



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



Facultad de Enfermería de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**Manejo del paciente anticoagulado con Acenocumarol
en enfermería.**

Revisión Bibliográfica.

Estudiante: Laura Muñoz Biurrún

Tutelado por: Zoraida Verde Rello

Soria, 28 de mayo de 2019

“Un esfuerzo hecho para la felicidad de los demás se eleva por encima de nosotros mismos”.

Lydia M. Child

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades cardiovasculares tienen una alta mortalidad a nivel mundial, además el envejecimiento de la población y el aumento de los factores de riesgo agravan esta situación. El Acenocumarol es un fármaco anticoagulante cuya función es prevenir los episodios tromboembólicos, aumentando la esperanza de vida y mejorando la calidad de estos años. Dado el gran número de personas en España que tienen prescrito este medicamento interesa conocer la actuación de enfermería en consulta.

Objetivo. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir el papel de enfermería en el manejo del paciente anticoagulado con Acenocumarol. A partir de este objetivo se proponen otros dos, analizar el papel de la farmacogenética en individuos tratados con Acenocumarol y describir la nueva terapia anticoagulante que está en auge.

Metodología. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en las distintas bases de datos científicas WOS, CUIDEN, SciELO y Google Académico. Los artículos seleccionados han sido escogidos tras realizar unos criterios de selección según la relevancia, la fecha de publicación y el idioma.

Resultados. Se revisaron 31 artículos, en los cuales se estudia el manejo llevado a cabo por enfermería al paciente anticoagulado con Acenocumarol y las características de este fármaco. En el estudio se concluye que la genética de cada individuo influye de manera importante en la respuesta al tratamiento, que no solo afectan los factores clínicos. Se compara este fármaco con la nueva terapia alternativa creciente en estos últimos años, que cuenta tanto con beneficios como con inconvenientes.

Conclusiones. La consulta de Enfermería proporciona la oportunidad de educar al paciente en la toma correcta del anticoagulante. Al tener el INR un margen muy estrecho permite explorar los posibles efectos adversos y complicaciones. La genética es clave en la respuesta interindividual al tratamiento, conocer el genotipo de cada paciente ayudaría en el cálculo de la dosis del fármaco de forma más precisa.

Palabras clave. Acenocumarol/acenocoumarol, enfermería, enfermedad cardiovascular, farmacogenética.

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular diseases have a high mortality worldwide, furthermore the aging of the population and the increase in risk factors aggravate this situation. Acenocoumarol is an anticoagulant drug whose function is to prevent thromboembolic events, increasing life expectancy and improving the quality of these years. Given the large number of people in Spain who have prescribed this medication, it is interesting to know the nursing performance in consultation.

Objective. The objective of this bibliographical review is to describe the role of nursing in the management of the anticoagulated patient with Acenocoumarol. From this objective, two others are proposed, to analyze the role of pharmacogenetics in patients prescribed Acenocoumarol and to describe the new anticoagulant therapy that is on the rise.

Methodology. A bibliographic review has been done in the different scientific databases WOS, CUIDEN, SciELO and Google Académico. The selected articles have been chosen after making selection criteria according to relevance, date of publication and language.

Results. 31 articles were reviewed, in which the management carried out by nursing in a patient anticoagulated with Acenocoumarol and its characteristics is studied. The study concludes that the genetics of each individual has an important influence on the response to treatment, not only clinical factors affect it. This drug is compared with the new alternative therapy, which has been growing in recent years, which has both benefits and disadvantages.

Conclusions. The nursing consultation provides the opportunity to educate the patient in the correct taking of the anticoagulant. By having the INR a very narrow margin allows to explore the possible adverse effects and complications. Genetics is key in the interindividual response to treatment, knowing the genotype of each patient would help in the calculation of the dose of the drug more precisely.

Keywords. Acenocoumarol / acenocoumarol, nursing, cardiovascular disease, pharmacogenetic.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE

1.	Introducción.....	[1]
1.1.	Anticoagulación con Acenocumarol.....	[1]
1.2.	Farmacocinética del Acenocumarol.....	[2]
1.3.	Mecanismo de acción del Acenocumarol.....	[3]
1.4.	Indicaciones del Acenocumarol.....	[4]
1.5.	Cómo se pauta y seguimiento del paciente anticoagulado.....	[5]
1.6.	Importancia del papel de enfermería en la anticoagulación.....	[6]
1.7.	Nuevos anticoagulantes orales.....	[6]
2.	Justificación.....	[7]
3.	Objetivos.....	[7]
4.	Metodología.....	[8]
5.	Resultados y discusión.....	[10]
5.1.	Manejo del paciente anticoagulado.....	[10]
5.1.1.	Funciones enfermería.....	[10]
5.1.2.	Indicaciones y complicaciones del tratamiento.....	[12]
5.1.3.	Nuevo paciente con Acenocumarol.....	[13]
5.2.	Farmacogenética.....	[15]
5.3.	Nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACOs).....	[18]
6.	Conclusiones.....	[20]
7.	Bibliografía.....	[21]
8.	Anexos	
8.1.	Anexo I. Ejemplo de nueva terapia en el control del TAO	
8.2.	Anexo II. Algoritmo atención primaria	

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Ventajas y desventajas del Acenocumarol.....	[2]
Tabla 2. Estrategia de búsqueda para la revisión.....	[8]
Tabla 3. Interacción con otros fármacos.....	[11]
Tabla 4. Patologías asociadas a la prescripción del Acenocumarol.....	[12]
Tabla 5. Coste de un paciente anticoagulado con Acenocumarol.....	[14]
Tabla 6. CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2.....	[16]
Tabla 7. Diferencia entre los algoritmos clínico y farmacogenético	[17]
Tabla 8. Diferencias entre el Acenocumarol y los NACOs	[18]
Tabla 9. Características de los Nuevos Anticoagulantes orales.....	[19]
Figura 1. Estructura de la molécula del Acenocumarol.....	[1]
Figura 2. Intervención de los factores de la coagulación.....	[3]
Figura 3. Mecanismo de acción.....	[4]
Figura 4. Prevalencia de las enfermedades asociadas al tratamiento con Acenocumarol.....	[4]
Figura 5. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda de artículos.....	[9]
Figura 6. Concentraciones máximas de Acenocumarol.....	[17]
Figura 7. Concentraciones mínimas de Acenocumarol.....	[17]

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.

AEMPS: agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

DTS: dosis total semanal.

EEl: extremidades inferiores.

FA: fibrilación auricular.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

IMC: índice de masa corporal.

INE: instituto nacional de estadística.

INR: ratio internacional normalizado (sigla en inglés).

ISI: índice de sensibilidad internacional.

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

NACO: nuevo anticoagulante oral.

SNP: polimorfismo de nucleótido único (sigla en inglés).

TAO: tratamiento con anticoagulación oral.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

TP: tiempo de protrombina.

TVP: trombosis venosa profunda.

VK: vitamina K.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTICOAGULACIÓN CON ACENOCUMAROL

Las enfermedades cardiovasculares tienen una alta morbimortalidad, tanto en nuestro país como a nivel global se llevan miles de vidas al año, y además en el caso del ictus se estima que el 60% de la población que lo sufre tiene un desenlace fatal o queda discapacitado.

Para evitar los episodios trombóticos existe una serie de fármacos cuya función es generalmente preventiva, estos son los antiagregantes y anticoagulantes. Su uso se ha visto incrementado por el aumento de los factores de riesgo, el envejecimiento de la población y por el aumento del conocimiento clínico acerca de estos medicamentos y de las enfermedades cardiovasculares. Han aumentado tanto la esperanza como la calidad de vida, ya que disminuyen numerosas complicaciones trombóticas como el ictus, el tromboembolismo pulmonar (TEP), el infarto agudo de miocardio (IAM), etc. En España se estima que entre 800.000 y 1.000.000 de personas están anticoaguladas.^{1,2}

En 1921, Roderick, un veterinario de Dakota del Norte, estudió una enfermedad en las vacas que ingerían tréboles dulces, en los que debido al calor se había producido una cubierta con moho. La enfermedad estaba caracterizada por hemorragias que podían ser fatales. Esto indicaba la existencia de una alteración en la coagulación del ganado enfermo, la cual se debía a un mal funcionamiento de la protrombina. Este mal se solucionaba con la fracción de protrombina del ganado sano. En 1948, Paul Link volvió a estudiar esta enfermedad hemorrágica, descubriendo y sintetizando la Warfarina, que se comercializó en 1954; más tarde llegaría el Acenocumarol. En humanos se empezó a utilizar cuando un marine intentó suicidarse utilizando estos fármacos, tras este incidente se revirtió el efecto con vitamina K (VK) y se salvó su vida. Ha sido considerado uno de los grandes descubrimientos del Siglo XX.^{2,3,4}

El Acenocumarol (Sintrom®) es un anticoagulante que actúa sobre la vitamina K evitando la síntesis de los factores de coagulación, previniendo así la formación de trombos.¹ Las ventajas del Sintrom quedan reflejadas en la Tabla 1.^{5,6}

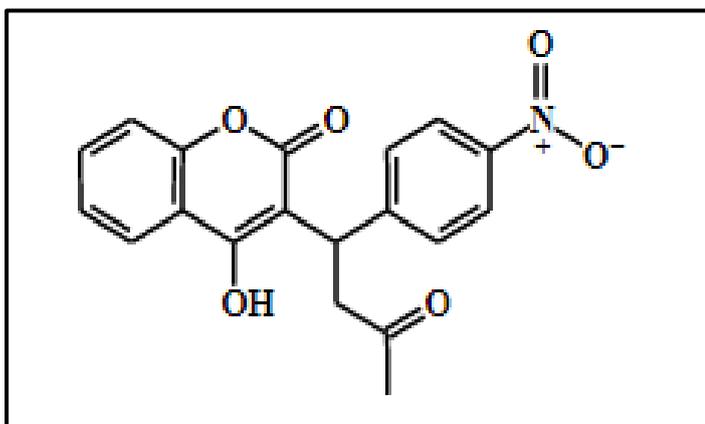


Figura 1. Estructura de la molécula del Acenocumarol.

Fuente: <http://biomodel.uah.es/metab/vit/K/inicio.htm>

Tabla 1. Ventajas y desventajas del Acenocumarol. Elaboración propia.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Buena absorción	Interacciones con alimentos y fármacos
Rápida acción	Monitorización continua
Depuración rápida	Analíticas de sangre rutinarias
Tiene antídoto	Posibles hemorragias
No pasa a la leche materna	Precaución con golpes
Menor coste	No se puede beber alcohol
Fácil control en Atención Primaria	No se pueden poner intramusculares

Este fármaco se usa comúnmente en España y otros países europeos como Francia, Irlanda, Inglaterra, Holanda, Austria, Bélgica, Italia, Portugal, Polonia, Suiza y Hungría; y en diferentes países del mundo como Argentina, Chile, India, Ucrania, Israel, México y Canadá.⁷

Las características o el perfil de un paciente anticoagulado es el siguiente:

- Varón (57,67%)
- Edad de más de 70 años (44,1%)
- Vivir en pareja o con otro individuo (52,32%)
- Ser jubilado e independiente (90,8%)
- Sufrir de Fibrilación Auricular (55,4%)
- Acenocumarol como anticoagulante (89%)
- Monitorización en Atención Primaria (94%)^{1,2,3}

1.2. FARMACOCINÉTICA DEL ACENOCUMAROL

En cuanto a las características farmacocinéticas, el Acenocumarol se toma por vía oral, cuenta con una buena absorción y una depuración rápida, su vida media en el organismo es de 8 a 24 horas, con un pico de acción a las 3 horas de ser ingerido. Esto es una ventaja frente a otros fármacos, ya que en caso de sobredosis permite la utilización de un concentrado liofilizado de complejos protrombóticos como antídoto, aunque expone una de las características de la inestabilidad del rango terapéutico.

Principalmente se distribuye por el plasma junto a proteínas (98.7% de los casos), como la albúmina, se almacena y transforma en el hígado. Las enzimas responsables del metabolismo del Acenocumarol son CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19, siendo la primera el catalizador principal. Se produce una reducción de un grupo cetona dando como resultado dos metabolitos carbinol diferentes. Además con la reducción del grupo nitro se forma un metabolito amina. El resultado es que todos estos metabolitos están sin actividad anticoagulante. Este fenómeno es el que explica las variaciones en la respuesta al tratamiento, ya que la enzima CYP2C9 es la responsable del 14% de esta variabilidad y tiene un papel muy importante en la farmacocinética del fármaco.

El 60% del fármaco se elimina por vía renal, el 24% por heces y el resto por otras vías.^{4,5,8,9,10}

1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DEL ACENOCUMAROL

Para poder entender mejor el funcionamiento y la farmacodinamia del Acenocumarol, hace falta explicar qué es la hemostasia o coagulación, siendo este el proceso en el cual se intenta evitar la pérdida de sangre mediante mecanismos fisiológicos, moleculares y celulares, cuenta con 3 fases:

1. Hemostasia primaria o detención inmediata de la hemorragia
2. Hemostasia secundaria o formación del coágulo y reparación de los tejidos dañados
3. Fibrinólisis o destrucción del coágulo tras reparación del daño tisular

En este proceso participan tres elementos, a saber: la pared vascular, las plaquetas y los factores de coagulación. Entre estos factores los hay dependientes de la VK (II, VII, IX y X), sensibles a la trombina (I, V, VII, VIII, XII) y factores de contacto (XII, XI, precalicreína, cininógeno).

Al producirse la hemorragia hay una vasoconstricción de la pared vascular, esto produce la agregación plaquetaria y la formación de un trombo no definitivo, que para que se vuelva un coágulo sanguíneo definitivo hacen falta los factores de coagulación. Es así cuando se produce una cascada metabólica o de coagulación. La intervención de los factores puede ser activada por vía intrínseca o extrínseca, pero siempre en 3 fases:

- Se forma la protrombinasa o enzima activadora de la protrombina
- El factor II (protrombina) se convierte en trombina por la acción de la protrombinasa
- El factor I (fibrinógeno soluble) pasa a ser fibrina insoluble por la acción de la trombina. La fibrina es el elemento que forma los filamentos del coágulo proporcionando estabilidad.^{5,11,12} Todo este proceso queda reflejado en la figura 2.

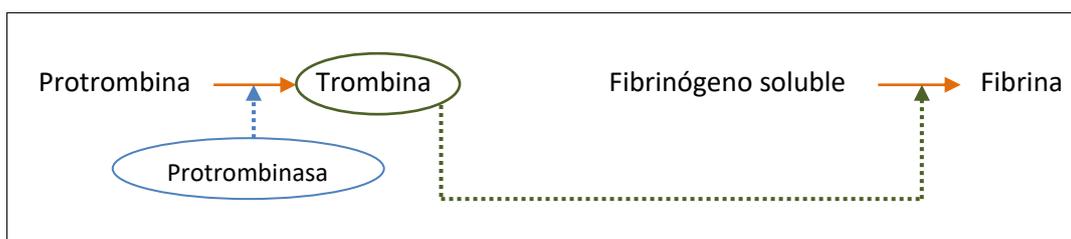


Figura 2. Intervención de los factores de la coagulación. Elaboración propia.

En este caso, el Acenocumarol participa bloqueando la acción de la enzima vitamina K-epoxido-reductasa (codificada por el gen VKORC1), que transforma la VK de VK-epóxido a VK-reducida, inhibiendo por tanto la activación hepática de los factores de coagulación (II, VII, IX y X). La protrombina, al ser dependiente de la VK, no puede completar su acción y anula toda la cascada metabólica, evitando la coagulación y la aparición de trombos.^{4,5,9,12,13,14} El mecanismo de acción del Acenocumarol se resume en la Figura 3.

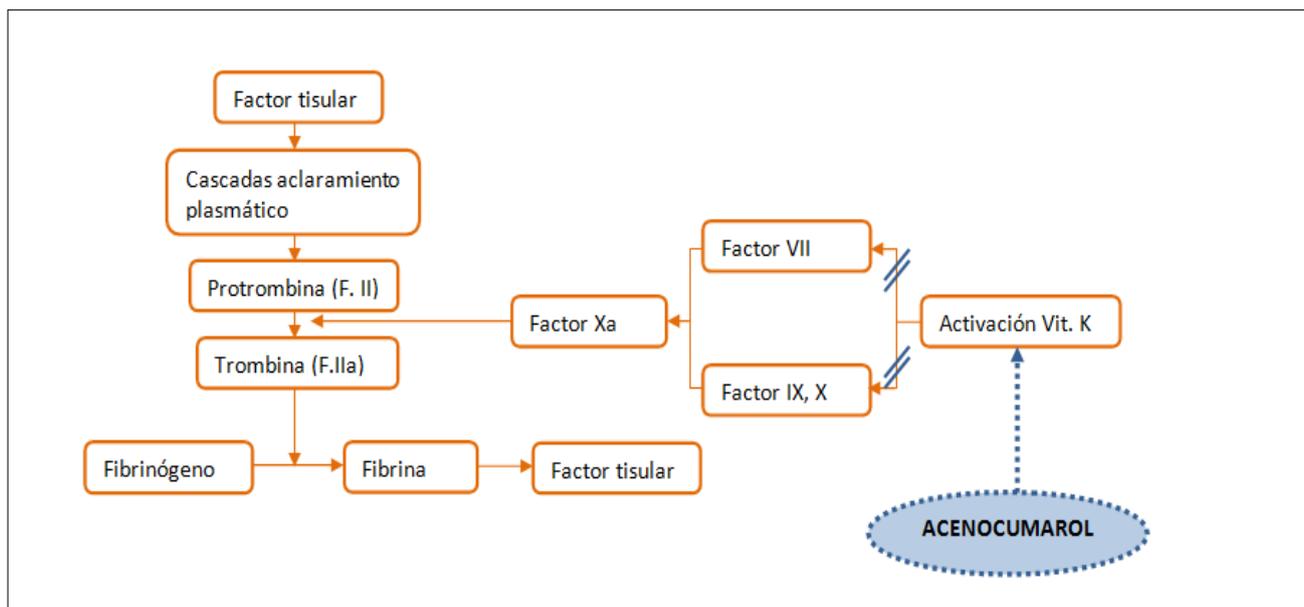


Figura 3. Mecanismo de acción. Elaboración propia.

1.4. INDICACIONES DEL ACENOCUMAROL

El Acenocumarol es un fármaco anticoagulante, por tanto está indicado cuando hay riesgo tromboembólico. La principal patología en la que se utiliza es la fibrilación auricular (FA), más del 50% de los pacientes anticoagulados están tratados por este motivo (Figura 4), que además es una de las principales causas del ictus isquémico.

Valvulopatías cardíacas, prótesis valvulares, post-infarto agudo de miocardio (IAM), cirugías complicadas cardíacas, inmovilización prolongada, trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) son otras de las indicaciones del Sintrom.^{9,15,16,17}

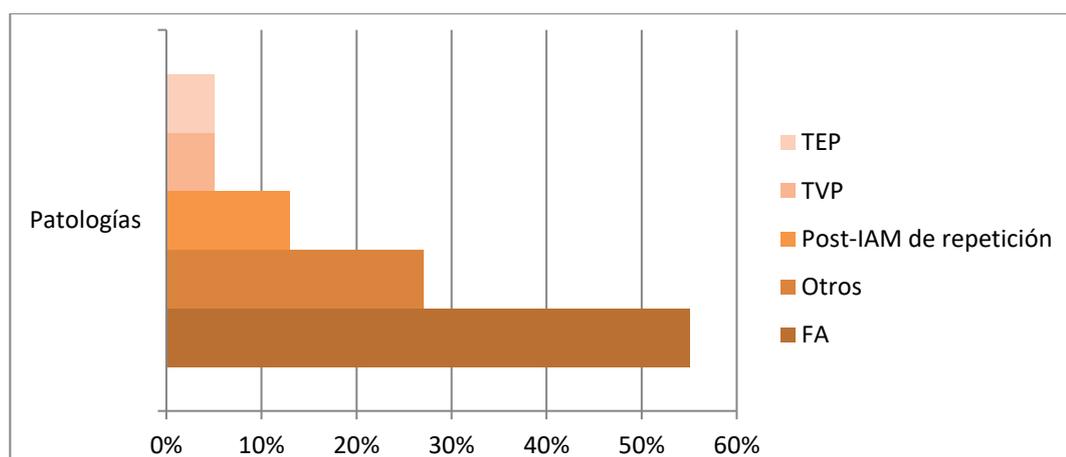


Figura 4. Prevalencia de las enfermedades asociadas al tratamiento con Acenocumarol. Elaboración propia.

Este fármaco está contraindicado en numerosas situaciones, a saber:

- Hipersensibilidad al Acenocumarol o a sus derivados cumarínicos
- Gestación
- Pacientes que no se adhieran al tratamiento, desórdenes psiquiátricos, alcohólicos
- Si el riesgo de hemorragia es mayor que los beneficios del tratamiento con anticoagulantes orales (TAO)
- Cirugías recientes o programadas en el sistema nervioso central (SNC), oftalmológicas y traumatizantes
- Úlcera péptica o hemorragias en el tracto gastrointestinal, urogenital o del sistema respiratorio así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda y derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa
- Hipertensión arterial (HTA) grave
- Insuficiencia hepática o renal grave
- Coagulopatías con recuentos plaquetarios inferiores a $50 \times 10^9/L$.
- Aumento de la actividad fibrinolítica ^{16,17}

1.5. CÓMO SE PAUTA Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

El ratio internacional normalizado (INR) es un instrumento que permite medir el tiempo de protrombina (TP) del paciente anticoagulado y así poder calcular la dosis necesaria para cada individuo.

Se utiliza este parámetro ya que existía variabilidad en los resultados según los distintos laboratorios y los métodos usados, debido al uso de reactivos de tromboplastinas diferentes. El TP indica el tiempo que tarda un coágulo en producirse, por tanto, un INR de 3 indicaría que su tiempo de protrombina es 3 veces mayor que el normal. El índice de sensibilidad internacional (ISI) es un indicador de la sensibilidad que tiene la tromboplastina y el método utilizado. Con este índice se consigue que no haya diferencias a la hora de leer los resultados. ^{1,4,14}

$$\text{INR} = (\text{TP paciente anticoagulado} / \text{TP control no anticoagulado})^{\text{ISI}}$$

Generalmente las dosis deben encontrarse en un INR entre 2-3, tienen un margen terapéutico muy pequeño, que además cuenta con gran variabilidad debido a varias causas. Éstas pueden ser además de la genética, una dieta con alimentos que contengan VK, otros fármacos, situaciones febriles, resfriados, bronquitis, etc.

El INR se debe leer a partir de las 36 horas de realizar las modificaciones en la dosis, ya que estos cambios no se reflejan en el TP hasta pasado este tiempo debido a la vida media con la que cuenta este fármaco.

Para calcular la dosis inicial de cada paciente se tienen en cuenta numerosos factores como la edad, el sexo, la superficie corporal, el tratamiento habitual y es de suma importancia la genética. ^{1,14}

1.6. IMPORTANCIA DEL PAPEL DE ENFERMERÍA EN LA ANTICOAGULACIÓN

El rango terapéutico del INR debe ser controlado por los especialistas ya que es muy estrecho y obliga a la monitorización continua, generalmente llevada a cabo en Atención Primaria. Se debe individualizar el tratamiento para evitar complicaciones, ya que un exceso o un defecto de TAO puede tener efectos fatales, puede derivar en una hemorragia o un episodio tromboembólico respectivamente. Cada año del 2 al 5% de los pacientes anticoagulados experimenta un sangrado grave y del 0.5 al 1% tiene una hemorragia fatal. Por lo general, la medición del INR se realiza semanalmente hasta conseguir unos resultados adecuados, después las visitas se van espaciando mensualmente.

El manejo del paciente en Atención Primaria lo lleva principalmente enfermería, realizando la prueba que mide el INR a través de plasma venoso o a través de sangre capilar, además de realizar analíticas rutinarias para controlar de forma más eficaz la coagulación.^{1,7,18}

1.7. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs)

Aunque el Sintrom es el fármaco anticoagulante más prescrito en nuestro país, últimamente están cobrando mucha importancia los NACOs, un 9% de la población ya toma esta medicación. Existen dos tipos:

- Inhibidores selectivos de la trombina: Dabigatran (Pradaxa).
- Inhibidores selectivos del factor Xa: Rivaroxaban (Xarelto) y Apixaban (Eliquis).⁵

Los NACOs se prescriben preferentemente cuando hay una intolerancia a algún compuesto del Sintrom, si hay un elevado riesgo de hemorragia, un descontrol del INR a pesar de seguir todas las recomendaciones y si se observa la presencia de complicaciones incluso con un INR dentro de rango.^{19,20}

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades tromboembólicas causan una gran morbimortalidad, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2017 murieron 122.466 personas debido a estas. Considero de gran importancia trabajar en la prevención primaria y secundaria de estas enfermedades, haciendo hincapié en el control de los factores de riesgo cardiovascular y en el papel preventivo de los anticoagulantes.

Miles de personas toman cada día este tipo de medicamentos, existiendo además un incremento en la prescripción que no cede debido al envejecimiento de la población y al aumento de los estudios sobre este tema. Es por ello que he querido centrar mi trabajo en el manejo de un paciente anticoagulado con Acenocumarol (comercializado como Sintrom), porque aunque existen nuevos fármacos, tales como el rivaroxaban, apixaban y dabigatran, el Sintrom es el medicamento más prescrito.

Con este dato y junto con experiencias familiares en este tema, surge un interés personal que me crea la necesidad de saber más sobre este problema y sobre las posibles soluciones y porque el tener la información adecuada ya aporta beneficios a la sociedad.

El conocer qué es, cómo se toma, el por qué se pauta este tratamiento y no otro, los beneficios e inconvenientes que tiene, etc., puede mejorar la calidad de vida de muchos individuos.

3. OBJETIVOS

En este trabajo se proponen los siguientes objetivos:

Principal:

- Revisar y actualizar la información sobre el papel de enfermería en el manejo del paciente anticoagulado con Acenocumarol.

Secundarios:

- Analizar la farmacogenética en el manejo del Sintrom y los riesgos de su pauta.
- Describir la nueva terapia anticoagulante alternativa al Acenocumarol.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que ha tenido lugar entre los meses de noviembre de 2018 y abril de 2019.

Las bases de datos donde se ha realizado la búsqueda de artículos han sido SciELO, Web of Science (WOS), CUIDEN y Google Académico. También se han consultado otras fuentes oficiales como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Las palabras clave que se han utilizado han sido: “antiagregantes”, “anticoagulante”, “acenocumarol/acenocoumarol”, “sintrom”, “INR”, “enfermería”, “nursing”. Para combinar estas palabras y establecer la estrategia de búsqueda, se han utilizado los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos han sido los siguientes:

- Publicaciones científicas
- Artículos relacionados con el tema a tratar en esta revisión bibliográfica
- Publicaciones posteriores al año 2008, aunque se han utilizado dos artículos anteriores a esta fecha por su relevancia en el tema
- Documentos que se encuentren en inglés o español
- Obtención del texto completo

Tras realizar la estrategia de búsqueda se obtuvo un gran número de artículos en cada base de datos, por lo que tras leer el título de estos se descartaron los que no se relacionaban con el tema. Además, tras leer el resumen de los resultantes, se seleccionaron los más acordes al trabajo. La estrategia de búsqueda con los artículos totales se recoge en la Tabla 2. El proceso de elección de los documentos se recoge en la Figura 5.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda para la revisión. Elaboración propia.

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS TOTALES	ARTÍCULOS TOTALES TRAS CRITERIOS DE INCLUSIÓN	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	ARTICULADOS FINALES
SciELO	Antiagregantes AND Anticoagulantes	45	30	5	5
	Anticoagulantes orales AND INR	14	11	7	5
CUIDEN	Acenocumarol OR Sintrom AND INR	17	5	5	3
	Acenocumarol OR Sintrom AND	23	19	5	3

	Enfermería				
WOS	Acenocumarol OR Sintrom AND INR	258	60	12	1
	Acenocumarol OR Sintrom AND Nursing	561	56	15	6
oogle Académico	Acenocumarol OR Sintrom AND Enfermería	233	191	23	4
	Acenocumarol OR Sintrom AND Nursing	207	137	5	1

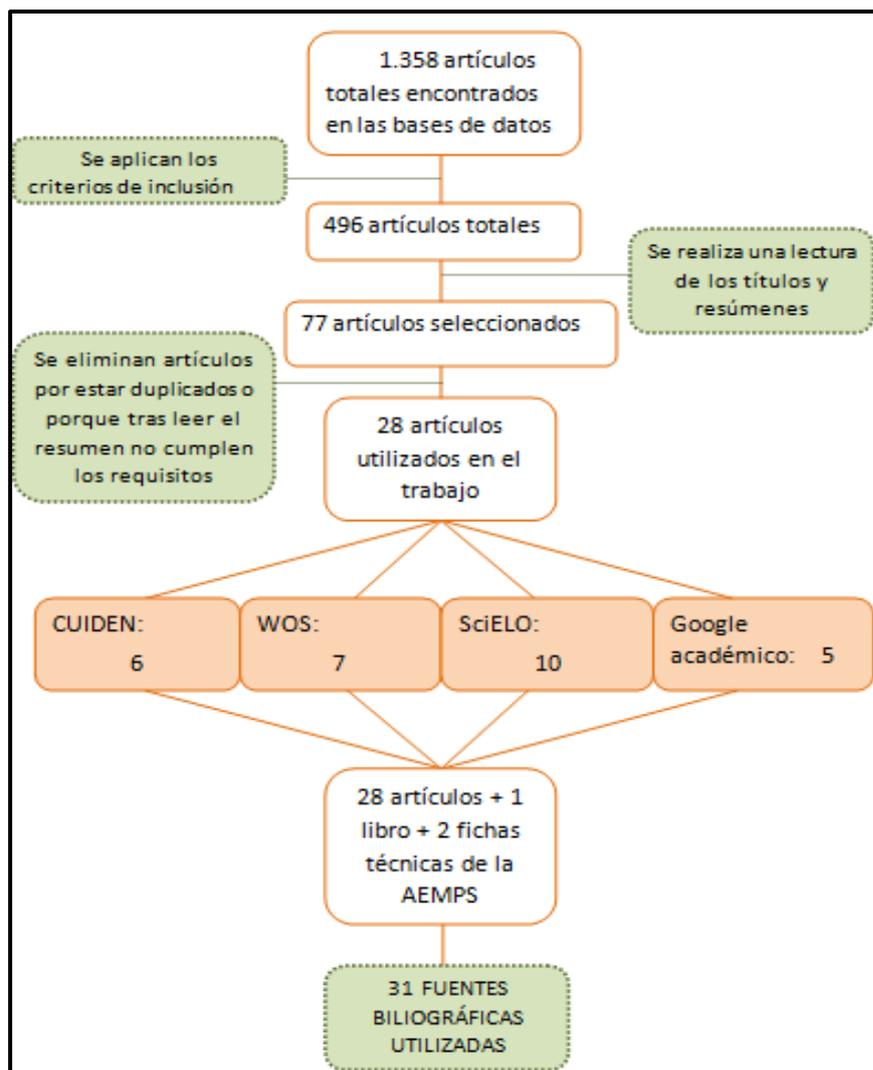


Figura 5. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda de artículos. Elaboración propia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. MANEJO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

5.1.1. FUNCIONES ENFERMERÍA

El manejo al paciente anticoagulado se lleva a cabo por enfermería. El objetivo de este proceso enfermero es la adherencia al tratamiento, conseguir las dosis adecuadas de Acenocumarol para prevenir complicaciones tromboémbolicas o hemorrágicas y de esa manera contribuir en el logro de una buena calidad de vida.

Las funciones que tiene enfermería en esta patología son numerosas, a saber:

- Aumentar el conocimiento del individuo gracias a la educación sanitaria sobre su patología y resolver las dudas que puedan surgir
- Conseguir la correcta comprensión del usuario
- Realizar las mediciones de INR
- Realizar analíticas rutinarias
- Registrar el seguimiento del paciente en cada consulta
- Ayudar al paciente a ser más independiente, saber por qué se le realizan todas las técnicas y cuál debe ser el rango en el que se debe encontrar
- Establecer una relación con el paciente que ayude a su seguimiento
- Alertar al médico de un INR fuera de rango que pueda traer consigo una complicación grave

La educación sanitaria en Atención Primaria consiste en explicar y enseñar toda la información relacionada con este fármaco y las enfermedades en las que está indicado, esto ayuda a la adherencia al tratamiento. Toda esta información se detalla en los siguientes párrafos.^{21,22,23}

El Sintrom tiene dos presentaciones, de 1 mg y de 4 mg, en comprimido y vía oral. Es aconsejable que sea ingerido siempre a la misma hora para evitar olvidos y nunca tomar dos comprimidos si el anterior no se tomó. Cada paciente puede tener dosis distintas por día, ya que el plan terapéutico es personal y va variando según los valores del INR, además se mide por la dosis total semanal (DTS), que es la cantidad semanal medida en mg que toma el paciente, siempre repartida de manera que sea lo más equilibrada posible en los días. No conviene tomar con alimentos, pero sí con agua.^{6,8,21,22}

Las interacciones de este fármaco con alimentos pueden provocar desajustes en el INR, sobre todo los alimentos que contienen Vitamina K, como lo son las espinacas, acelga, perejil, lechuga, brócoli, coliflor, berza, algún pescado, huevos y cereales.^{6,8,21,23}

Así mismo, la interacción del Sintrom con otros medicamentos es significativa, estos pueden potenciar o inhibir su acción, variando su metabolismo y provocando que haya inestabilidad en la respuesta. Muchas estancias hospitalarias se deben a este tipo de reacciones. Las interacciones medicamentosas quedan expuestas en la tabla 3. Este fármaco puede administrarse con el tratamiento habitual del paciente, pero cualquier modificación del mismo debe ser comunicada.^{6,8,17,21,22,23}

Tabla 3. Interacción con otros fármacos. Fuente: “¿Es factible una intervención educativa de enfermería para mejorar el índice internacional normalizado- INR en pacientes anticoagulados?”

FÁRMACO	EFEECTO ANTICOGULANTE
AAS	↑
AINES	↑ ↓
Alopurinol	↑
Amiodarona	↑
Antidepresivos triciclicos	↑
Antimicoticos azoles	↑
Fenobarbital	↓
Comp. Antitiroideos	↓
Estatinas	↑
Fibratos	↑
ISRS	↑
IBP	↑
Macrolidos	↑
Metronidazol	↑
Rifamicinas	↓
Sulfamidas	↑

5.1.2. INDICACIONES Y COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las patologías más comunes en las que está indicado el tratamiento anticoagulante se encuentran en la tabla 4.^{1,2,8,9,12,15,16,20}

Tabla 4. Patologías asociadas a la prescripción del Acenocumarol. Elaboración propia.

PATOLOGÍAS	DEFINICIÓN	INR RECOMENDADO	DURACIÓN DEL TAO
FA	Arritmia cardíaca más frecuente	2-3	Indefinido
TVP/ TEP	Coágulo formado generalmente en las extremidades inferiores (EEII)/en la arteria pulmonar	2-3	3-6 meses
Síndrome antifosfolípido	Exceso de coagulabilidad causado por anticuerpos que van en contra de los fosfolípidos de las membranas	2-3	Tratamiento de largo plazo
Valvulopatía mitral reumática con aurícula izquierda dilatada o trombo en interior	Enfermedad de las válvulas del corazón	2-3	Indefinido
Prótesis valvular cardíaca biológica/mecánica	Enfermedad de las válvulas del corazón donde las prótesis las reemplazan	2.5-3.5	Indefinido
Miocardiopatía dilatada	Enfermedad en la cual el músculo del ventrículo se vuelve débil impidiendo el correcto bombeo de sangre.	2-3.5	Indefinido
POST – IAM	Oclusión de la luz de las arterias coronarias secundaria a embolismo coronario	2-3	3-6 meses tras IAM
Otros	Inmovilización prolongada, cardioversión selectiva, cirugías, etc.	2-3	Según gravedad, de 2-3 semanas antes hasta 3-4 semanas después

Este tratamiento tiene numerosas complicaciones, ya que el exceso de coagulación generalmente provoca hemorragias que deben ser controladas, puede provocar epistaxis, sangrado de encías, hematuria, sangrado vaginal, hematomas con una gran expansión, etc. Se debe tener especial cuidado con los golpes y cualquier intervención que pueda provocar un sangrado. Ya más graves serían las hemorragias cerebrales, que son las que ocasionan más muertes, y hemorragias digestivas que son las que ocasionan más ingresos hospitalarios. Si se

observa cualquiera de estos síntomas se debe poner en conocimiento de su equipo de Atención Primaria o de no ser posible del Servicio de Urgencias.^{6,17,21}

Otro tipo de complicaciones son alopecia, cefaleas, mal desarrollo dentario y prurito. Con menos frecuencia pueden aparecer el Síndrome del dedo púrpura y la necrosis cutánea.¹⁷

Adicionalmente se debe recordar que uno de los riesgos en la pauta del Sintrom tiene que ver con la fragilidad ósea. Tanto la vitamina D como la VK son responsables de la producción de la Osteocalcina, una proteína implicada en la síntesis del hueso, ya que su función es unir el Calcio. Por tanto el Acenocumarol, antagonista de la vitamina K, suprime la síntesis de estas proteínas dependientes de VK. Esto provoca que el metabolismo óseo se vuelva más frágil. Como conclusión, el tratamiento con ACO a largo plazo produce un aumento del riesgo de deficiencia crónica de vitamina D, por tanto debe plantearse un suplemento efectivo de esta vitamina. Aunque la relación no está del todo clara y sigue estando en estudio.^{24,25}

5.1.3. NUEVO PACIENTE CON ACENOCUMAROL

Cuando un paciente va a iniciar tratamiento con anticoagulantes debe acudir a la consulta de Hematología de su hospital de referencia. Es este médico el que pauta el plan terapéutico según las características de cada individuo, como la edad, la medicación habitual, la dieta, otras enfermedades concomitantes y el componente genético. Además, es el que decide que pacientes pueden ser derivados a su centro de salud según el riesgo de complicaciones que tengan, como puede ser un alto riesgo tromboembólico o una hemorragia grave.^{1,2,12} Si el paciente está tratado con heparina de bajo peso molecular, por ejemplo Enoxaparina (Clexane), se debe mantener hasta tener el INR dentro del rango requerido para prevenir accidentes tromboembólicos.⁴ Tras esta primera visita el paciente es derivado a su centro de salud, donde comienza con la monitorización de los niveles una o dos veces al mes generalmente para controlar los niveles de anticoagulación en sangre.

Al llevar a cabo esta descentralización surgen necesidades, el personal sanitario de Atención Primaria ha tenido que ser instruido en anticoagulación de una forma más específica. Ha aprendido las indicaciones y contraindicaciones del Acenocumarol, sus efectos y las interacciones que puede tener, para saber responder en caso de un desajuste en la dosis. Además, el hospital de referencia y el centro de salud de cada paciente deben estar en contacto para poder establecer protocolos de actuación y resolver dudas que puedan surgirle al médico de familia.^{1,2,12,18,26}

En las consultas de Atención Primaria, además de la educación al paciente, se mide la sangre capilar. Es muy importante la actuación de enfermería para que los datos obtenidos sean válidos. Para conseguir los resultados se siguen varios pasos:

- El paciente debe tener la zona de punción limpia y seca. Además para asegurar una buena circulación se aconseja calentar la zona antes de la punción.
- Mantener el medidor recto y sin movimiento para no alterar los resultados.
- Introducir la tira reactiva en la abertura del aparato.
- Sin haber desinfectado la zona de punción del paciente, picar con una lanceta, y la primera gota de sangre la depositamos sobre la tira reactiva.
- Anotar los datos obtenidos para su posterior estudio.

- Si el resultado entra dentro del rango adecuado, el personal de enfermería distribuye el nuevo calendario (anexo 1) a través de un programa especializado, el más común es TAONET. Este programa contiene los datos del paciente (incluyen datos personales, número de historia clínica, el código de identificación personal, el domicilio y un teléfono), los resultados del INR, la fecha de inicio del TAO, los últimos cinco controles, el nombre del médico y del enfermero/a responsables, las próximas citas en Atención Primaria y la dosis que debe seguir en los próximos días (si se debe poner una dosis de heparina se señala en un dibujo con una jeringa).²⁶

El algoritmo que usa el programa TAONET se encuentra en el Anexo 2.

Realizar la medición en la consulta de enfermería de Atención Primaria cuenta con más ventajas y más facilidades que realizar la prueba en el hospital, a saber:

- Al necesitar solamente una gota de sangre la lesión es menor, hay menos riesgo de hemorragia.
- La gota es depositada directamente en el dispositivo, reduciendo así las probabilidades de contaminación de la muestra.
- Mejora la relación del paciente con el personal enfermero, es el mismo profesional el que lleva el resto de patologías, por tanto el que mejor conoce al paciente y le procura una atención integral y una educación sanitaria individualizada para su enfermedad al conocer la información que posee este y su capacidad de afrontamiento que tiene.
- Mejora la calidad de vida del paciente, reduce los desplazamientos y el tiempo de espera para consulta y análisis de resultados, ya que se realiza todo en una misma visita.
- Mejora la adherencia al tratamiento.
- Los resultados del dispositivo de medición son igual de fiables que los análisis que se realizan en el hospital.
- El coste no es elevado^{1,2,18,26}

En la siguiente tabla queda reflejado el coste que conlleva un paciente anticoagulado.²⁷

Tabla 5. Coste de un paciente anticoagulado con Acenocumarol. Fuente: Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist

UNIDADES	PRECIO
Coste diario de dosis de Acenocumarol	0.13€
1 hora con el especialista	59.9€
1 hora en la consulta de enfermería	15.8€
1 hora con el médico de familia	26.7€
Material de la prueba (coagulómetro, tira reactiva, lanceta, gasas...)	591.7€ (su uso es para 10 pacientes durante 5 años)
Cada kilómetro de viaje	0.51€

5.2. FARMACOGENÉTICA

Establecer la dosificación adecuada del Acenocumarol es difícil debido a la alta variabilidad inter e intraindividual que posee su farmacocinética y sus respuestas farmacodinámicas, además de su estrecho rango terapéutico. Se ha demostrado que no hay relación entre la dosis y las reacciones adversas, ni entre el INR y las concentraciones máximas o mínimas del Acenocumarol en sangre, como queda reflejado en las Figuras 6 y 7 respectivamente; esto demuestra que la genética juega un papel muy importante en las respuestas al tratamiento, y explica que aunque dos personas estén con la misma dosis tengan reacciones muy diferentes.²⁸

Como se ha comentado se han descrito variantes genéticas, las más importantes son debidas a variaciones en los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2. Las características de cada gen se detallan a continuación (tabla 6).

El CYP2C9 es la enzima responsable de la metabolización de un 15% de los fármacos, lo que incluye la biotransformación y eliminación del Acenocumarol. Esta enzima se encuentra en el hígado. Su actividad es importante en la respuesta terapéutica, la depuración y la toxicidad del fármaco en cada individuo. Es una enzima polimórfica debido a su variabilidad genética, siendo a su vez responsable de fluctuaciones en la actividad enzimática. Tiene 3 alelos principales (CYP2C9*1, CYP2C9*2 y CYP2C9*3), pero son el nº2 y nº3 los que están asociados a las variaciones en la dosis de Acenocumarol. Los polimorfismos varían según la raza del individuo, en la población caucásica el 8-19% de los individuos tienen al menos un alelo CYP2C9*2 y entre el 6-10% un alelo CYP2C9*3. Por tanto una cuarta parte de la población caucásica tiene una variante en este gen. Las enzimas que tienen alguna mutación en sus alelos presentan menor actividad, por tanto dan como resultado una disminución en el metabolismo del Acenocumarol y una mayor sensibilidad a la terapia, provocando exceso de anticoagulación y aumentando las posibles complicaciones hemorrágicas.^{7,10,14,29,30}

El gen VKORC1 tiene como función transformar la Vitamina K (VK) de su estado epóxido a VK reducida, de esta forma está participando en la síntesis de los factores de coagulación. Por tanto el Acenocumarol, al ser un antagonista de la VK, ejerce su acción inhibiendo el producto del gen VKORC1. Las variaciones genéticas dentro de VKORC1 dan como resultado un cambio de sensibilidad a estos fármacos. En este caso se han descrito 28 polimorfismos, dos de ellos con un papel especial, estos son las mutaciones VKORC1 -1639 G>A y VKORC1 -1173 C>T que se asocian a la variabilidad en la respuesta al TAO.^{7,14,29,30}

El CYP4F2 se ha descubierto recientemente que también produce variabilidad en la respuesta al tratamiento. Este gen codifica una enzima que es responsable de la metabolización de la vitamina K1 a hidroxivitamina K1. Desempeña un papel importante pero su influencia es menor.^{7,30}

Tabla 6. CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2. Elaboración propia.

GEN	Mutación	Prevalencia	Implicación	Resultados	Qué variabilidad provocan	Referencias
CYP2C9	*2 rs1799853	8-19%	12% menos de actividad catalítica que CYP2C9*1	Disminución metabolismo acenocumarol	11.7%	Borobia A. et al. 2012. Miranda C. et al. 2011. Benavides F. et al. 2015. Claudia F. et al. 2014. Elkhazraji A. et al. 2018.
	*3 rs1057910	6-10%	5% menos de actividad catalítica que CYP2C9*1	Aumenta la sensibilidad a la terapia Menor dosis Mayor posibilidad de complicación hemorrágica Mayor tiempo para ajustar la dosis inicial y estabilizarla		
VKORC1	-1639 G>A rs9923231	37%	Los alelos del gen afectan a los antagonistas de VK Se altera el lugar de unión del factor de transcripción Menor actividad enzimática	Aumento en la sensibilidad a la terapia	11-30%	Borobia A. et al. 2012. Benavides F. et al. 2015. Claudia F. et al. 2014. Elkhazraji A. et al. 2018.
	-1173 C>T rs9934438			Menor expresión de la proteína Mayor posibilidad de complicación hemorrágica		
CYP4F2	CYP4F2 1347 G>A rs2108622	1-2%	Controlar la metabolización de VK1 a hidroxivitamin K1 Menor actividad enzimática	Aumento dosis para alcanzar INR dentro de rango	4.9%	Borobia A. et al. 2012. Elkhazraji A. et al. 2018.

Queda reflejado que las variaciones en la respuesta a la terapia no se deben únicamente a la interacción con otros fármacos, a la dieta, a la edad, etc. Sino que influye de una manera importante la genética de cada persona y la actividad de la VK. Por tanto, esto explica que haya casos en los que se siguen presentando complicaciones con un INR dentro de rango o que haya pacientes en los que conseguir un INR estable sea difícil y requiera más controles de los habituales.

Para ayudar a establecer la pauta correcta del tratamiento anticoagulante se han desarrollado numerosos algoritmos, unos incluyen los factores clínicos (sexo, edad, raza, índice de masa corporal (IMC), enfermedades y fármacos concomitantes, ingesta de VK en la dieta) y otros añaden a estos los factores genéticos. El algoritmo clínico explica el 22% de la variabilidad en la respuesta de cada paciente al TAO, pero si se suma el algoritmo farmacogenético se llega a explicar el 60.6% de la variabilidad. La diferencia entre un algoritmo y otro queda reflejada en la Tabla 7.^{7,10,27,29,30}

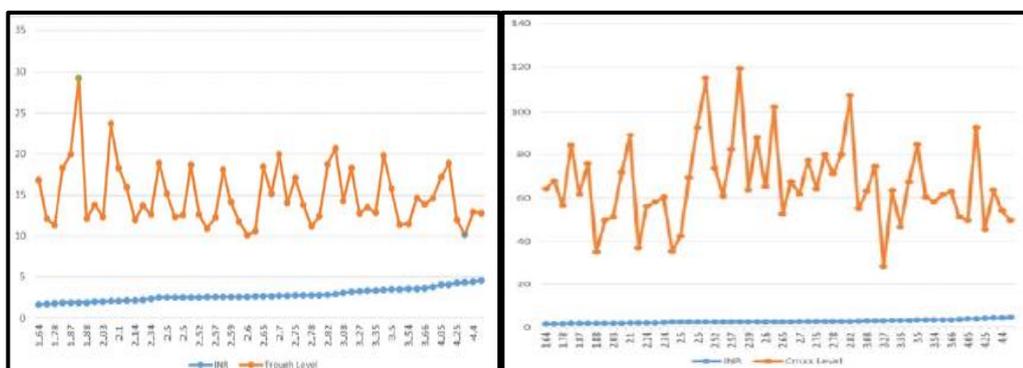


Figura 6. Concentraciones máximas de Acenocumarol. Fuente: “Comparative Study on Estimation of Acenocumarol Levels in Blood in Patients with Extremes and Normal INR Values after Valve Replacement Surgery”

Figura 7. Concentraciones mínimas de Acenocumarol. Fuente: “Comparative Study on Estimation of Acenocumarol Levels in Blood in Patients with Extremes and Normal INR Values after Valve Replacement Surgery”

Tabla 7. Diferencia entre los algoritmos clínico y farmacogenético. Elaboración propia.

	Algoritmo clínico	Algoritmo farmacogenético
Error en la predicción de la dosis semanal	5,08 mg/semana	3,63 mg/semana
Explicación variabilidad de la dosis	22%	60.6%
Predice correctamente la dosis real estable	37.6% de los casos	59.8% de los casos

5.3. NUEVOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs)

Los nuevos fármacos anticoagulantes (Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán) actúan en la cascada de coagulación. Tienen una dosis fija con una acción previsible, con un rango terapéutico más amplio, por lo cual no necesitan tan estrecha monitorización, lo que disminuye así las visitas a Atención Primaria. Esto se convierte en un inconveniente cuando se produce una hemorragia y se necesita ver el nivel de anticoagulación en sangre. Además, si esto ocurre no se dispone de un antídoto que pueda revertir este suceso.

Los NACOs no interactúan con alimentos y otros fármacos, lo cual es una ventaja frente al Sintrom. Pero por el contrario, no se ha demostrado un efecto mayor por su corta vida media, y además generan dudas de su acción en las últimas horas antes de la siguiente dosis. Otro inconveniente de estos fármacos es el elevado precio que tienen en comparación con el Sintrom. Todas las diferencias con el Acenocumarol y las características de los NACOs quedan reflejadas en la tabla 8 y 9 respectivamente.^{2,5,16,19,20,21,31}

A pesar de sus similitudes estos tres fármacos cuentan con características propias que los diferencian. Dabigatrán es un inhibidor de la Trombina, su efecto máximo tiene lugar a las pocas horas y tiene el mayor porcentaje de eliminación renal. La dosis es fija, no necesita control de INR. No comparte con el grupo la inexistencia de antídoto, porque se ha descubierto hace poco un anticuerpo monoclonal antidabigatrán que tiene este efecto.^{2,5,19,20,31}

Rivaroxabán es un antifactor Xa, su efecto se alcanza a las pocas horas y tiene menor eliminación renal que el anterior. Este fármaco no requiere monitorización y su dosis es fija, pero carece de antídoto. Puede interactuar con otros fármacos aunque de manera menos agresiva que el Sintrom.^{2,5,20,31}

Apixabán es otro antifactor Xa cuya acción se produce al poco tiempo y presenta la menor eliminación renal. No necesita monitorización, sus dosis son fijas, pero también carece de un antídoto con el cual revertir un exceso de anticoagulación. No se ve influido por la ingesta de alimentos y su interacción con otros medicamentos es prácticamente nula.^{2,5,20,31}

Tabla 8. Diferencias entre el Acenocumarol y los NACOs. Elaboración propia.

	Sintrom	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Vida media	8-24h	2-17h	9-13h	8-15h
Función	Inhibir VK	Inhibir trombina	Inhibir FXa	Inhibir FXa
Monitorización	Continua	No	No	No
Riesgo de sangrado	Elevado	Bajo	Bajo	Bajo
Antídoto	Concentrado liofilizado de complejos protrombínicos	Anticuerpo monoclonal antidabigatran	No	No
Interacción	Elevada	Nula	Baja	Nula
Precio	2.7€	98.35€ (150 mg)	84.80€ (20 mg)	55.98 € (2.5 mg)

Tabla 9. Características de los Nuevos Anticoagulantes orales. Fuente: Nuevos anticoagulantes orales: actualización

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Mecanismo	Inhibidor trombina	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Concentración máxima	1.5-3h	2-4h	1-3h
Vida media	2-17h	9-13h	8-15h
Excreción renal	80%	66%	25%

6. CONCLUSIONES

Tras efectuar una búsqueda de artículos y realizar una exhaustiva lectura de la información se obtienen las siguientes conclusiones:

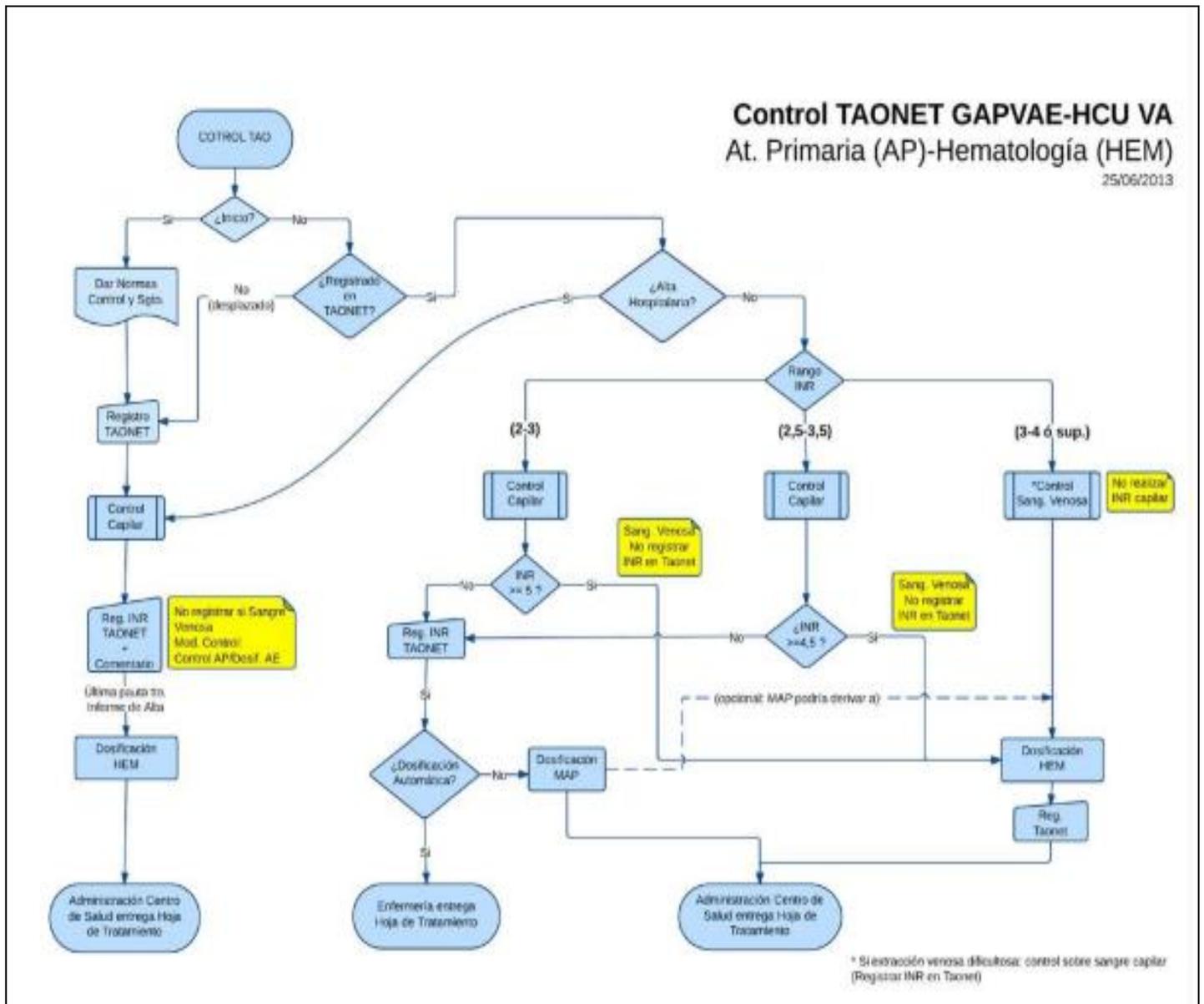
- La educación sanitaria que recibe el paciente sobre su patología (el rango del INR, las interacciones, la toma del fármaco, etc.) aumenta la adherencia al tratamiento y disminuye las complicaciones.
- El INR tiene un rango muy estrecho y variable, por lo cual un desajuste puede provocar complicaciones graves como hemorragias por exceso de coagulación o tromboembolismos por defecto.
- El tratamiento a largo plazo también provoca complicaciones como la debilidad ósea.
- La descentralización del TAO mejora la calidad de vida del paciente, pero para llevarla a cabo se tienen que cumplir unos requisitos muy específicos. Entre ellos que el hematólogo crea conveniente la derivación, no haya peligro de complicaciones, los profesionales estén formados, el INR esté dentro de rango, etc.
- Al realizar la monitorización en centro de salud se está proporcionando a su vez una atención integral al paciente, ya que se cubren las necesidades en todas las patologías.
- La genética juega un papel importante, principalmente los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2, ya que son los responsables de la variabilidad en la respuesta a la dosis del plan terapéutico.
- Conocer la genética de cada individuo ayuda a conseguir la dosis inicial exacta y a evitar numerosas complicaciones, por ello es importante utilizar un algoritmo farmacogenético, y no un algoritmo que utilice factores clínicos solamente.
- Las nuevas terapias alternativas al tratamiento anticoagulante convencional (Acenocumarol) van en aumento, presentan numerosas ventajas, pero también presentan serios inconvenientes, como el hecho de no contar con un antídoto en el caso de sobredosis (a excepción del Dabigatrán).
- Como se ha expuesto en este trabajo, la genética tiene una gran importancia en la respuesta al tratamiento anticoagulante. Los avances en este campo aportarán presumiblemente un manejo más sencillo del paciente anticoagulado con el fin de prevenir los eventos tromboémbolicos con mayor rigor.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Polanco-Teijo F. Descentralización del control de la Anticoagulación Oral en un centro de salud rural en Galicia. *Enferm Comun* [Internet].2007;3(2). Disponible en: <http://www.index-f.com/comunitaria/v3n2/ec6491.php>
2. González Herrera A. Paciente anticoagulado/Rol enfermero. *Nuber Científ.* 2018;3(24);6-10.
3. Martínez Rodríguez G. Tratamiento con acenocumarol: estudio de la relación entre el grado de conocimientos acerca del fármaco, el cumplimiento del tratamiento y la estabilidad de los controles INR en intervalo terapéutico.2013.
4. Santamaría A. El TAO convencional: acenocumarol y warfarina: ¿Cómo actúan a nivel biológico? ¿Con qué prueba de laboratorio se controlan? ¿Cómo se manejan? ¿Qué es el rango terapéutico? ¿Tienen antídoto?. Capítulos de anticoagulación oral para enfermería. 2016 [cited 28 February 2019]. Available from: <https://www.anticoagulacion-oral.es/html/downloads/CAOE/Cap03.pdf>
5. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol.*2017;36(3):254-263.
6. Sánchez-Mateos García J, Lozano Gallego A, Sánchez-Mateos Abengózar J. Información para un paciente anticoagulado con Sintrom. *Enfermería de C.Real.* 2011;62:16.
7. Borobia A, Lubomirov R, Ramírez E, Lorenzo A, Campos A, Muñoz-Romo R et al. An Acenocoumarol Dosing Algorithm Using Clinical and Pharmacogenetic Data in Spanish Patients with Thromboembolic Disease. *PlosOne*[Internet].2012;7(7):1-10. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041360>
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FICHA TÉCNICA. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. 2019; 1-12.
9. Alberca-de-las-Parras F, Marín F, Roldán-Schilling V, Carballo-Álvarez F. Management of antithrombotic drugs in association with endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107:289-306.
10. Miranda C, Roco Á, Garay J, Squicciarini V, Tamayo E, Agúndez J et al. Determinación del polimorfismo de CYP2C9*2 y su relación con la farmacocinética de acenocumarol en voluntarios sanos. *Rev Chil Cardiol.*2011;30(3):218-224.
11. Tur JA. Hemostasia y coagulación. En: Córdova A. *Fisiología dinámica.* Barcelona: Masson; 2003. p. 265-275.
12. Serra I, Ribeiro L, Gemito M, Mendes F. Therapeutic management of users with oral anticoagulant therapy. *Enferm Global* [Internet].2016;(41):30-38.Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v15n41/en_clinica2.pdf
13. González-Bárcenas ML, Pérez-Aisa A. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy for endoscopic procedures: Introduction to novel oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(2):89-96.
14. Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D et al. Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos. *Rev Med Chile.*2015;143:1369-1376.
15. Fernández M, Royuela N, Pérez R, Cuesta A, González-Mesones B, Bouzas D. Protocolo de sustitución de anticoagulantes y antiagregantes en las infiltraciones para el tratamiento del dolor crónico, atendiendo al riesgo hemorrágico y trombótico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2017;24(6):333-355.
16. Martínez-Ruiz M, Ballesteros-Merino M, Sánchez-López AB, García-Mendoza VA, Picazo-Cantos J, Martínez-Ramírez M et al. Uso de los nuevos anticoagulantes orales en atención primaria. Calidad de la prescripción. *Rev Clín Med Fam.* 2017;10(1):18-28.

17. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO Sintrom® 4 mg comprimidos Acenocumarol. Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad. 2019; 1-6.
18. Núñez-Cózar I, García-Vázquez ME. Nivel de conocimientos de las personas tratadas con sintrom. Eficacia de una intervención educativa. Biblioteca Lascasas [Internet].2015;11(1). Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0813.php>
19. Herrero Trujillano M, Insausti Valdivia J, Mendiola de la Osa A, Pellejero Collado EM. Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en procedimientos intervencionistas de dolor crónico. Rev Soc Esp Dolor. 2015;22(3):126-133.
20. Machado-Alba JE, García-Betancur S, Villegas-Cardona F, Medina-Morales DA. Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia. Rev Colomb Cardiol. 2015;23(4):277-285.
21. Valencia L, Janeiro E, Gómez M, Pérez M. ¿Es factible una intervención educativa de enfermería para mejorar el índice internacional normalizado- INR en pacientes anticoagulados?. Biblioteca Lascasas[Internet]. 2018 [cited 17 April 2019];14. Available from: <http://ciberindex.com/index.php/lc/article/view/e11985>
22. Baena Sarmiento T. ENFERMERÍA CLÍNICA: “ATENCIÓN ENFERMERÍA EN ANTICOAGULACIÓN (FIBRILACIÓN AURICULAR). 2016 [cited 17 April 2019]. Available from: http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/2896/1/Teresa_Baena_Sarmiento_TFG.pdf
23. Ezponda Casajus M, Iriarte Roteta A. Educación para la Salud en pacientes con fibrilación auricular permanente en tratamiento con acenocumarol. Pulso [Internet]. 2015;83:28-31.
24. Sawicka-Powierza J, Jablonska E, Ratajczak-Wrona W, Rogowska-Szadkowska D, Garley M, Oltarzewska A et al. Bone Metabolism Markers and Bone Mineral Density in Patients on Long-Term Acenocoumarol Treatment: A Cross-Sectional Study.J Clin Med [Internet]. 2018;7:1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347817>
25. Sawicka-Powierza J, Konstantynowicz J, Jablonska E, Zelazowska-Rutkowska B, Jelski W, Abramowicz P et al. The Association Between Long-Term Acenocoumarol Treatment and Vitamin D Deficiency. Front Endocrinol [Internet]. 2018;9(226):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5945821/>
26. Sánchez Ormeño F, Ciudad Gutiérrez M, Romero Tejedor M. Prueba del Sintrom mediante punción capilar. Enfermería de C. Real. 2011;(63):24-25.
27. Carles M, Brosa M, Souto J, Garcia-Alamino J, Guyatt G, Alonso-Coello P. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. BMC Health Serv Res[Internet]. 2015;15(289):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215871>
28. Jeyalakshmi D, Bhuvaneshwari S, Ramaiya Murugesan P, Selva Kumar M. Comparative study on estimation of Acenocoumarol Levels in Blood in patients with Extremes of INR Values and Normal INR Values after Valve Replacement Surgery. JCDR [Internet]. 2018 [cited 7 February 2019];12(10):1-4. Available from: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/4507/>
29. Claudia Militaru F, Cristian Vesa Ş, Crişan S, Militaru V, Pavel Trifa A, Dana Buzoianu A. Genotype-phenotype correlations in patients treated with acenocoumarol. Revista Română de Medicină de Laborator. 2014;22(3):347-354.
30. Elkhazraji A, Bouaiti E, Boulahyaoui H, Nahmtchougli C, Zahid H, Bensaïd M et al. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, and GGCX gene variants and patient characteristics on acenocoumarol maintenance dose: Proposal for a dosing algorithm for Moroccan patients. JDDT [Internet]. 2018;12(2):68-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29760340>.
31. Domínguez Sánchez-Migallón P. Nuevos anticoagulantes: ¿cuántos de nuestros pacientes anticoagulados pueden tomarlos?. Rev Clín Med Fam. 2012;151(3):151-157.

8.2. Anexo II. Algoritmo Atención Primaria



Fuente: Paciente anticoagulado/Rol enfermero