

Anticoagulantes:

Descripción del uso y sus reacciones adversas en la población adulta que consulta en servicios de urgencia - emergencia en Uruguay, Julio-Septiembre de 2008

Andrea Giménez^{1}, Marcos Moulia^{2*}, Martha Rago^{3*},
Roberto Rivas^{4*}, Jaime Hincapié^{5*},
Mariana Pérez^{6*}, Marcelo Cabrera^{7*}, Jorge Pérez^{7*},
Rosalia Otero^{8*}, María Orlandina Prinzo^{8*}*

Resumen

Introducción: El tratamiento con anticoagulantes es uno de los avances de la farmacología que ha incidido tanto en el pronóstico, como en la calidad de vida y sobrevida de nuestros pacientes. El desconocimiento epidemiológico clínico dificulta la evaluación del impacto sanitario-económico y el desarrollo de medidas preventivas de las reacciones adversas que estos fármacos producen.

Objetivo: Conocer la prevalencia del consumo de anticoagulantes en adultos que consultan en servicios de emergencia entre julio y setiembre del 2008.

Método: Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Resultados: Se analizaron 957 fichas de individuos que consultaron en servicios de emergencia-urgencia de Montevideo, Lavalleja, Maldonado, Florida públicos y privados. Del total de la población 83 pacientes (8,7%) estaban anticoagulados y de este grupo 21 (25%) presentaron eventos adversos hemorrágicos.

Conclusiones: El tratamiento con anticoagulantes es habitual en la práctica clínica. En función de los resultados de este trabajo, teniendo en cuenta que el 25% de los pacientes anticoagulados presentaba efectos adversos hemorrágicos, creemos es necesario evaluar las causas de la aparición de estas complicaciones y establecer medidas que las minimicen.

Palabras clave: uso de anticoagulantes, reacciones adversas, anticoagulacion, warfarina, heparina.

Abstract

Introduction: Anticoagulant treatment is one of the advances of pharmacology which has affected not only prognosis but also the quality of life and survival rate of our patients. A lack of clinical epidemiological knowledge makes it difficult to assess sanitary and economic impact and to develop preventive measures with regard to the adverse reactions which these drugs cause.

Objective: To determine the prevalence of anticoagulant consumption amongst adults who visited emergency services between July and September 2008.

Method: An observational, descriptive, cross-sectional study.

Outcomes: 957 records were analysed of individuals who visited public and private emergency services in Montevideo, Lavalleja, Maldonado and Florida. Of the total population, 83 patients (8.7%) were receiving anticoagulants, and of this group, 21 (25%) displayed adverse haemorrhagic events.

Conclusions: Anticoagulant treatment is a habitual clinical practice. According to the results of this study, and bearing in mind that 25% of patients receiving anticoagulants displayed adverse haemorrhagic effects, we believe that the causes which lead to the appearance of such complications should be assessed and measures determined to minimize them.

Key words: use of anticoagulants, adverse reactions, warfarin, heparin.

1. Introducción

El tratamiento con anticoagulantes es uno de los avances de la farmacología que ha incidido tanto en el pronóstico de nuestros pacientes como en la calidad de vida y supervivencia de los mismos; la reducción del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico mayor al 60% en pacientes con fibrilación auricular¹, reducción del icтус post IAM²⁻³, angor inestable⁴, son ejemplos de ello, sin olvidar los efectos adversos que estos fármacos generan⁵.

En EEUU en el año 2007, el 17.3% de las consultas efectuadas por adultos mayores en los servicios de emergencia estaban vinculadas a eventos adversos relacionados con medicamentos y de estos un alto porcentaje eran secundarios al uso de warfarina. El riesgo de consulta en emer-

gencia por esta causa es 35 veces (IC95%, 9,6-61) mayor que el asociado a otros medicamentos considerados potencialmente inapropiados para esta población⁶. En Australia estos fármacos son la segunda causa de reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la hospitalización⁷.

En el momento actual hay múltiples protocolos que intentan mantener una relación beneficio/ riesgo adecuada tanto a nivel internacional como nacional basado en la importancia terapéutica de este grupo farmacológico, el riesgo iatrogénico de su uso y el desconocimiento de las características del consumo y su impacto en la población general⁸.

En un estudio realizado en el Hospital de Clínicas en el año 2008⁹ en que se incluyeron 717 pacien-

tes hospitalizados, cuyo objetivo era estimar la frecuencia y describir las características de las

1*. Médico. Magíster en Farmacología Clínica. Asistente de la Maestría de Farmacología Clínica

2*. Médico, Profesor, Farmacólogo Clínico, Intensivista, Emergencista, Miembro Consultivo de la Maestría en Medicina de Emergencia

3*. Médico, Profesora. Directora de la Maestría en Medicina de Emergencia

4*. Médico, Magíster en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinador de la Maestría de Medicina Familiar y Comunitaria

5*. Químico Farmacéutico- Estudiante de la Maestría en Farmacología Clínica

6*. Médico- Estudiante de la Maestría en Farmacología Clínica

7*. Médico- Estudiante de la Maestría en Medicina de Emergencia

8*. Médico- Magíster en Medicina Familiar y Comunitaria

hospitalizaciones por sospecha de reacciones adversas (RAM) o abandono del tratamiento farmacológico se identificaron 13 individuos (1,8%; IC95%, 0,8-2,8) cuya hospitalización se relacionó con RAM y uno de ellos secundario al uso de warfarina.

La evaluación del impacto sanitario económico y el desarrollo de prácticas preventivas a este nivel es dificultosa por el desconocimiento epidemiológico clínico sobre este tema.

El objetivo general del presente estudio es conocer la prevalencia del consumo de anticoagulantes en adultos que consultan en servicios de emergencia – urgencia en Uruguay entre julio y setiembre del 2008.

Dentro de los objetivos específicos se plantearon, conocer las características demográficas de esta población, las características del consumo de anticoagulantes, identificar la existencia de eventos adversos relacionado con el uso de estos fármacos y conocer las características del consumo de fármacos asociados a los anticoagulantes.

2. Material y método

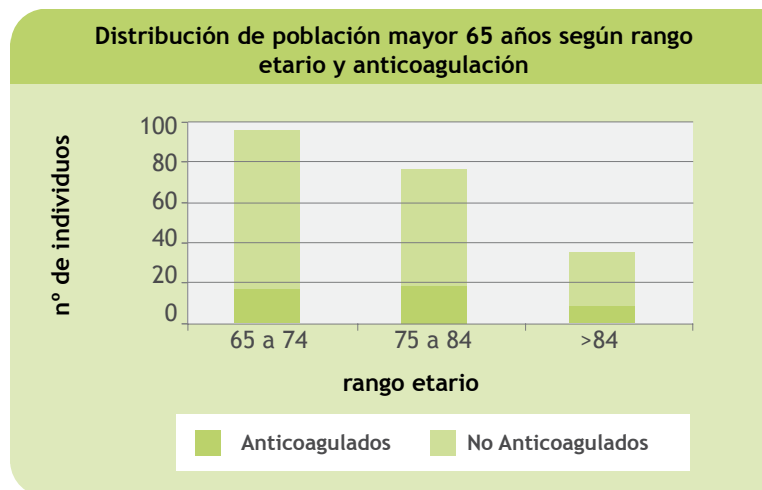
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Población: La unidad de muestreo que se analizó eran adultos que consultaron en servicios de urgencia y emergencia a nivel nacional. Se empleó un muestreo no probabilístico consecutivo.

Se calculó el tamaño muestral en 600 individuos según el cálculo de la estimación de una propor-

ANTICOAGULACIÓN - N° pacientes (%)				
		NO	SI	TOTAL
Sexo	Masculino	357	29	386
	Femenino	514	54	568
Edad (años)	15 a 44	453	16	469
	45 a 64	242	21	263
	> 65	173	46	219
	Sin dato	2	2	4
Total		871 (91,3)	83 (8,7)	955(100)

f **Tabla1:** Distribución según sexo y edad de la población que consulta en servicios de urgencia - emergencia en Julio-Septiembre del 2008



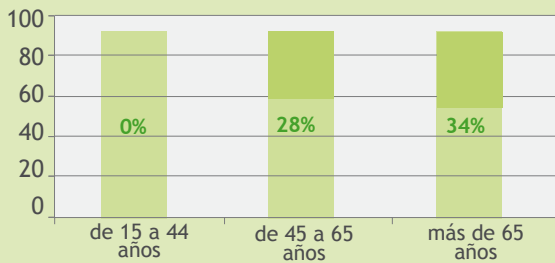
g **Gráfico N°1:** Distribución según rango etario y anticoagulación de población que consulta en los servicios de urgencia emergencia mayor 65 años según rango etario y anticoagulación en Julio Septiembre del 2008

ción. Se incluyeron en el estudio, todos aquellos pacientes de 15 años o más que consultaron en servicios de urgencia o emergencia (móviles o institucionales) entre el 12 de julio y el 15 de setiembre del 2008.

Variabes: Las variables consideradas fueron: edad, sexo, lugar donde se realiza la consulta, la duración del consumo de anticoagulantes, tipo de anticoagulante consumido, motivo de la anticoagulación, dosis habi-

tual, evento adverso, consumo de fármacos asociados, infusiones, u otro tipo de producto que consuma el paciente con finalidad terapéutica o no e Índice Normalizado Internacional (INR).

Se definieron: *consumo de anticoagulante*, cuando el paciente refirió uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o warfarina al menos en la última semana; *duración del consumo de anticoagulantes*, como el período



g **Gráfico N°2:** Distribución de las complicaciones hemorrágicas en función de la edad en la población que consultó en los servicios de urgencia-emergencia en Julio-Septiembre del 2008

do de tiempo en que el paciente los recibe en forma ininterrumpida y *evento adverso*, toda reacción nociva o no intencionada que ocurre a las dosis usuales del medicamento empleadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedades ó para modificar las funciones biológicas.

Recolección de datos y análisis:

El médico encargado de la asistencia del paciente, realizaba el levantamiento de los datos en una ficha especialmente diseñada para tal fin, posteriormen-

te los mismos eran volcados por un integrante del grupo de trabajo en el programa de Access 2003 para la creación de la base de datos y su posterior análisis en SPSS 16.00. Desde el punto de vista ético se solicitó el consentimiento a los pacientes para completar el formulario y se mantuvo en reserva la identidad de los mismos.

3. Resultados

Los datos fueron recogidos por los autores en los lugares de trabajo durante el tiempo estipulado incluyendo 4 centros

públicos en los departamentos de Montevideo, Rocha, Lavalleja y Florida, 2 centros privados y 2 servicios de emergencia móvil en Maldonado y Montevideo.

Al estudio ingresaron 955 pacientes que consultaron en los servicios de emergencia-urgencia mencionados. La edad promedio fue de 47 años (rango de 15 a 101), 568 (59%) eran mujeres y 859 (90%) de raza blanca. Tabla 1, Gráfico 1.

Un total de 793 pacientes (83%) consultaron en puerta de emergencia y 162 (17%) consultaron a servicios de emergencia pre-hospitalaria.

Del total, 83 individuos (8.7%) estaban anticoagulados, la edad promedio de este grupo fue 62 años (rango 21 a 92) y 72 (87%) eran mujeres. De acuerdo a la distribución por rango etario, 7 pacientes (3%) pertenecían al grupo de 15 a 44 años, 16 individuos (7%) al grupo de 45 y 64 y 60 pacientes (27%) tenían 65 ó más años.

	Indicación	N° de pacientes	Frecuencia relativa (%)
Descocido		8	9,6
Profilaxis	Fibrilación articular	34	
	Otra causa cardiovascular (By pass MMII, By pass cardiaco, otras cirugías cardiacas, recambio valvular)	12	
	Prótesis(cadera, rodilla, etc)	7	
	Reposo	2	
	Se desconoce	2	
	total	57	68,7
Terapéutica	SAF	5	
	Tromboembolismo	13	
	Total	18	21,7

f **Tabla 2:** Distribución de tipo de indicación de anticoagulación en la población que presentó complicaciones hemorrágicas y que consulta en servicios de urgencia - emergencia en Julio-Septiembre del 2008

Grupo según clasificación ATC		n° de pacientes	n° de complicaciones
Ap. respiratorio	Tos y resfriados	1	0
	Total	1	0
Ap. digestivo	Anti H2 - Antisecretores	11	2
	Antieméticos	5	2
	Hipoglucemiantes orales	2	0
	Insulina	2	0
	Suplemento mineral	1	0
	Vitaminas	1	0
	Total	22	4
Ap. Cardiovascular	ARA II	3	1
	Antiarrítmicos	11	6
	Betabloqueantes	18	7
	Bloqueantes de los canales de calcio	9	2
	Diuréticos	15	6
	IECA	28	11
	Hipolipemiantes	11	4
	Vasodilatadores periféricos	1	1
	Glucósidos cardiacos	22	8
	Antigotosos	1	0
	Total	119	46
	Ap. Hematopoyético	Antitrombóticos	4
Total		4	2
Sistema Nervioso Central	Antimigrañosos	1	1
	Analgésicos antipiréticos	1	0
	Ansiolíticos	9	5
	Antidepresivos	1	1
	Antiepilépticos	2	1
	Antipsicóticos	2	1
	Hipnóticos y sedantes	2	2
	Opioides	4	1
Total	26	14	

f **Tabla 3:** Distribución de uso de fármacos asociados a los anticoagulantes según la Clasificación ATC en la población que presenta complicaciones hemorrágicas y consulta en servicios de urgencia - emergencia en Julio-Septiembre del 2008.

En referencia a la medicación utilizada, 30 pacientes (25%) recibían Heparina de bajo peso molecular (HBPM), 51 pacientes (73%) warfarina y 2 pacientes (2%) ambos. Los eventos adversos hemorrágicos se presentaron en 21 (25%) individuos, de los cuales 1 estaba bajo tratamiento con HBPM y los otros 20 con warfarina.

Recibieron warfarina por más de 2 años 33 individuos (40%) de los cuales 14 presentaron complicaciones.

En el grafico 2 se distribuyen las complicaciones hemorrágicas según rango etario.

En los 21 pacientes que presentaron hemorragias el INR (ran-

go terapéutico entre 2 – 3) se encontró por encima de los valores recomendados en 11, por debajo del rango terapéutico en 2 y dentro de rango en 4. En 2 de los pacientes se desconocía ese dato.

El motivo de indicación de anticoagulantes fue en 57 casos (68.7%) profiláctico, en

18 (21.7%) terapéutico y en 8 (9.6%) se desconoce. Tabla 2

Los fármacos que más se asociaron al uso de anticoagulantes fueron según la clasificación ATC los cardiovasculares, del

sistema nervioso central (SNC) y digestivos. Tabla 3

Dentro de los fármacos cardiovasculares se destacan IECA (enalapril y captopril), betabloqueantes, diuréticos y antiarrítmicos

(propafenona, amiodarona), dentro de los del aparato digestivo, antiácidos y antiseoretos (omeprazol) y antieméticos, y dentro de los fármacos del SNC ansiolíticos, opioides, antiépiléticos (carbamazepina).

4. Conclusiones

De acuerdo a los datos aportados por la literatura^{10,11} el 1% al 13% de la población que consulta en servicios de emergencia de EEUU se encuentra anticoagulada de los pacientes son dados de alta con tratamiento anticoagulante. En el presente estudio el porcentaje fue 8.7%.

La media de edad en la población analizada es de 62 años con un predominio en mujeres, dato que concuerda con lo referido en la literatura.

Los efectos adversos se presentaron en el 25% destacándose que el tratamiento en el 66% llevaba 2 o más años. No se encontraron estudios para comparar resultados.

Desde el punto de vista etario se destaca que el grupo de más de 65 años presentó mayor prevalencia de eventos adversos. Una pregunta que nos planteamos es ¿cual es la razón de que aquellos que reciben medicación por más de 2 años y que son mayores de 65 años tengan mayor prevalencia de reacciones adversas?, las causas pueden ser múltiples por lo que se propone la realización de un estudio que las evalúe con la finalidad de generar (en caso de ser posible) medidas que las prevengan.

Si calculamos que el 1% de nuestra población esta anticoagulada (guiándonos por el estudio español ya visto¹⁰ y por el censo del 2004¹²) 32.410 individuos estarían recibiendo anticoagulantes. Si asumimos que todos en algún momento consultarían una emergencia médica por algún motivo, podemos plantear que el 73% de la población estaría recibiendo warfarina (n= 23.659). Según nuestro cálculo existirían aproximadamente unas 6000 personas que habrían presentado una reacción adversa a la warfarina.

Si bien estos cálculos son hipotéticos, nos aproximan a la cifra real, permitiéndonos sospechar el impacto social y económico que una reacción adversa para un único fármaco, provoca.

Es importante tener en cuenta que la warfarina se caracteriza por una larga lista de interacciones y que en nuestra población se detecto el uso concomitante de warfarina con enalapril, carbamazepina u omeprazol, todos modificadores de la farmacocinética de esta. Sin duda estos fármacos son muy utilizados en nuestra población y es fundamental para quienes prescriben anticoagulantes tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas vinculada a las asociaciones.

No podemos olvidar que hay interacciones con alimentos, hierbas medicinales, que no son habitualmente tenidas en cuenta.

Los autores creemos es fundamental realizar un trabajo multicéntrico nacional que permita evaluar la realidad de este problema, lo cual es imprescindible para establecer medidas de prevención. Sin duda la información adecuada al paciente es un punto esencial en las mismas.■

Bibliografía

1. Hart RG, Benavente O, McBride R. Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation= A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 492-501.
2. Smith A. The effect of warfarin on mortality and reinfarction alter myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990, 323: 147
3. Anticoagulation in the secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *The Lancet* 1994, 343: 499
4. Consenso Uruguayo de Síndromes Coronarios agudos sin elevación del segmento ST. 2002 (Consultado Jul 2008) Disponible en <http://www.suc.org.uy/pdf/consast02.pdf>
5. David A Fitzmaurice, Andrew D Blann, and Gregory Y H Lip. ABC of antithrombotic therapy= Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002, 325: 828-831.
6. Budnitz DS . Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007, 147(11): 755-65.
7. Runciman W B, Roughead EE , Semple S J and Adams R J. Adverse drug events and medication errors in Australia. *International Journal for Quality in Health Care* 2003, 15:49-59. (Consultado Jul 2008) Disponible en : http://intqhc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/15/suppl_1/i49?hits=10&FIRSTINDEX=0&FULLTEXT=adverse+events&SEARCHID=1089124758864_217&gca=15%252Fsuppl_1%252Fi49&gca=15%252Fsuppl_1%252Fi31&gca=14%252F4%252F269&gca=15%252Fsuppl_1%252Fi41&sendit=Get+All+Checked+A
8. Summary of the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *CHEST* 2004, 126: 163S-696S
9. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vazquez X y Greczanik A. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Uru* 2008, 24: 102-108
10. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC y Gol-Freixa J - I (Consultado Nov 2008) Disponible en http://www.doyma.es/cardio/ct1_servlet?_f=40&ident=13113Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante orales
11. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Barranco MJ, Martín Rubio A, Fajardo Pineda A, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A, Pagola Vilardebó C, Martínez Galiano E y Alcalá Muñoz A. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa *Rev Esp Cardiol* 2002, 55(1): 55-60
12. Instituto Nacional de Estadística (INE). Censo Nacional Poblacional 2004(Consultado Jul 2009) Disponible en <http://www.ine.gub.uy/socio-demograficos/pobhogyviv2008.asp>