos requeridos para aplicarla. Los supuestos se exponen a continuación.

2.1.2.1 Supuestos requeridos para aplicar la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

1. En el contraste de independencia tenemos una muestra aleatoria extraída de una población. Los detalles para la selección de la muestra se detallaron anteriormente.

2. Las observaciones de la muestra se clasificaron de acuerdo a dos variables nominales, con dos categorías cada una: 1) *tendencia de ingestión de la dosis de*

acenocumarol: Ingestión en ayunas de la dosis de acenocumarol/ Ingestión simultánea de la dosis de acenocumarol con alimentos, y 2) *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente*: INR dentro de rango terapéutico/ INR fuera de rango terapéutico.

3. Se clasificaron a los sujetos de la muestra en las 2 x 2 combinaciones resultantes de cruzar las 2 categorías de una variable con las 2 categorías de la otra variable, combinaciones exhaustivas y mutuamente exclusivas, con lo que cada sujeto sólo podía pertenecer a una de las cuatro combinaciones posibles.

4. Ninguna casilla tendría una frecuencia esperada inferior a 5.

2.1.2.2. Tamaño de la muestra seleccionada para la primera fase de la investigación.

Para calcular la cantidad de participantes que serían seleccionados para formar parte de la muestra, se estableció de antemano el nivel de potencia estadística de la investigación, es decir, la probabilidad de que el estudio arroje un resultado estadísticamente significativo cuando la hipótesis de investigación es verdadera. Se acordó que debería de tener aproximadamente un 80 % para efectuarla.

En una prueba de chi-cuadrado de independencia la cantidad de participantes necesarios para una potencia del 80 %, con un tamaño del efecto esperado mediano, en la que se prueba la hipótesis al nivel 0,05 de significación es de, aproximadamente, 87 sujetos. La muestra seleccionada para la investigación fue de 102 participantes, una cifra más elevada que la estimada en previsión de la existencia de posibles casos no válidos que no formarían parte de la muestra final.

Del conjunto inicial de 102 casos elegidos, el número total de casos válidos fue de 97 (porcentaje del 95,1% del total), siendo de 5 (porcentaje del 4,9 %) el de los casos no válidos. Estos últimos casos fueron considerados no válidos en el proceso de revisión de los datos, realizado por los autores, ante la identificación de discrepancias entre las respuestas

emitidas a las dos preguntas del cuestionario, y por circunstancias particulares de los pacientes (como trastornos gastrointestinales, etc.)

2.1.2.3. Exploración de las variables más relevantes en la muestra.

1) En la variable *edad*, la edad media fue de 72 años. No se encontraron casos con valores extremos en los tramos de menor o mayor edad. El intervalo de confianza para la media al 95 %, tenía un límite inferior de 70 años y un límite superior de 74.

2) La distribución de los participantes en la variable *género* fue de 64 sujetos del género masculino (porcentaje del 66 %), y de 33 del género femenino (porcentaje del 34 %).

3) La distribución de frecuencias de los participantes considerando la variable *rango terapéutico* fue la siguiente. El número de sujetos cuyo rango terapéutico estaba entre 2 y 3 fue de 91 (porcentaje del 93,8 %). El número de sujetos cuyo rango terapéutico estaba entre 2,5 y 3,5 era de 6 (porcentaje del 6,2 %).

4) La distribución atendiendo a la variable *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* fue la siguiente. El número de sujetos que tomaban la dosis en ayunas era de 20 (porcentaje del 20,6 %). El número de sujetos que tomaban la dosis acompañada con alimentos era de 77 (porcentaje del 79,4 %).

5) La distribución de frecuencias de los participantes atendiendo a la variable *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente* fue la siguiente. El número de sujetos cuyo valor del INR estaba dentro del rango terapéutico fue de 58 (porcentaje del 59,8 %). El número de sujetos cuyo valor del INR estaba fuera del rango terapéutico fue de 39 (porcentaje del 40,2 %).

2.1.3. Resultados obtenidos en la primera fase del proyecto de investigación.

La tabla de contingencia de frecuencias observadas (anexo 4) establece las distribuciones de las dos variables nominales reflejando las frecuencias de sus combinaciones y también sus totales. En cada categoría o combinación de categorías el número refleja la frecuencia absoluta de casos (individuos). Adicionalmente, se presenta

otra información más variada para poder interpretar apropiadamente las pautas de asociación presentes en la tabla: frecuencias esperadas, porcentajes, residuos, residuos tipificados y residuos tipificados corregidos.

Según los resultados presentados en la tabla 2.1.3.1, podría deducirse que la valoración del valor del INR fuera del rango terapéutico es mayor en los pacientes cuya tendencia de ingestión del acenocumarol es simultánea con alimentos (porcentaje del 46,8 %) que en los pacientes que lo ingieren en ayunas (porcentaje del 15 %). Igualmente, podría deducirse que la valoración del valor del INR dentro del rango terapéutico es mayor en los pacientes cuya tendencia de ingestión del acenocumarol es en ayunas (porcentaje del 85 %) que en los pacientes que lo ingieren simultáneamente con alimentos (porcentaje del 53,2 %). Estos razonamientos obtenidos de los datos muestrales parecen orientar a que ambas variables no son independientes, sino que están relacionadas y, por tanto, el conocimiento sobre el valor de una de ellas altera la distribución de valores de la otra. Pero se trata de una sola muestra de 97 participantes de entre las otras muchas muestras diferentes que se podrían haber seleccionado de la población de pacientes anticoagulados con acenocumarol, siendo posible que en la población de pacientes que tienen prescrito el fármaco ambas variables no guarden relación. La cuestión planteada por los autores fue la siguiente: sobre la base de los datos obtenidos de la muestra, ¿se puede concluir que la falta de independencia en la muestra es lo suficientemente grande como para rechazar la hipótesis de independencia de esas dos variables (provisionalmente aceptada como verdadera por los autores) en la población general de pacientes con prescripción de acenocumarol?

Para probar si es lo suficientemente grande se procedió a someter la suposición a una prueba de contraste de hipótesis estadísticas.

2.1.3.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

Para efectuar el contraste de hipótesis, primeramente se replanteó la hipótesis de trabajo como hipótesis estadística.

Las dos poblaciones consideradas son:

Población 1: pacientes con valoración del INR como los seleccionados para la muestra.

Población 2: pacientes cuya valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico es independiente del hecho de ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas o acompañado de alimentos.

La hipótesis nula establece que las dos poblaciones son iguales y que, entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, son los mismos entre los pacientes con valoración del valor del INR como dentro del rango y los pacientes con valoración del valor del INR como fuera de rango. En este estudio se hablará de porcentajes y no de proporciones (o frecuencias relativas) porque se expondrán los datos en forma de porcentaje. Es sabido por la bibliografía estadística que ambos conceptos son equivalentes, siendo el porcentaje una multiplicación de la proporción de una categoría por 100. La hipótesis nula sostiene que las dos variables son independientes.

La hipótesis alternativa sostiene que las dos variables no son independientes, están relacionadas. La hipótesis alternativa establece que las dos poblaciones son diferentes y que entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, varían entre los pacientes con valoración del valor del INR como dentro del rango y los pacientes con valoración del valor del INR como fuera de rango.

La distribución comparativa fue un modelo de probabilidad chi-cuadrado con 1 grado de libertad.

Los autores han querido, de forma intencionada, recalcar estos últimos párrafos para evitar una incorrecta interpretación del resultado de la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

La elaboración de la base de datos y el análisis estadístico de los mismos se efectuaron con el programa informático SPSS, en su versión 15.

SPSS.

Procedimiento: Analizar > Estadísticos descriptivos > Tablas de contingencia.

Estadísticos: chi-cuadrado.

Para realizar la prueba de hipótesis estadística los autores habían establecido previamente un nivel de 0,05 de significación. El valor del estadístico chi-cuadrado obtenido fue de 6,658 y su probabilidad asociada es 0,01, como se aprecia en el anexo 5.

Para asegurar la comprensión de los resultados en beneficio del lector, según la manera en que esté acostumbrado a interpretar decisiones en los contrastes de hipótesis, se presentan dos enfoques equivalentes para llevar a cabo el proceso de decisión: el enfoque de determinar el valor crítico y el enfoque de determinar el nivel crítico " p ". Adoptando el enfoque del valor crítico, en una prueba de chi-cuadrado de independencia con un grado de libertad y estableciendo un nivel de 0,05 de significación, el valor mínimo del estadístico chi-cuadrado necesario para rechazar la hipótesis nula estadística es de 3,841. Calculado por el programa SSPS el valor del estadístico chi-cuadrado obtenido con los datos muestrales fue de 6,658. Como el valor del estadístico de contraste calculado cae en la región de rechazo (o región crítica) la decisión fue rechazar la hipótesis nula de independencia. Adoptando el enfoque del nivel crítico p , en una prueba de chi-cuadrado de independencia con un grado de libertad y estableciendo un nivel de 0,05 de significación, la probabilidad asociada al valor del estadístico chi-cuadrado necesario para rechazar la hipótesis nula estadística es de 0,05. Como la probabilidad asociada al estadístico chi-

cuadrado calculado, $p = 0,01$, es menor que $0,05$, se rechazó la hipótesis nula de independencia.

En resumen, para un nivel de significación $\alpha = 0,05$, los datos guiaban al rechazo de la hipótesis nula, ($\alpha = 0,05$, $X^2(1, n = 97) = 6,658$, $p = 0,010$).

Se aceptó la hipótesis alternativa que establecía que las dos poblaciones son diferentes y que entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, varían entre los pacientes con valoración del valor del INR como dentro del rango y los pacientes con valoración del valor del INR como fuera de rango.

El estadístico chi-cuadrado de independencia de dos variables contrastó la hipótesis de independencia mostrando como resultado que ambas variables estaban relacionadas. Para estudiar el grado de relación existente entre las dos variables nominales se utilizó una medida de asociación que, después de eliminar el efecto del tamaño muestral, cuantifica dicho grado de relación, el coeficiente phi (Φ). La relación de dos variables nominales se sitúa entre la ausencia de relación (independientes) y una relación perfecta. Según las reglas de Cohen un coeficiente phi de $0,10$ se considera que es un tamaño de efecto pequeño, $0,30$ es un tamaño de efecto mediano y $0,50$ es un gran tamaño del efecto. El tamaño del efecto de la relación de las dos variables consideradas en esta investigación fue $\Phi = 0,26$ (anexo 6), muy cercano al tamaño de efecto mediano.

Una vez establecida la asociación significativa entre las dos variables mediante el estadístico chi-cuadrado ($\alpha = 0,05$, $X^2(1, n = 97) = 6,658$, $p = 0,010$) y cuantificada esa asociación con el coeficiente phi ($\Phi = 0,26$), los residuos tipificados corregidos constituyen la mejor herramienta disponible para poder interpretar con precisión el significado de la asociación detectada. Según los resultados presentados en la tabla 2.1.3.1, los distintos porcentajes presentados ayudan a intuir posibles pautas de asociación, pero para interpretar de forma más precisa la relación existente entre las variables *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* y *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente*, se considerarán los residuos tipificados corregidos. Debe centrarse la atención

en aquellos residuos tipificados corregidos que son mayores de +1,96 o menores que -1,96. A un nivel de confianza del 95 %, los residuos mayores de +1,96 identifican las casillas con más casos absolutos de los que debería haber en dicha casilla si las dos variables fueran independientes. Los residuos menores que -1,96 identifican las que tienen menos casos de los que cabría esperar supuesta verdadera la independencia. Así, en la categoría *INR dentro del rango terapéutico* (de la variable *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente*), existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes que ingieren la dosis en ayunas que de aquellos que la simultanean con el alimento (+2,6 frente a -2,6), mientras que en la categoría *INR fuera del rango terapéutico* (de la misma variable), existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes que ingieren la dosis simultáneamente con el alimento que aquellos que la ingieren en ayunas (-2,6 frente a +2,6).

2.1.4. Discusión en la primera fase de la investigación.

Interpretando el resultado en el contexto de la investigación, en el control del tratamiento anticoagulante, la valoración del valor del INR obtenido en el control analítico sería probablemente diferente para los pacientes con tendencia a ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas y para los que la tomaban simultáneamente con alimentos.

A nivel descriptivo, al analizar solamente las casillas de la columna *INR fuera del rango terapéutico*, en la tabla 2.1.3.1, la mayor diferencia era que los pacientes con valoración del INR fuera del rango terapéutico tenían más posibilidades de haber ingerido la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos, que de haberlo hecho en ayunas (o, dicho de otra forma, los pacientes que ingerían la dosis acompañada de alimentos tenían más posibilidades de que la valoración de su valor del INR estuviera fuera de rango.) Igualmente, al analizar solamente las casillas de la columna *INR dentro del rango terapéutico*, la mayor diferencia fue que los pacientes con valoración del INR dentro del rango terapéutico tenían más posibilidades de haber ingerido la dosis en ayunas que de haberlo hecho acompañada de alimentos (o, dicho de otra forma, los pacientes que ingerían la dosis en ayunas tenían más posibilidades de que la valoración del valor del INR estuviera

dentro del rango). Se puede interpretar de todas las formas descritas ya que la metodología utilizada en esta investigación fue de tipo correlacional, y no experimental.

Es posible que la endogamia de la muestra seleccionada en cuanto a su concentración geográfica (dieta similar, servicios sanitarios similares), predominio de estatus rural y edad avanzada, puedan influir en los resultados. Igualmente, la fecha escogida para la selección de la muestra y la recogida de datos, coincide con la temporada en que en dicha zona geográfica se cambia la preferencia de consumo de alimentos (verduras, hortalizas, frutas, etc.), favoreciéndose, por este motivo, la ingestión de aquellos que pueden alterar el valor medido en el control analítico. Tampoco hay que olvidar que parte de la información con la que se obtuvieron datos era declarada en forma verbal por los pacientes y sin posibilidad de confrontarla.

Dado que la conclusión de la primera fase de la investigación proporcionó un apoyo al averiguar que una variable podía influir en la valoración de los valores del INR en los controles analíticos, se procedió a poner en marcha la segunda fase.

2.2. Segunda fase de la investigación.

2.2.1 Objetivo de la segunda fase de la investigación.

En la segunda fase prevista en el proyecto, el objetivo fue examinar acerca de la existencia de una relación entre el hábito de tomar de la dosis diaria de acenocumarol (bien ayunas o bien asociada a la ingestión de alimentos), y la valoración, para cada paciente, del porcentaje del TRT obtenido mediante controles analíticos seriados como adecuado o no, según el consenso de noviembre de 2016 (el grado de anticoagulación es considerado como óptimo si el porcentaje de TRT es igual o mayor al 60%, medido mediante el método directo).

2.2.2. Métodos en la segunda fase del proyecto de investigación.

En el estudio se empleó una metodología observacional. La investigación se realizó en la Zona Básica de Salud número 10, de La Rioja, en España. La población de estudio

estuvo compuesta por personas que tomaban acenocumarol por prescripción facultativa. Se consideró conveniente incluir, dentro del perfil del participante, tanto a los que su rango terapéutico estaba dentro del intervalo 2 - 3 como a los incluidos en el de 2,5 – 3,5, dado el objetivo del estudio. Previo a la recogida de datos, los autores filtraron a los sujetos por la medicación anticoagulante que tenían prescrita, seleccionando a los que tomaban acenocumarol y descartando a los que tomaban warfarina o los nuevos anticoagulantes orales. Igualmente, se descartó a aquellos pacientes cuyo comienzo de tratamiento con acenocumarol (o reintroducción del mismo tras una pausa) fue menor de tres meses antes de la fecha de captación de los participantes, dada la previsible falta de estabilidad inicial de sus valores del INR. Para la valoración del TRT, las referencias bibliográficas consultadas recomendaban la exclusión de los INR obtenidos en el primer mes de inicio de tratamiento, pero los autores de este proyecto consideraron la exclusión de los INR obtenidos en los tres primeros meses de inicio del tratamiento, como una medida de garantía adicional. No se filtró por el diagnóstico médico por el cual los pacientes tomaban este tipo de medicación, ni en aquellos casos en que la dosificación la realizaba o bien el médico de atención primaria o bien el hematólogo del hospital de referencia.

El sistema de selección de la muestra se detalla a continuación. Los participantes del estudio, pertenecían a la Zona Básica de Salud número 10, del Área de Salud de La Rioja (España). Tomaban acenocumarol por prescripción facultativa. A los participantes en el estudio se les realizó un seguimiento de los valores de INR en los sucesivos controles que se les realizó a lo largo del periodo de un año, concretamente desde el día 1 de diciembre de 2016 hasta el 30 de noviembre de 2017. Cada participante fue considerado como un solo caso.

El sistema de selección de la muestra se detalla a continuación. De los pacientes de la Zona Básica de Salud número 10 que tomaban acenocumarol por prescripción facultativa, y excluyendo a los indicados en el párrafo anterior, los participantes incluidos en el estudio fueron aquellos que acudieron a las citas programadas de control del valor del INR en un periodo de tiempo comprendido entre los días 1 de diciembre de 2016 y el 30 de noviembre

de 2017. En la segunda fase de la investigación cada participante fue considerado como un solo caso. En el momento de la recogida de datos, el filtraje de pacientes que tomaban acenocumarol y el consiguiente descarte de los pacientes que tomaban otros anticoagulantes orales, o los de comienzo de tratamiento reciente (menos de tres meses desde el comienzo), se realizó a través de las historias clínicas. La obtención de los datos necesarios para la investigación se formalizó mediante el empleo de un coagulómetro portátil y una entrevista a través de un cuestionario. Se les preguntó verbalmente las cuestiones presentadas en un cuestionario y, posteriormente, se les determinó el valor del INR mediante coagulómetro portátil. Antes de la selección se anticipó la equiparación entre los participantes (investigadores y participantes) en cuanto a su conocimiento de las causas de variabilidad en la estabilidad del acenocumarol (dieta, medicación, etc.)

Así, antes de la determinación del valor del INR se les preguntó las cuestiones detalladas en el anexo 2. La entrevista se realizó mediante un cuestionario estructurado y abierto, y se registraron las respuestas dadas por los participantes. Como convenio entre los autores del estudio, se consideró como “tendencia a tomar la dosis de acenocumarol en ayunas”, al hecho de no ingerir alimento sólido o líquido, excepto agua, durante un mínimo de tiempo de 30 minutos después de la ingesta de acenocumarol, o bien, tomar éste después de dos horas y media de terminar la ingesta del último alimento, exceptuando el agua (16).

Así, por ejemplo, suponiendo que el sujeto declaró a la primera pregunta que ingería el acenocumarol a las 14:00 horas, esa referencia horaria orientó la segunda pregunta, a qué hora almorzaba. Por lo que si el sujeto del ejemplo manifestaba que tomaba la dosis a las 14:00 horas y comía a las 15:00, se consideró que tomaba la dosis en ayunas y el caso era considerado válido. Por ejemplo, si manifestaba que tomaba acenocumarol a las 14:00 horas y que comía a las 14:00 horas (o 14:15 horas), se consideró que tomaba la dosis simultáneamente con el alimento y también el caso era considerado válido. Si, por el contrario, existían incongruencias, como que tomaba la dosis a diferentes horas y que comía a las 14:30, el caso era considerado como no válido. Como criterio de los autores, las

contestaciones de un participante a las dos preguntas formuladas debían ser coherentes para considerar su validez como caso válido. Después, cada información declarada por el participante en relación a las horas de ingesta de la medicación y el alimento, respectivamente, fue registrada en la hoja de tabla de datos. Secuencialmente, en la misma hoja se clasificó a los participantes como sujetos que tomaban el acenocumarol en ayunas o no.

La prueba de determinación del valor del INR se realizó mediante punción digital, con coagulómetros portátiles de igual marca comercial y fecha de fabricación, CoaguCheck® XS. Se atendieron las instrucciones de uso del aparato y las recomendaciones para la extracción y medición de una muestra de sangre capilar descritas en el manual de uso de los mismos (17).

Una vez obtenido el dato del valor del INR se anotó en la tabla de registro de datos. Igualmente, se recogió en la misma la información verbal declarada por el sujeto en relación a posibles circunstancias descritas en la bibliografía del fármaco en cuanto a omisión de dosis o sobredosis, diarrea, cambio en la dieta habitual, intervenciones quirúrgicas, etc. Si alguna incidencia fue declarada se interrogaba más a fondo acerca del mismo: suceso, tiempo transcurrido desde el suceso hasta la fecha del control, etc. Si, por ejemplo, en los tres días anteriores, el sujeto olvidó tomar una dosis, dicho caso era considerado como no válido. Secuencialmente, en la tabla de registro de datos, se clasificó a los participantes en sujetos cuyo valor del INR estaba dentro del rango terapéutico o no. Sistemáticamente, los controles sucesivos de INR de cada paciente se realizaron con las mismas pautas descritas para la primera toma. Se indagó en posibles circunstancias que podían alterar la medición del INR. También se preguntó las cuestiones descritas en el cuestionario ya mencionado, de igual forma que se preguntó en el primer control de INR. Dado que los autores consideraron que solo aquellos casos cuya estabilidad en cuanto a las respuestas dadas en el primer control perdurara en los sucesivos controles a lo largo de doce meses, aquellos casos en los que no se dio esa circunstancia serían considerados como casos no válidos para ser incluidos en la muestra definitiva. Así, en casos como que un participante dejaba de tomar

acenocumarol por prescripción facultativa, por una intervención quirúrgica o invasiva, fallecimiento, o manifestaba que tomaba la dosis a una hora diferente de la referida en anteriores controles o alterara la rutina de comidas, dicho participante sería considerado como caso no válido y no entraría a formar parte de la muestra final. Al finalizar el periodo de doce meses de recogida de datos, a aquellos participantes seleccionados se les calculó el porcentaje de TRT y, en la tabla de registro de los datos, se les clasificó según el grado de anticoagulación obtenido como óptimo/adecuado o subóptimo/inadecuado. Las variables consideradas para investigar los objetivos propuestos se describen en el anexo 7.

Previamente a la selección, para determinar el número de participantes que compondrían la muestra, era necesario conocer otros detalles técnicos de la investigación, como que contraste de hipótesis estadísticas se debería emplear y su nivel de significación.

En la segunda fase de la investigación, para el contraste de hipótesis estadísticas, se eligió el estadístico chi-cuadrado de Pearson y la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables. El motivo de su elección fue la verificación de los supuestos requeridos para aplicarla. Los supuestos se exponen a continuación.

2.2.2.1. Supuestos requeridos para aplicar la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

1. En el contraste de independencia tenemos una muestra aleatoria extraída de una población. Los detalles para la selección de la muestra se detallaron anteriormente.

2. Las observaciones de la muestra se clasificaron de acuerdo a dos variables nominales, con dos categorías cada una: 1) *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol*: Ingestión en ayunas de la dosis de acenocumarol/ Ingestión simultánea de la dosis de acenocumarol con alimentos, y 2) *valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente*: 1) TRT igual o superior al 60 % / 2) TRT inferior al 60 %.

3. Se clasificaron a los sujetos de la muestra en las 2 x 2 combinaciones resultantes de cruzar las 2 categorías de una variable con las 2 categorías de la otra variable,

combinaciones exhaustivas y mutuamente exclusivas, con lo que cada sujeto sólo podía pertenecer a una de las cuatro combinaciones posibles.

4. Ninguna casilla tendría una frecuencia esperada inferior a 5.

2.2.2.1. Tamaño de la muestra seleccionada para la segunda fase de la investigación.

Para decidir cuántos participantes se incluirían en la muestra, se tuvo en cuenta la probabilidad de que el estudio arrojara un resultado significativo si la hipótesis de investigación fuera verdadera, es decir, la potencia estadística. Para esta investigación se consideró que el nivel de potencia tenía que ser alto, y se convino que sería del 80 %. A partir de este consenso se determinó el número de participantes. También, para decidir el número de participantes, se tuvo en cuenta el tamaño del efecto predicho por la hipótesis de investigación. La prueba de chi-cuadrado, cuando se selecciona un número elevado de participantes, tiende a dar valores altos del estadístico chi-cuadrado. Consecuentemente, se consigue la significación estadística la cual dependerá, no solo del grado en que los datos se ajusten a la independencia, sino también de un elevado número de sujetos que componen la muestra. Debe controlarse el efecto del tamaño muestral para estudiar el exclusivo efecto de asociación de las dos variables. Por ello se decidió que para calcular el número de participantes que compondrían la muestra se tuviera en cuenta, además de la potencia estadística, el tamaño del efecto muestral. Dado que en el resultado de la primera fase de investigación el tamaño del efecto calculado con el coeficiente phi fue de 0,26, los autores se basaron en dicho cálculo para predecir un tamaño del efecto mediano.

Una vez considerados, el tamaño del efecto y la potencia estadística, se determinó que el número aproximado de participantes necesarios que compondrían la muestra. Para una potencia estadística del 80 % en una prueba de chi-cuadrado de independencia con 1 grado de libertad, en la que se prueba la hipótesis al nivel 0,05 de significación, y un tamaño del efecto mediano la muestra a seleccionar debía ser de, aproximadamente, 87 sujetos.

La muestra inicial seleccionada para la investigación fue de 129 participantes. Los requisitos metodológicos de la investigación fueron exigentes y los autores consideraron que no todos los casos serían válidos al final de un periodo tan largo como es el de 12 meses, y que la tasa de abandono (por diversas razones) sería de un 15 o 20 %, lo que rebajaría el número inicial de participantes.

Del total de la muestra inicial de 129 casos, el número total de casos válidos al final del periodo de recogida de datos (de doce meses) fue de 104 participantes (porcentaje del 80.6 % de la muestra inicial), siendo de 25 el de los casos no válidos (porcentaje del 19.37 % de la muestra inicial). Estos últimos casos fueron considerados no válidos por presentar discrepancias entre las respuestas expresadas a las dos preguntas del cuestionario (1 participante), por suspensión facultativa del tratamiento con acenocumarol (2 participantes), por fallecimiento (3 participantes), por cambio de domicilio (1 participante), por intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos (18 participantes). El número de participantes en la muestra final fue de 104 pacientes, lo que garantizaba una potencia estadística alta, del 80 %.

2.2.2.2 Exploración de las variables más relevantes en la muestra.

1) Para la variable *edad*, la edad media de los participantes fue de 76 años, en un rango de 64, con un límite inferior de 34 y un límite superior de 98. Solo cuatro casos del total de los participantes tenían valores extremos (menores de 50 años), no encontrándose valores extremos en tramos de mayor edad. El intervalo de confianza para la media al 95 % tenía un límite inferior de 74 años y un límite superior de 78.

2) La distribución de los participantes por *género* fue 72 de sujetos del género masculino (porcentaje del 69,2 %) y de 32 el del género femenino (porcentaje del 30,8 %).

3) La distribución de los participantes atendiendo a la variable *rango terapéutico* fue la siguiente. El número de sujetos cuyo rango terapéutico era de un INR entre 2 y 3 era de 97 (porcentaje del 93,3 %). El número de sujetos cuyo rango terapéutico era de un INR entre 2,5 y 3,5 era de 7 (porcentaje del 6,7 %).

4) La distribución de los participantes atendiendo a la variable *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* fue: el número de sujetos que tomaban la dosis en ayunas era de 17 (porcentaje del 16,3 %). El número de sujetos que tomaban la dosis acompañada con alimentos era de 87 (porcentaje del 83,7 %).

5) La distribución de los participantes atendiendo a la variable *valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente* fue la siguiente. El número de sujetos cuyo porcentaje de tiempo en rango terapéutico fue igual o superior al 60 % era de 57 (porcentaje del 54,8 %). El número de sujetos cuyo porcentaje en tiempo en rango terapéutico fue inferior al 60% era de 47 (porcentaje del 45,2 %).

6) La distribución de frecuencias de los participantes atendiendo a la variable *clasificación del valor del INR en el rango terapéutico del paciente, en el control previo a la fecha del inicio de la selección de pacientes* fue la siguiente. El número de sujetos cuyo valor del INR se midió por debajo del rango terapéutico fue de 12 (porcentaje del 11,5 %). El número de sujetos cuyo valor del INR fue superior al rango terapéutico fue de 14 (porcentaje del 13,5 %). Y el número de sujetos cuyo valor del INR se situó dentro del rango terapéutico fue de 78 (porcentaje del 75%). Este último porcentaje garantizó que un número muy alto de participantes comenzó el estudio con un valor previo del INR dentro de su rango terapéutico correspondiente.

2.2.3. Resultados obtenidos en la segunda fase del proyecto de investigación.

La tabla de contingencia 2.2.3.1 (anexo 8) establece las distribuciones de las dos variables nominales. En cada categoría o combinación de categorías el número refleja la frecuencia absoluta de casos. Adicionalmente, se presenta otra información más variada para poder interpretar apropiadamente las pautas de asociación presentes en la tabla: frecuencias esperadas, porcentajes, residuos, residuos tipificados y residuos tipificados corregidos.

Según los resultados presentados en la tabla 2.2.3.1, podría deducirse que la valoración del TRT como subóptimo es mayor en los pacientes cuya tendencia de ingestión

del acenocumarol es simultánea con alimentos (porcentaje del 50,6 %) que en los pacientes que lo ingieren en ayunas (porcentaje del 17,6 %). Igualmente, podría deducirse que la valoración del TRT como óptimo es mayor en los pacientes cuya tendencia de ingestión del acenocumarol es en ayunas (porcentaje del 82,4 %) que en los pacientes que lo ingieren simultáneamente con alimentos (porcentaje del 49,4 %). Estos razonamientos obtenidos de los datos muestrales parecen orientar a que ambas variables no son independientes, sino que están relacionadas y, por tanto, el conocimiento sobre el valor de una de ellas altera la distribución de valores de la otra. Pero se trata de una sola muestra de 104 participantes de entre las otras muchas muestras diferentes que se podrían haber seleccionado de la población de pacientes anticoagulados con acenocumarol, siendo posible que en la población de pacientes que tienen prescrito el fármaco ambas variables no guarden relación. La cuestión planteada por los autores fue la siguiente: sobre la base de los datos obtenidos de la muestra, ¿se puede concluir que la falta de independencia en la muestra es lo suficientemente grande como para rechazar la hipótesis de independencia, provisionalmente aceptada como verdadera por los autores, de esas dos variables en la población general de pacientes con prescripción de acenocumarol?

Para probar si es lo suficientemente grande se sometió la suposición a una prueba de contraste de hipótesis estadísticas.

2.2.3.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

Para efectuar el contraste de hipótesis se replanteó la hipótesis de investigación como hipótesis estadística.

Las dos poblaciones consideradas son:

Población 1: pacientes con valoración del porcentaje de TRT como los seleccionados para la muestra.

Población 2: pacientes cuya valoración del porcentaje de TRT, óptima o subóptima, es independiente del hecho de ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas o acompañado de alimentos.

La hipótesis nula establece que las dos poblaciones son iguales y que, entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, son los mismos entre los pacientes con valoración del TRT como óptimo y los pacientes con valoración del TRT como subóptimo. La hipótesis nula sostiene que las dos variables son independientes.

La hipótesis alternativa sostiene que las dos variables no son independientes, que están relacionadas. La hipótesis alternativa establece que las dos poblaciones son diferentes y que entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, varían entre los pacientes con valoración del TRT como óptimo y los pacientes con valoración del TRT como subóptimo.

La distribución comparativa fue un modelo de probabilidad chi-cuadrado con 1 grado de libertad.

Los autores han querido, de forma intencionada, recalcar estos últimos párrafos para evitar una incorrecta interpretación del resultado de la prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

La elaboración de la base de datos y el análisis estadístico de los mismos se efectuaron con el programa informático SPSS, en su versión 15.

SPSS

Procedimiento: Analizar > Estadísticos descriptivos > Tablas de contingencia.

Estadísticos: chi-cuadrado.

Para efectuar el contraste de hipótesis los autores habían establecido un nivel de 0.05 de significación. El valor del estadístico chi-cuadrado obtenido fue de 6.225 y su probabilidad asociada, $p = 0,013$, como se observa en la tabla 2.2.3.1.1 (anexo 9).

Para asegurar la comprensión de los resultados en beneficio del lector, según la manera en que esté acostumbrado a interpretar decisiones en los contrastes de hipótesis, se presentan dos enfoques equivalentes para llevar a cabo el proceso de decisión: el enfoque de determinar el valor crítico y el enfoque de determinar el nivel crítico " p ". Adoptando el enfoque del valor crítico, en una prueba de chi-cuadrado de independencia con un grado de libertad y estableciendo un nivel de 0,05 de significación, el valor mínimo del estadístico chi-cuadrado necesario para rechazar la hipótesis nula estadística es de 3,841. Calculado por el programa SSPS el valor del estadístico chi-cuadrado obtenido con los datos muestrales fue de 6,225. Como el valor del estadístico de contraste calculado cae en la región de rechazo (o región crítica) la decisión fue rechazar la hipótesis nula de independencia. Adoptando el enfoque del nivel crítico p , en una prueba de chi-cuadrado de independencia con un grado de libertad y estableciendo un nivel de 0,05 de significación, la probabilidad asociada al valor del estadístico chi-cuadrado necesario para rechazar la hipótesis nula estadística es de 0,05. Como la probabilidad asociada al estadístico chi-cuadrado calculado, $p = 0,013$, es menor que 0,05, se rechazó la hipótesis nula de independencia.

En resumen, para un nivel de significación $\alpha = 0,05$, los datos guiaban al rechazo de la hipótesis nula, ($\alpha = 0.05$, $X^2(1, n = 104) = 6,225$, $p = 0,013$).

Se aceptó la hipótesis alternativa de que las dos variables no eran independientes, estaban relacionadas. La hipótesis alternativa establecía que las dos poblaciones son diferentes y que entre los pacientes en general, los porcentajes de pacientes con la tendencia de ingerir la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos o no, variaban entre los pacientes con valoración del TRT como óptimo y los pacientes con valoración del TRT como subóptimo.

El estadístico chi-cuadrado de independencia de dos variables contrastó la hipótesis de independencia mostrando como resultado que ambas variables estaban relacionadas. Para estudiar el grado de relación existente entre las dos variables nominales se utilizó el coeficiente phi (Φ). La relación de dos variables nominales se sitúa entre la ausencia de relación (independientes) y una relación perfecta. Según las reglas de Cohen un coeficiente phi de 0,10 se considera que es un tamaño de efecto pequeño, 0,30 es un tamaño de efecto mediano y 0,50 es un gran tamaño del efecto. El tamaño del efecto de la relación de las dos variables consideradas en esta investigación fue $\Phi = 0,245$ (anexo 10), valor cercano al tamaño de efecto mediano.

Una vez establecida la asociación significativa entre las dos variables mediante el estadístico chi-cuadrado ($\alpha = 0,05$, $X^2(1, n = 104) = 6,225$, $p = 0,013$) y cuantificada esa asociación con el coeficiente phi ($\Phi = 0,245$), los residuos tipificados corregidos constituyen la mejor herramienta disponible para poder interpretar con precisión el significado de la asociación detectada. Según los resultados presentados en la tabla 2.2.3.1, los distintos porcentajes presentados ayudan a intuir posibles pautas de asociación, pero para interpretar de forma más precisa la relación existente entre las variables *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* y *valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente*, se considerarán los residuos tipificados corregidos. Debe centrarse la atención en aquellos residuos tipificados corregidos que son mayores de +1,96 o menores que -1,96. A un nivel de confianza del 95 %, los residuos mayores de +1,96 identifican las casillas con más casos absolutos de los que debería haber en dicha casilla si las dos variables fueran independientes. Los residuos menores que -1,96 identifican las que tienen menos casos de los que cabría esperar supuesta verdadera la independencia. Así, en la categoría *optimo (TRT igual o superior al 60 %)*, de la variable *valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente*, existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes que ingieren la dosis en ayunas que de aquellos que la simultanean con el alimento (+2,5 frente a -2,5), mientras que en la categoría *subóptimo (TRT inferior al 60 %)* de la misma variable,

existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes que ingieren la dosis simultáneamente con el alimento que aquellos que la ingieren en ayunas (+2,5 frente a -2,5).

2.2.4. Discusión en la segunda fase de la investigación.

Se debe interpretar el resultado en el contexto de la investigación. Como consecuencia del resultado obtenido cabía pensar en que ambas variables estaban relacionadas. La valoración del TRT sería probablemente diferente para los pacientes con tendencia a ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas y para los que la ingerían simultáneamente con alimentos.

Puede interpretarse en esas formas sugeridas. Ya se apuntó cuando se detalló la metodología utilizada en esta investigación que fue de tipo correlacional, y no experimental, por lo que las conclusiones de relación causa-efecto deben evitarse, aunque emerjan automáticamente en la conciencia del lector.

A nivel descriptivo, al analizar solamente las casillas de la columna *subóptimo* (*inferior al 60 %*), en la tabla 2.2.3.1, la mayor diferencia era que los pacientes con valoración del TRT como inadecuado tenían más posibilidades de haber ingerido la dosis de acenocumarol acompañada de alimentos, que de haberlo hecho en ayunas (o, dicho de otra forma, los pacientes que ingerían la dosis acompañada de alimentos tenían más posibilidades de que la valoración de su TRT fuera subóptima). Igualmente, al analizar solamente las casillas de la columna *óptimo* (*igual o superior al 60 %*), la mayor diferencia fue que los pacientes con valoración del TRT como adecuado tenían más posibilidades de haber ingerido la dosis en ayunas que de haberlo hecho acompañada de alimentos (o, dicho de otra forma, los pacientes que ingerían la dosis en ayunas tenían más posibilidades de que la valoración de su TRT fuera óptima). Puede interpretarse en esas formas sugeridas. Ya se apuntó cuando se detalló la metodología utilizada en esta investigación que fue de tipo correlacional, y no experimental, por lo que las conclusiones de relación causa-efecto deben evitarse, aunque emerjan automáticamente en la conciencia del lector.

Los pacientes que ingerían la dosis en ayunas tenían más posibilidades de que el porcentaje de tiempo en rango terapéutico fuera igual o mayor al 60 % (calculado por el método directo) que aquellos pacientes que la ingieren con alimentos, por lo que su grado de control de anticoagulación valorado como adecuado fue más estable a lo largo del tiempo.

3. Discusión final de la investigación.

Es posible que la endogamia de la muestra seleccionada en cuanto a su concentración geográfica (dieta similar, servicios sanitarios similares), predominio de estatus rural y edad avanzada, puedan influir en los resultados y, por consiguiente, en las conclusiones. El periodo de tiempo de recogida de datos escogido fue similar a un año natural por lo que se considera apropiado para evitar atentados a la validez interna (como épocas estacionales donde se modifica la dieta), y compensar todas aquellas variables que pudieran alterar los valores del INR en los controles analíticos. Hay que recordar que la selección de los participantes en la muestra final fue muy estricta, declarándose como casos no válidos a muchos participantes cuyas mediciones del INR podían haber sido influenciadas por variables sobre las que los autores podían tener un cierto grado de control (suspensiones de tratamiento por intervenciones quirúrgicas, falta de coherencia en las respuestas de los participantes a las dos preguntas del cuestionario, etc.) Tampoco hay que olvidar que parte de la información con la que se obtuvieron datos fue declarada en forma verbal por los pacientes y sin posibilidad de confrontarla. De igual manera, debe tenerse en cuenta que el diseño metodológico de la investigación fue observacional y no experimental, por lo que muchas variables de posible influencia no fueron controladas.

No obstante, el apoyo empírico obtenido con la investigación confirmó la hipótesis de trabajo de los autores.

Consecuentemente, los autores pueden proponer iniciativas justificadas para conseguir un mayor control anticoagulante en los pacientes en tratamiento con acenocumarol. El profesional sanitario, pero con mayor relevancia el profesional de enfermería por ser el profesional más directamente implicado en el seguimiento y cuidados

del paciente en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, puede en el marco de sus funciones:

1.- Dentro de la actividad docente: mediante la educación sanitaria, contribuir a proporcionar al paciente una información actualizada, precisa y avalada científicamente, que englobe todas recomendaciones de tratamiento con este fármaco: acudir a controles de INR regulares, atención a la dosis diaria, aportar consejos nutricionales, reconocimiento de complicaciones, información de interacciones con medicamentos, etc. La aportación novedosa, directamente derivada de la presente investigación, es la recomendación de tomar la dosis de acenocumarol en ayunas. Y, entendiendo por “estar en ayunas” como un estado de abstinencia de todo alimento, excepto agua, un mínimo de tiempo de media hora después de tomar la dosis de acenocumarol o, también tomar ésta a partir de dos horas y media después de terminar la ingestión del alimento.

2.- Dentro de la actividad investigadora: indagar en el control de la anticoagulación de cada paciente, no solamente a través de la determinación del valor del INR en cada control analítico, sino considerando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico en un periodo de tiempo no inferior a seis meses. Los autores recomiendan calcular regularmente el porcentaje de tiempo en rango terapéutico, por ejemplo dos veces al año. Reforzar al paciente con un grado de control óptimo, e identificar y modificar posibles causas en aquellos pacientes valorados como control inadecuado. Se anima al personal de enfermería a generalizar dicha actuación en su seguimiento del paciente con tratamiento antitrombótico con acenocumarol. Igualmente, los autores recomiendan contrastar los resultados de esta investigación, animando a otros investigadores a replicar este estudio, confirmando o refutando los resultados obtenidos. En principio, este estudio solamente nos otorga información de que ambas variables están relacionadas, es decir, que el conocimiento sobre el valor de una de ellas altera la distribución de valores de la otra. Pero el conocimiento obtenido fue impreciso y no definitivo y, lo más importante, no pudo establecer una relación causa-efecto debido a la metodología observacional empleada. El estudio fue una simple fase de una programación más compleja que intentará en el futuro comprender lo más

adecuada y exhaustivamente el objeto de interés.

3.- Dentro de la actividad asistencial: contribuir a un incremento del número de pacientes que alcancen un grado de control del tratamiento anticoagulante con acenocumarol valorado como óptimo. Operativizado como un aumento del porcentaje de pacientes, con respecto a un porcentaje de línea base previo, cuyo TRT sea igual o superior al 60 %, calculado mediante el método directo. Para alcanzar dicha meta, los autores aconsejan considerar lo expuesto en los dos puntos anteriores, y tener en cuenta la información y los protocolos actualizados de tratamiento antitrombótico. En el texto de este proyecto los autores han definido, operativizado y utilizado como instrumento de investigación el concepto de tiempo en rango terapéutico, TRT, fácil de entender y de utilizar tras esta exposición, concepto que esperan sea de utilidad para tod@s l@s compañer@s de profesión.

4. Bibliografía.

- (1) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016.
Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumanos/InformesPublicos/docs/criterios_anticoagulantes_orales.pdf
- (2) Palés A. El Tratamiento Anticoagulante Oral con Antivitaminas K: Preguntas y Respuestas. Febrero 2014. Disponible en:
<http://www.tromboembolismo.com/docs/faqs.pdf>
- (3) Aleix C, Arochena L, Fernández-Aviles F, Gállego J, González J. Situación de la Anticoagulación en España 2014. Acceso, Calidad de Vida y Retos de la Atención Sanitaria que Reciben los Pacientes Anticoagulados. Disponible en:
http://www.consejogeneralenfermeria.org/docs_revista/SituacionAnticoagulante.pdf.
- (4) Medimecun 2016. Guía de Terapia Farmacológica pág. 172-176. 21 ed. 2016. Villa Alcazar, Luis F. Dir. ISBN; 978-84-943615-1-7, ISSN: 1576-9933.
- (5) Antonio acedo Martínez Aspectos Técnicos de la anticoagulación Oral. Disponible en:
<https://www.svneurologia.org/congreso/h-general-4.html>
- (6) Dirección de Procesos Asistenciales del Servicio Riojano de Salud. Servicio Riojano de Salud. Tratamiento Anticoagulante Oral en Atención Primaria (Revisado por el Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario San Millán San Pedro de La Rioja). Enero, 2006.
- (7) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline CG180. June 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
- (8) Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, et al. A Method to Determinate the Optimal Intensity of Oral Anticoagulante Therapy. Thromb Haemost. 1993; 69: 236-9.

- (9) Prospecto del Medicamento Sintrom[®]. Novartis Farmacéutica, S.A. Prospecto aprobado en septiembre de 2011. Vademecum Internacional. 49 ed. 2008. Pag. 1423-1424. Madrid. CMP Medicom Editorial, S.A. 2008.
- (10) Prospecto del Medicamento Sintrom[®]. Novartis Farmacéutica, S.A. Prospecto aprobado en junio de 2014. Disponible en: http://www.vademecum.es/medicamento-sintrom_3668.
- (11) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMS). Junio 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
- (12) Piera M. Día Nacional del Paciente Anticoagulado. Artículos de Medicina 21. Marzo 2012. Disponible en: <http://www.medicina21.com/doc.php?op=leer&id=2969&cpag=2>
- (13) Colegio Oficial de Farmacéuticos de A Coruña. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Disponible en: <http://www.farmacia.ronda58.com/2014/01/20/sintrom>
- (14) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMS). Junio 2017. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
- (15) Prospecto de Sintrom 4 mg. Información para el usuario. Revisión de Enero de 2017. Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A. Julian Camarillo, 35. 28037 Madrid (España)
- (16) Piñeiro J. Interacciones entre alimentos y Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de A Coruña. Junio de 2007. Disponible en: <http://www.cofc.es/servicios/libre/articulos/articulo.aspx?id=87>
- (17) Roche Diagnostics S.L. Instrucciones de Uso para el Manejo del Sistema CoaguCheck XS. Última revisión para el usuario: 2006-12. Barcelona.

5. Relación de acrónimos

ACO-AVK: Anticoagulantes Orales Antagonistas de la Vitamina K.

ACOD: Anticoagulantes Orales Directos.

INR: International Normalized Ratio.

OMS: Organización mundial de la Salud.

TRT: Tiempo en Rango Terapéutico.

AEMS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

FA: Fibrilación Auricular.

SPSS: Statistical Package for Sciences Socials.

6. Anexos

ANEXO 1

Figura 1.1. Variables que pueden modificar la sensibilidad a los ACO AVK.

VARIABLES QUE PUEDEN MODIFICAR LA SENSIBILIDAD A LOS ACO AVK.

- Los cambios en los hábitos alimenticios puede alterar el efecto anticoagulante, aumentando o disminuyendo dicho efecto. Disminuyen el efecto, notablemente, si se incluyen alimentos ricos en vitamina K (vegetales de hojas verdes como la familia de las coles, repollo, brócoli, coles de Bruselas, col rizada, berros, endivias, lechuga romana, col lombarda, remolacha, espárragos, ciruelas pasas, piñones, higos, espinacas, perejil, hierbabuena, brotes de alfalfa, acelgas, kiwi, etc.). Aunque no se debe prescindir de los mismos por razones de equilibrio nutricional, sí se desaconseja un consumo exagerado de los mismos, tanto en cantidad como en continuidad en el tiempo. La disminución brusca de dichos alimentos puede elevar el efecto anticoagulante, aumentando el riesgo de hemorragias.

- La ingesta de alcohol en el consumo habitual no debe exceder de una copa de vino o cerveza al día. Una cantidad habitual mayor puede disminuir el efecto anticoagulante, al contrario que una ingesta aguda masiva, que lo aumenta.

- La actitud del paciente, en cuanto al grado de cumplimiento de la toma correcta de la dosis prescrita por el facultativo, sin olvidos, sobredosis o repetición de dosis.

- La aparición de una enfermedad, o un cambio de dosis o introducción o suspensión de un nuevo medicamento. Algunas de las principales interacciones del acenocumarol con otros fármacos aumentan la respuesta: amiodarona, alcohol (intoxicación aguda), antidepresivos tricíclicos, ibuprofeno, etc.; otras disminuyen la respuesta: alcohol (alcoholismo crónico), corticosteroides, vitamina K, polivitamínicos comerciales para deportistas (pueden contener vitamina K), etc. Para más información se remite al lector a textos especializados. Mucha precaución al utilizar plantas medicinales.

- Procedimientos médicos que requieran la sustitución temporal del acenocumarol por heparina de bajo peso molecular y, consecuentemente, la reintroducción del acenocumarol.

ANEXO 2

Figura 2.1.2.1. Formato de cuestionario utilizado.

CUESTIONARIO
<p>Formular al paciente las siguientes preguntas (con las mismas palabras y en el mismo orden en que están escritas):</p> <ol style="list-style-type: none">1) “¿A qué hora toma usted la dosis de Sintrom®)?”2) “¿A qué hora come?” (O desayuna o almuerza o merienda o cena, en su caso, dependiendo de la hora en que el sujeto manifieste que ingiere la medicación). <p>Posteriormente registrar las repuestas en la tabla de datos.</p>

ANEXO 3

Figura 2.1.2.2. Definición de las variables empleadas en la primera fase de la investigación.

DEFINICION DE LAS VARIABLES EMPLEADAS EN LA PRIMERA FASE
<p>Variable: <i>edad</i></p> <p>Definición: años del participante hasta la fecha del control.</p> <p>Valores: Años.</p> <p>Escala de medida: escala de razón. Variable cuantitativa discreta.</p>
<hr/> <p>Variable: <i>genero</i></p> <p>Definición: género del participante.</p> <p>Categorías:</p> <ul style="list-style-type: none">1: Varón.2: Mujer. <p>Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.</p>
<hr/> <p>Variable: <i>hora de toma del anticoagulante.</i></p> <p>Definición: hora del día en que el sujeto manifiesta verbalmente que toma el comprimido de acenocumarol.</p> <p>Valores: Hora (en horario de 24 horas) y minutos.</p> <p>Escala de medida: escala de intervalo. Variable de fecha.</p>

Variable: *hora de la ingestión de alimentos.*

Definición: hora en que el sujeto manifiesta verbalmente que ingiere alimentos: desayuno, almuerzo, comida, merienda, cena,...

Valores: hora (en horario de 24 horas) y minutos.

Escala de medida: escala de intervalo. Variable de fecha.

Variable: *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol.*

Definición: nos indica si el paciente, habitualmente, prefiere ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas o simultáneamente con algún tipo de alimento. Basándonos en la información verbal obtenida en las respuestas a las dos preguntas registradas en el cuestionario, se clasifica al sujeto en función de su conducta de abstinencia o no de toda comida y bebida, excepto agua, asociada a la toma de la dosis de acenocumarol.

Categorías:

1: Ingestión en ayunas de la dosis de acenocumarol. Abstinencia de todo alimento, excepto agua, un mínimo de tiempo de media hora después de tomar la dosis de acenocumarol o, también, tomar ésta a partir de dos horas y media después de terminar la ingestión del alimento.

2: Ingestión simultánea de la dosis de acenocumarol con alimentos. Ingestión de comida y bebida, antes del transcurso de un tiempo de media hora después de la toma de la dosis de acenocumarol o, antes de menos de dos horas y media desde el término de la ingestión del último alimento.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *rango terapéutico.*

Definición: rango de anticoagulación especificado para cada paciente desde el hospital de referencia.

Categorías:

1: Intervalo comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos.

2: Intervalo comprendido entre 2.5 y 3.5, ambos incluidos.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente.*

Definición: determina la categoría en la que se incluye a cada participante en función de que su valor del INR, medido en sangre capilar con coagulómetro portátil, esté dentro o fuera del rango terapéutico establecido por el hospital de referencia para cada paciente.

Categorías:

1: INR dentro del rango terapéutico. Valor del INR dentro del intervalo comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos; o, en determinados sujetos, dentro del intervalo comprendido entre 2,5 y 3,5, ambos incluidos.

2: INR fuera del rango terapéutico. Valor del INR inferior o superior a los valores definidos por los intervalos descritos anteriormente.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

ANEXO 4

Tabla 2.1.3.1. Tabla de contingencia: *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* * *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente.*

Tabla de contingencia TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL * VALORACION DEL VALOR DEL INR DENTRO O FUERA DEL RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE

			VALORACION DEL VALOR DEL INR DENTRO O FUERA DEL RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE		Total
			INR DENTRO DEL RANGO TERAPEUTICO	INR FUERA DEL RANGO TERAPEUTICO	
TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	INGESTION EN AYUNAS DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	Recuento	17	3	20
		Frecuencia esperada	12,0	8,0	20,0
		% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	85,0%	15,0%	100,0%
		% del total	17,5%	3,1%	20,6%
		Residuo	5,0	-5,0	
		Residuos tipificados	1,5	-1,8	
		Residuos corregidos	2,6	-2,6	
	INGESTION SIMULTANEA DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL CON ALIMENTOS	Recuento	41	36	77
		Frecuencia esperada	46,0	31,0	77,0
		% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	53,2%	46,8%	100,0%
		% del total	42,3%	37,1%	79,4%
		Residuo	-5,0	5,0	
		Residuos tipificados	-,7	,9	
		Residuos corregidos	-2,6	2,6	
Total		Recuento	58	39	97
		Frecuencia esperada	58,0	39,0	97,0
		% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	59,8%	40,2%	100,0%
		% del total	59,8%	40,2%	100,0%

Tabla 2.1.3.1. Tabla de contingencia de las variables *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol* y *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente.* Distribuciones de las dos variables nominales. En cada categoría o combinación de categorías el número refleja la frecuencia absoluta de casos. Adicionalmente, se presenta otra información: frecuencias esperadas, porcentajes, residuos, residuos tipificados y residuos tipificados corregidos.

ANEXO 5

Tabla 2.1.3.1.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

	Valor	gl	Significación
Chi-cuadrado de Pearson	6,658	1	0,010

ANEXO 6

**Tabla 2.1.3.2. Medida de asociación de las dos variables nominales:
coeficiente phi.**

	Valor
Phi	0,262
N de casos válidos	97

ANEXO 7

Figura 2.2.2.1. Definición de las variables empleadas en la segunda fase.

DEFINICION DE LAS VARIABLES EMPLEADAS EN LA SEGUNDA FASE
<p>Variable: <i>edad</i></p> <p>Definición: años del participante hasta la fecha del control.</p> <p>Valores: Años.</p> <p>Escala de medida: escala de razón. Variable cuantitativa discreta.</p> <hr/>
<p>Variable: <i>genero</i></p> <p>Definición: género del participante.</p> <p>Categorías:</p> <ul style="list-style-type: none">1: Varón.2: Mujer. <p>Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.</p> <hr/>
<p>Variable: <i>hora de toma del anticoagulante.</i></p> <p>Definición: hora del día en que el sujeto manifiesta verbalmente que toma la dosis de acenocumarol.</p> <p>Valores: Hora (en horario de 24 horas) y minutos.</p> <p>Escala de medida: escala de intervalo. Variable de fecha.</p> <hr/>

Variable: *hora de la ingestión de alimentos.*

Definición: hora en que el sujeto manifiesta verbalmente que ingiere alimentos:

desayuno, almuerzo, comida, merienda, cena,...

Valores: hora (en horario de 24 horas) y minutos.

Escala de medida: escala de intervalo. Variable de fecha.

Variable: *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol.*

Definición: nos indica si el paciente, habitualmente, prefiere ingerir la dosis de acenocumarol en ayunas o simultáneamente con algún tipo de alimento. Basándonos en la información verbal obtenida en las respuestas a las dos preguntas registradas en el cuestionario, se clasifica al sujeto en función de su conducta de abstinencia o no de toda comida y bebida, excepto agua, asociada a la toma de la dosis de acenocumarol.

Categorías:

1: Ingestión en ayunas de la dosis de acenocumarol. Abstinencia de todo alimento, excepto agua, un mínimo de tiempo de media hora después de tomar la dosis de acenocumarol o, también tomar ésta a partir de dos horas y media después de terminar la ingestión del alimento.

2: Ingestión simultánea de la dosis de acenocumarol con alimentos. Ingestión de comida y bebida, antes del transcurso de un tiempo de media hora después de la toma de la dosis de acenocumarol o, antes de menos de dos horas y media desde el término de la ingestión del último alimento.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *rango terapéutico.*

Definición: rango de anticoagulación especificado para cada paciente desde el hospital de referencia.

Categorías:

1: Intervalo comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos.

2: Intervalo comprendido entre 2,5 y 3,5, ambos incluidos..

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *valoración del valor del INR dentro o fuera del rango terapéutico del paciente.*

Definición: determina la categoría en la que se incluye a cada participante en función de que su valor del INR, medido en sangre capilar con coagulómetro portátil, esté dentro o fuera del rango terapéutico establecido por el hospital de referencia para cada paciente.

Categorías:

1: INR dentro de rango terapéutico. Valor del INR dentro del intervalo comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos; o, en determinados sujetos, dentro del intervalo comprendido entre 2,5 y 3,5, ambos incluidos.

2: INR fuera de rango terapéutico. Valor del INR inferior o superior a los valores definidos por los intervalos descritos anteriormente.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *clasificación del valor del INR en el rango terapéutico del paciente, en el control previo a la fecha del inicio de la selección de pacientes.*

Definición: determina la categoría en la que se incluye a cada participante en función de que su valor del INR, en el control previo, medido en sangre capilar con coagulómetro portátil, esté dentro o fuera del rango terapéutico establecido por el hospital de referencia para cada paciente.

Categorías:

1: INR dentro de rango terapéutico. Valor del INR dentro del intervalo comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos; o, en determinados sujetos, dentro del intervalo comprendido entre 2,5 y 3,5, ambos incluidos.

2: INR fuera de rango terapéutico. Valor del INR inferior o superior a los valores definidos por los intervalos descritos anteriormente.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

Variable: *valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente.*

Definición: determina la categoría en la que se incluye a cada participante en función de su valor del porcentaje de TRT, calculado en un periodo de tiempo de 12 meses.

Categorías:

1: Optimo (TRT igual o superior al 60 %).valoración óptima, adecuada.

2: Subóptimo (TRT inferior al 60 %). Valoración subóptima, inadecuada.

Escala de medida: Escala nominal. Variable cualitativa dicotómica.

ANEXO 8

Tabla 2.2.3.1. Tabla de contingencia: *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol * valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente.*

Tabla de contingencia TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL * VALORACION DEL PORCENTAJE DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE

			VALORACION DEL PORCENTAJE DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE		Total
			OPTIMO (TRT IGUAL O SUPERIOR AL 60 %)	SUBOPTIMO (INFERIOR AL 60%)	
TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	INGESTION EN AYUNAS DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	Recuento	14	3	17
		Frecuencia esperada	9,3	7,7	17,0
		% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	82,4%	17,6%	100,0%
		% de VALORACION DEL PORCENTAJE DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE	24,6%	6,4%	16,3%
		% del total	13,5%	2,9%	16,3%
		Residuo	4,7	-4,7	
		Residuos tipificados	1,5	-1,7	
		Residuos corregidos	2,5	-2,5	
	INGESTION SIMULTANEA DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL CON ALIMENTOS	Recuento	43	44	87
		Frecuencia esperada	47,7	39,3	87,0
% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL		49,4%	50,6%	100,0%	
% de VALORACION DEL PORCENTAJE DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE		75,4%	93,6%	83,7%	
% del total		41,3%	42,3%	83,7%	
Residuo		-4,7	4,7		
Residuos tipificados		-,7	,7		
Residuos corregidos		-2,5	2,5		
Total	Recuento	57	47	104	
	Frecuencia esperada	57,0	47,0	104,0	
	% de TENDENCIA DE INGESTION DE LA DOSIS DE ACENOCUMAROL	54,8%	45,2%	100,0%	
	% de VALORACION DEL PORCENTAJE DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO DEL PACIENTE	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	54,8%	45,2%	100,0%	

Tabla 2.2.3.1. Tabla de contingencia de las variables *tendencia de ingestión de la dosis de acenocumarol y valoración del porcentaje de tiempo en rango terapéutico del paciente.*

Distribuciones de las dos variables nominales. En cada categoría o combinación de categorías el número refleja la frecuencia absoluta de casos. Adicionalmente, se presenta otra información: frecuencias esperadas, porcentajes, residuos, residuos tipificados y residuos tipificados corregidos.

ANEXO 9

Tabla 2.2.3.1.1. Prueba de chi-cuadrado de independencia de dos variables.

	Valor	gl	Significación asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	6,225	1	0,013

ANEXO 10

**Tabla 2.2.3.2. Medida de asociación de las dos variables nominales:
el coeficiente phi.**

	Valor
Phi	0,245
N de casos válidos	104