

VIGILANCIA INTENSIVA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL USO DE WARFARINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

INTENSIVE MONITORING OF ADVERSE REACTIONS ASSOCIATED TO USE DE
 WARFARIN IN HOSPITALIZED PATIENTS

Sol Beatriz Castro Arango*

SUMMARY

They drugs they are put under before its commercialization a series of studies in animals and the man their pharmacologic and therapeutic characteristics are defined, but exist a series of effects unexpected, infrequent, adverse or strangers, who cannot evaluate themselves totally until they are used in general from actually medical practice.¹

As a consequence of this arises the proposal to structure a program of pharmacologic monitoring or monitoring of adverse events in the service of internal medicine of one Lending Institution of Services of Health (IPS), with the purpose of delimiting of one more a more precise form the security in the use of the medicines that there are administered. In this article definitions appear, justifications and methodology of work to implement the monitoring, and the most important aspects of a made periodic pursuit to patients anticoagulated orally with warfarin are selected, taken care of by he service of internal medicine of one IPS.

KEY WORDS: *Monitoring pharmacologic, Problem Related to Medication (PRM), Adverse Reactions to Medicament (RAM), warfarin.*

RESUMEN

Los fármacos son sometidos antes de su comercialización, a una serie de estudios en animales y en el hombre donde se definen sus características farmacológicas y terapéuticas, pero existen una serie de efectos inesperados, adversos, infrecuentes o desconocidos, que no¹ pueden evaluarse totalmente hasta que se utilizan en forma general en la práctica médica. Como consecuencia de esto; surge la propuesta de estructurar un programa de vigilancia farmacológica o vigilancia de eventos adversos en el servicio de medicina interna de una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS), con el fin de delimitar de una forma

* Estudiante Programa Química Farmacéutica, Semestre de Prácticas Profesionales

más precisa la seguridad en la utilización de los medicamentos que allí se administran. En este artículo se presentan definiciones, justificaciones y metodología de trabajo para implementar la vigilancia, y se seleccionan los aspectos más relevantes de un seguimiento periódico realizado a pacientes anticoagulados oralmente con warfarina, atendidos por el servicio de medicina interna de una IPS.

PALABRAS CLAVES: *Farmacovigilancia, Problema Relacionado con la Medicación (PRM), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), warfarina.*

INTRODUCCIÓN

La OMS define una Reacción Adversa al Medicamento (RAM) como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada que ocurre con la dosis utilizada en el hombre para el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de la función fisiológica”. Informe Técnico n° 425 de la OMS.

Se define el Problema Relacionado con la Medicación (PRM) como “cualquier evento indeseable que presenta el paciente, y en el que está involucrado o se sospecha que la causa es el tratamiento farmacológico y que interfiere de manera real o puede interferir en una evolución deseada del paciente”.²

Un problema relacionado con la medicación tiene siempre dos componentes principales:

1. Un suceso indeseable o riesgo de un suceso, experimentado por el paciente. Este suceso puede adoptar la forma de una alteración médica, síntomas, diagnóstico, enfermedad, deterioro, discapacidad o síndrome. Puede deberse a trastornos sicológicos, fisiológicos, socioculturales o económicos.

2. Debe existir alguna relación (o sospecharse su existencia) entre el suceso indeseable y la medicación. Esta relación puede ser: a) la consecuencia del tratamiento farmacológico, lo cual sugiere una asociación o incluso una relación causa – efecto, o b) un suceso que requiere tratamiento farmacológico para su resolución o prevención.²

Es difícil conocer la frecuencia real con que se producen reacciones adversas a medicamentos, debido a las diversas metodologías en los diferentes estudios, al tipo de pacientes estudiados o a los criterios seguidos para considerar una reacción como debida a un fármaco.³

Las reacciones adversas pueden en ocasiones ser graves, aproximadamente un 1% de los pacientes que las padecen fallecen como consecuencia de las mismas.^{1, 4, 5}

Además es importante tener en cuenta, el costo que supone para el sistema de salud la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, considerando el costo de la hospitalización, prolongación de la misma y el tratamiento de la reacción adversa.^{5, 6}

Actualmente se identifican serios problemas relacionados con la medicación a nivel hospitalario, haciendo evidente la necesidad social de abordar directamente estos problemas, valorarlos y prevenirlas. Sin embargo, hay varios aspectos de nuestras entidades hospitalarias que han dificultado la aplicación de métodos eficaces destinados a abordar los efectos nocivos y consecuencias económicas de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación.^{3, 7}

Sólo si se abordan los problemas relacionados con la medicación en el ámbito individual, paciente a paciente, se puede esperar influir en el problema sanitario de morbilidad y mortalidad relacionados con la medicación. Este problema está formado por un conjunto peculiar de dificultades de múltiples tipos, farmacológicas, científicas, sociales, éticas, económicas,

culturales, étnicas y comunicativas. Por tanto, cualquier solución diseñada para abordar problemas de esta naturaleza debe basarse, ciertamente, en un planteamiento con múltiples facetas.^{3, 6}

El establecimiento de programas de farmacovigilancia, encaminados a la prevención y detección de reacciones adversas a medicamentos, contribuye a disminuir este problema, el que no debe hipertrofiarse ni menospreciarse, ya que de una información errónea puede derivarse la no utilización de un fármaco que puede ser beneficioso o la utilización de un fármaco que puede producir una iatrogenia importante. Por ello en el programa de farmacovigilancia, se tienen presentes datos primordiales a la hora de establecer una asociación entre la aparición de una reacción adversa y la administración de un fármaco determinado.^{5, 8} La farmacovigilancia comprende por lo tanto, la identificación, el registro, la notificación, el análisis, la evaluación y el control de los efectos adversos de los medicamentos comercializados: buscando establecer información sobre la causalidad, las frecuencias y la identificación de los factores de riesgo a la aparición de los mismos, en la comunidad, grupos o individuos: dicha información se utiliza en la prevención, tratamiento y reducción de los efectos no deseados de los medicamentos y por tanto contribuir a su utilización segura y aumentar la calidad de vida.⁵ Existen dos métodos para estructurar un programa de farmacovigilancia: la notificación voluntaria y la vigilancia intensiva: método que será abordado para la realización de este trabajo porque ofrece las siguientes ventajas: permite el cálculo de incidencia de los PRM, permite detectar PRM agudos y de baja frecuencia, permite realizar el seguimiento tanto dentro de la institución como fuera de ella, identifica poblaciones de alto riesgo, genera información completa de los medicamentos, es relativamente económico, facilita estudios de utilización de medicamentos (EUM) y permite la formulación de hipótesis.

La idea principal de estructurar un programa de farmacovigilancia en el servicio de medicina interna de una IPS surge a partir de 3 propósitos fundamentales:

1. Garantizar al paciente el cumplimiento de la farmacoterapia con el fin de contribuir al mejoramiento de su estado de salud, lo que redundará en beneficio económico para la institución, al evitar costos por permanencia o complicaciones.
2. Optimizar el cumplimiento de la terapia farmacológica en pacientes polimedicados, con más de una patología en tratamiento, los que presentan dificultades tanto en el manejo hospitalario como ambulatorio.
3. Detectar, registrar y prevenir los problemas relacionados con la medicación que aparecen asociados a la administración de medicamentos anticoagulantes durante períodos largos, a la administración de otros medicamentos concomitantemente, a estados patológicos simultáneos sufridos por el paciente y a deterioro de funciones fisiológicas importantes a nivel renal y hepático.

La WARFARINA en tabletas de 1.0, 2.5 y 5 mg, es el único anticoagulante oral disponible en nuestro medio; es un derivado sintético de la cumarina que disminuye la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, como son los factores II, VII, IX, X. Estos existen como formas inactivas, y son activados por una carboxilasa dependiente de vitamina K. También se disminuye la síntesis de las proteínas anticoagulantes C y S.⁹

El efecto anticoagulante resultante se ejerce sólo *in vivo*, es de lenta aparición y no hay acción directa sobre el trombo ya formado, pero previene la formación de nuevos trombos y la extensión del existente.^{9, 10}

La absorción oral es buena; se distribuye en un 97% unida a las proteínas plasmáticas; muchos medicamentos la desplazan de esta unión

proteica, incrementando sus efectos. La vida media de la warfarina, varía a nivel individual a causa de diferencias metabólicas, se considera que va desde 12 hasta 72 horas y la duración de acción varía entre 2 y 5 días. Se metaboliza en el hígado a compuestos inactivos que son eliminados por la orina y las heces.^{9, 10, 13, 14}

Para la vigilancia o monitoreo de su efecto en el paciente se mide en el laboratorio el tiempo de protrombina. Los estudios clínicos han mostrado que niveles entre 1.3 a 1.6 veces sobre el control normal son suficientes para una anticoagulación de moderada intensidad. Los niveles, por encima de 2.0, sólo incrementan el riesgo de hemorragia.^{9, 12}

Una forma más exacta de control se basa en el INR (International Normalized Ratio), adoptado por la OMS con el fin de resolver el problema de variabilidad en la sensibilidad de las tromboplastinas involucradas en la medición del tiempo de protrombina. El INR es igual a la relación del tiempo de protrombina observado, con respecto a un control (tiempo de protrombina de referencia) que se obtiene usando una tromboplastina suministrada por la OMS. Un INR de 2 a 3 se considera el margen adecuado en la mayoría de las dosificaciones, y equivale a un tiempo de protrombina entre 1.3 a 1.6, según el método tradicional de medir, hoy superado por el anterior o INR.^{9, 11, 12}

Los controles de tiempo de protrombina se hacen cada día durante los primeros cinco días, luego dos veces semanales las primeras dos semanas y después una vez semanal o más espaciado, si el tiempo de protrombina se estabiliza y el paciente coopera.^{9, 13}

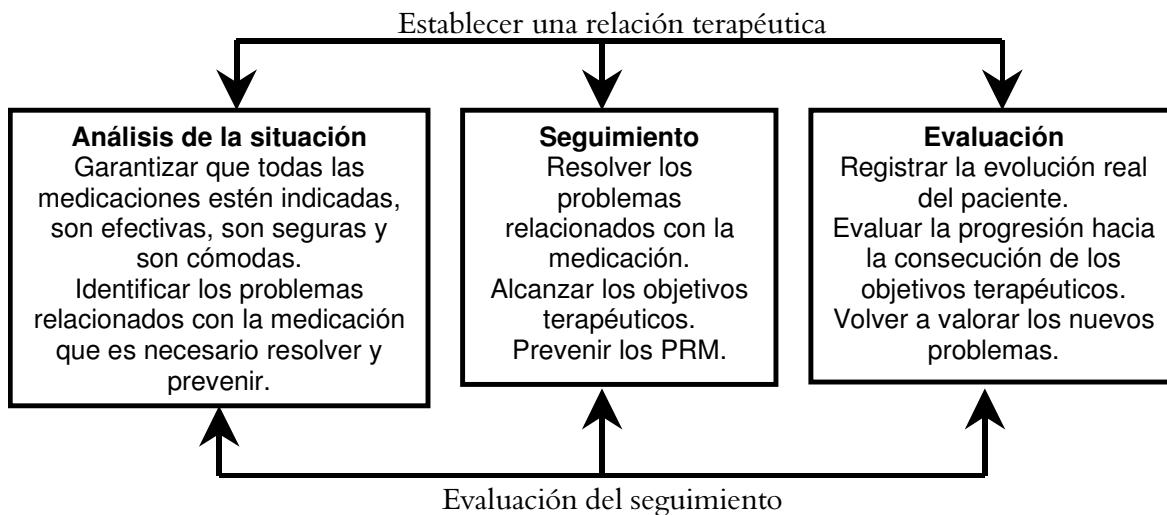
La anticoagulación de un paciente se sugiere en las siguientes patologías:^{9, 12}

- Trombosis Venosa Profunda (TVP).
- Trombo Embolismo Pulmonar (TEP).
- Prótesis válvulas cardíacas.
- Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) embólica.
- Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) isquémica.
- Infarto Agudo al Miocardio (IAM).
- Trombosis de vena cava superior.
- Fractura de cadera.
- Fibrilación auricular.
- Estenosis mitral.
- Síndrome de hipercoagulabilidad.

Estas patologías están asociadas a factores de riesgo como la edad, la obesidad, el sedentarismo o el reposo prolongado, y a otras patologías como son:

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).
- Diabetes Mellitus (Tipos I y II).
- Hipertensión Arterial (HTA).
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Insuficiencia Renal (Aguda y crónica).
- Epilepsia.
- Hipotiroidismo - Hipertiroidismo.
- Derrame paraneumónico.
- Cor - pulmonale.

PROCESO DE ASISTENCIA AL PACIENTE^{3, 7}



En el propósito de identificar eventos adversos por medicamentos se establece un procedimiento de análisis (algoritmo), valoración y toma de decisiones. En este procedimiento, es fundamental el seguimiento del algoritmo o herramienta compuesta por una secuencia lógica de preguntas con valores numéricos (cuantitativos) o con pasos (cualitativos), que permite determinar como definitiva, probable o dudosa la RAM.¹⁴

El más conocido y recomendado es el propuesto por Naranjo y colaboradores, el cual se presenta a continuación:

ALGORITMO DE NARANJO Y COLABORADORES¹⁴

CRITERIO	SI	NO	NO SABE / NO RESPONDE
1. Existe evidencia previa concluyente sobre la RAM?	+1	0	0
2. La RAM apareció después de la administración del medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. Ocurrió mejoría de la RAM al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. La RAM reapareció al reiniciar la administración del medicamento?	+2	-1	0
5. Existen otras causas probables de la RAM?	-1	+2	0
6. La RAM aparece después de administrar un placebo?	-1	+1	0
7. Se evidenció la presencia del fármaco en fluidos corporales en concentraciones definidas como tóxicas?	+1	0	0
8. Varió la gravedad de la RAM al variar la dosis del medicamento?	+1	0	0
9. El paciente ha presentado una RAM semejante por exposiciones previas al mismo medicamento o similares?	+1	0	0
10. La RAM se determinó mediante alguna evidencia objetiva?	1+	0	0

PUNTAJE TOTAL Y RESULTADO DE LA ASOCIACIÓN

Probada o definida: ≥ 9 Probable: 5 – 8 Possible: 1 – 4 Dudosa: ≤ 0

OBJETIVOS

Como objetivos de la prueba piloto se plantearon los siguientes:

1. Determinar cuales son los Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) que pueden presentarse con mayor frecuencia en el servicio de medicina interna de una IPS, en pacientes que tienen dentro de su tratamiento farmacológico la warfarina.
2. Documentar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos que incluyen anticoagulante oral, con el fin de detectar los principales problemas relacionados con la medicación. Posibles interacciones entre: medicamento – medicamento, medicamento – alimento, medicamento – enfermedad; la necesidad de un tratamiento adicional; un tratamiento farmacológico innecesario; un medicamento inadecuado; una posología demasiado alta o demasiado baja; un incumplimiento terapéutico y/o la falta del medicamento en el servicio farmacéutico y las posibles alternativas para el cumplimiento de su terapia permitiendo así realizar las recomendaciones y correcciones pertinentes.
3. Realizar un seguimiento periódico a los pacientes anticoagulados con warfarina, con el fin de evaluar el cumplimiento de las recomendaciones efectuadas así como los resultados obtenidos, tanto en términos de respuesta clínica como de calidad de vida del paciente.

METODOLOGÍA DE LA PRUEBA PILOTO

Se implementó un mecanismo de detección de pacientes tratados con warfarina cuyo fin fue el establecimiento de una relación directa con ellos y la adopción de métodos que permitieran la prevención, identificación y resolución de los

problemas relacionados con la medicación de forma sistemática para la gestión individualizada de su farmacoterapia.

A los pacientes en tratamiento se les realizó vigilancia intensiva con el propósito esencial de identificar y evaluar el máximo número posible de PRM, adoptar medidas para prevenir su aparición y mejorar la atención y la calidad de vida del paciente, entre otros.

La duración de la prueba piloto fue de 6 meses (octubre de 2000 - abril de 2001), tiempo durante el cual se detectaron pacientes en tratamiento de anticoagulación oral con warfarina y para cada uno de ellos se realizó:

1. Revisión de los perfiles farmacoterapéuticos en el servicio farmacéutico inicialmente y luego revisión del kárdex de medicación en el servicio de medicina interna.
2. Revisión de la historia clínica del paciente seleccionado para la vigilancia intensiva.
3. Intervención en la ronda médica los días lunes, miércoles y viernes de cada semana, con énfasis en la evaluación clínica de la respuesta anticoagulante.
4. Entrevista farmacológica al paciente, con el fin de complementar datos de admisión y efectos de tratamiento.
5. Documentación bibliográfica sobre los medicamentos administrados y los posibles problemas relacionados con la medicación de los pacientes evaluados.
6. Información oportuna, al médico tratante cuando se identificó algún tipo de problema posiblemente relacionado con la medicación en los pacientes evaluados.
7. Discusión del seguimiento farmacoterapéutico y evaluación del proceso de farmacovigilancia y de las demás actividades realizadas.

RESULTADOS

Se evaluaron 35 pacientes (21 mujeres y 14 hombres) del servicio de medicina interna de una IPS, cuyas edades oscilan entre los 38 y los 87 años, de ellos el 60% tiene menos de 55 años y el 40% son mayores de 55 años.

En promedio reciben en su terapia farmacológica entre 5 y 15 medicamentos in-

cluyendo la warfarina; además, son tratados para varias patologías y/o presentan deterioro de las funciones fisiológicas a nivel hepático y renal.

Los medicamentos utilizados en orden de frecuencia por cada uno de los pacientes evaluados se describen en la tabla N° 1.

Tabla N° 1. Listado de medicamentos administrados con mayor frecuencia a los pacientes anticoagulados sometidos a vigilancia farmacológica intensiva.

MEDICAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES QUE LOS RECIBEN SIMULTÁNEAMENTE CON WARFARINA
Ranitidina	22
Acetaminofén	20
Furosemida	19
Captopril	16
β - metildigoxina	14
Enoxaparina	11
Ácido Acetil Salicílico (ASA)	10
Psyllium mucílago	9
Metoprolol	8
Dipirona, espironolactona, dinitrato de isosorbide	6
Ceftriaxona	5
Tramadol, bromuro de ipratropio, verapamilo, omeprazol	4
Heparina, terbutalina, ampicilina + sulfactam, lovastatina, lorazepam, potasio gluconato	3
Teofilina, fluconazol, norfloxacina, insulina NPH, hidroxicina, clotrimazol, dexametasona, gemfibrozilo, fenitoína sódica, gentamicina, levotiroxina sódica, salbutamol, bromazepam, dihidrocodeína, prednisona, vitamina K	2
Diltiazem, penicilina cristalina, amikacina, haloperidol, levomepromazina, biperideno, α - metildopa, hidroclorotiazida, amitriptilina, insulina cristalina, aztreonam, potasio HCl, loperamida, oxacilina, trimetropim sulfametoazol, clonidina, prazosín, propranolol, amoxicilina, sucralfate, naproxeno, metformina, nitroglicerina, sulfato ferroso, metoclopramida, trazodone, ondansetrón, neurobión, dobutamina, aciclovir, antiácido, albendazol, hidrocortisona, lidocaína, calcio, hioscina butilbromuro, glibenclamida, ciprofloxacina, solución Milles	1

Al aplicar el algoritmo de Naranjo y colaboradores a los datos de los pacientes identificados por la posibilidad de presentar PRM se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla N° 2. Resultados de la aplicación del algoritmo a los datos de los pacientes que manifestaron problemas relacionados con la medicación durante la farmacovigilancia.

PACIENTE	ASOCIACIÓN CON REACCIÓN ADVERSA AL MEDICAMENTO
1	Probable
4	Possible
10	Probada
11	Probada
13	Probable
14	Probada
15	Possible
16	Probada
26	Probable
31	Probable

Tabla N° 3. Datos de los pacientes farmacovigilados con el resultado de las pruebas de laboratorio.

Paciente	Período de seguimiento (días)	PRM Registrado	Revisión de pruebas de laboratorio				
			INR ¹	INR	INR	INR	INR
1	52	Sobreanticoagulación	2.07	4.77	6.05	13.16	9.95
2	53		1.28	1.91	1.29	1.37	1.25
3	33		1.13	1.28	1.37	2.08	2.60
4	65	Sobreanticoagulación	4.91	-	21.79	5.73	2.38
5	23		2.42	1.39	4.04	1.09	1.22
6	70		1.75	2.60	5.54	1.96	2.08
7	84		1.03	2.70	1.05	5.89	2.31
8	50		1.28	1.31	1.91	1.25	1.28
9	88		1.19	1.29	2.03	1.13	1.37
10	71	Sobreanticoagulación y hematomas en miembro inferior derecho	1.13	2.40	> 2 min ²	> 2 min	2.40
11	53	Sobreanticoagulación y sangrado	5.08	2.86	8.74	4.53	3.49
12	18		1.12	1.23	2.25	4.39	5.17
13	41	Sobreanticoagulación	1.13	3.56	5.83	2.60	1.33

Paciente	Período de seguimiento (días)	PRM Registrado	Revisión de pruebas de laboratorio				
			INR ¹	INR	INR	INR	INR
14	16	Sobreanticoagulación, manchas blancas o pequeñas ulceraciones en boca y hematomas en miembros inferior y superior	5.27	5.92	> 2 min	4.82	8.33
15	9	Sobreanticoagulación	10.10	3.29	4.64	6.26	7.50
16	10	Hemorragia de tracto digestivo superior y heces con sangre	3.07	1.09	3.27	5.26	1.96
17	58		1.20	2.63	2.33	1.88	2.03
18	29		1.17	1.26	3.53	2.45	3.53
19	22		2.93	2.40	2.86	2.93	2.93
20	10		1.12	1.37	1.81	2.10	4.01
21	11		1.11	2.06	2.63	3.53	1.11
22	17		1.92	1.90	1.20	1.05	1.91
23	35		1.22	1.31	1.48	1.31	1.31
24	22		1.53	1.82	2.45	2.40	2.40
25	30		1.76	2.09	2.40	1.12	2.40
26	147	Sobreanticoagulación	3.82	3.18	3.74	4.15	4.24
27	8		0.99	1.20	1.53	1.04	1.22
28	23		2.64	1.14	1.37	2.51	2.31
29	25		1.20	1.23	1.28	1.16	1.25
30	11		1.34	1.32	1.16	1.29	2.51
31	196	Sobreanticoagulación	8.38	4.63	3.67	7.75	8.67
32	10		1.10	1.59	2.63	1.10	1.29
33	13		1.13	1.08	1.11	1.57	4.70
34	33		1.66	1.43	3.02	1.59	2.60
35	59		1.61	1.48	1.43	1.61	2.45

1. INR: Relación de Tp observado con Tp control (valor de referencia).
 2. Dato de Laboratorio.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Se realizó un seguimiento continuo a 35 pacientes anticoagulados con warfarina durante la hospitalización y después del egreso de esta.
2. Los 35 pacientes recibieron terapia con más de 2 medicamentos incrementando el riesgo de interacciones, se describe en la literatura que hasta 5 medicamentos 4%, entre 6 y 10 es del 10%, entre 11 y 15 es del 28% y entre 16 y 20 es del 54%.^{15, 16, 17}

De esta forma se observa que 10 de los pacientes sometidos a vigilancia recibieron concomitantemente warfarina y aspirina (ASA), según la literatura, la administración de anticoagulante oral con aspirina puede incrementar el riesgo de sangrado por un mecanis-

mo probable en el que se desplaza la warfarina de la albúmina plasmática, se inhibe el metabolismo de la warfarina, y produce como efecto directo hipoprotrombinemia y erosión gástrica.

3. Llama la atención la terapia farmacológica recibida por uno de los pacientes evaluados, la cual constó de la administración simultánea de los siguientes medicamentos: furosemida, ranitidina, dipirona, heparina, acetaminofén, **WARFARINA**, aspirina (ASA), tramadol, ceftriaxona, clotrimazol, aztreonam, gemfibrozilo, potasio gluconato, glibenclamida, ciprofloxacina y solución Milles, para los que existe evidencia documentada sobre la generación de alteraciones en la absorción, en el metabolismo y en la eficacia del anticoagulante oral, como se describe en el siguiente cuadro:^{15, 16, 17}

Medicamento asociado con warfarina	Possible mecanismo	Efecto producido	Grado de severidad
Acetaminofén	Inhibición del metabolismo de la warfarina e interferencia con la formación del factor de coagulación	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Aspirina (ASA)	Desplaza la warfarina de la albúmina plasmática, inhibe el metabolismo de la warfarina, y produce como efecto directo hipoprotrombinemia y erosión gástrica	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Ceftriaxona	Las cefalosporinas afectan la síntesis y degradación de los factores de coagulación	Hipoprotrombinemia	Moderado
Ciprofloxacina	No descrito	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Dipirona	Inhibición de la agregación plaquetaria, erosión gástrica	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Furosemida (laxis)	No descrito	Probablemente tiene efecto mínimo en la respuesta hipoprotrombinémica del anticoagulante oral	Menor
Gemfibrozilo	Disminución en el metabolismo de la warfarina y desplazamiento de warfarina de los sitios de unión a proteína	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado

Medicamento asociado con warfarina	Possible mecanismo	Efecto producido	Grado de severidad
Glibenclamida	Potenciación del efecto anticoagulante y acumulación en el cuerpo como resultado de interferencia ya sea en su metabolismo o excreción	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Heparina	Potenciación del efecto anticoagulante	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado
Ranitidina	Disminución del metabolismo de la warfarina	Incremento del riesgo de sangrado	Moderado
Tramadol	No descrito	Incremento en el riesgo de sangrado	Moderado

4. De los pacientes evaluados, 10 presentaron PRM lo cual fue establecido por diagnóstico de ingreso o valores de INR prolongados registrados en la historia clínica; esto corresponde al 28.6%, y 4 de ellos fueron reportados como RAM lo que corresponde al 11.4%. Las historias con PRM se analizaron teniendo en cuenta las pruebas de control en el laboratorio (Tiempo de protrombina (Tp), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TPT) e INR prolongados) y las historias con RAM además de las pruebas de laboratorio se confirmaron por manifestaciones clínicas como: sangrado de encías con o sin cepillado de dientes, hematomas en miembros inferiores y/o superiores o áreas de color púrpura en la piel de origen desconocido.
5. Se aplicó el algoritmo de Naranjo y colaboradores a los datos recolectados de los 10 pacientes en los que se identificaron problemas relacionados con la medicación, con el fin de realizar la asociación con reacción adversa al medicamento y determinar si fue definida, probable o dudosa. Los resultados que aparecen en la tabla N° 2 muestran a los pacientes N° 1, 4, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 26 y 31 como los que presentaron PRM y la aplicación del algoritmo confirmó la asociación como RAM probada en los pacientes N° 10, 11, 14 y 16.
6. A los pacientes identificados con PRM o RAM se les realizó modificación del tratamiento y luego se aplicó un seguimiento correctivo, y al resto de pacientes se les realizó seguimiento preventivo, tanto dentro de la institución como fuera de esta.
7. La paciente N° 10 tiene 70 años, lo que comproueba la expectativa de que en este tipo de pacientes haya un aumento en la sensibilidad a RAM debida, entre otros, a cambios fisiológicos asociados al envejecimiento de tipo farmacocinético y farmacodinámico, mayor frecuencia de interacciones y de RAM causadas por una mayor incidencia y prevalencia de enfermedades, disminución del 15 al 25% de la albúmina plasmática, que trae como consecuencia una mayor fracción libre de fármacos que se unen a albúmina, como la warfarina que se une en un 97%, lo que es considerado un factor de riesgo por el alto nivel del fármaco libre en sangre. Lo anterior explica la manifestación de RAM en esta paciente, agravado además, por el hipotiroidismo sufrido por la paciente desde hace varios años.
8. A la paciente N° 11 de 38 años, se le administraron 16 medicamentos como terapia farmacológica lo que aumentó la probabilidad de que se presentaran interacciones en-

- tre ellos. La warfarina fue administrada concomitantemente con furosemida (efecto mínimo en la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina), ranitidina (disminuye el metabolismo de la warfarina), acetaminofén (inhibe el metabolismo de la warfarina e interfiere con la formación de los factores de coagulación), espironolactona (diuresis inducida de concentración de factores de coagulación), b - metildigoxina y psyllium mucílago (altera absorción de la warfarina), se comprobó que estas interacciones entre medicamentos fueron la causa más probable del sangrado registrado en la historia clínica.
9. A la paciente No. 14 de 56 años, se le administraron 9 medicamentos, la warfarina fue administrada simultáneamente con furosemida, ranitidina, dipirona (inhibición de la agregación plaquetaria y erosión gástrica), ceftriaxona (las cefalosporinas afectan la síntesis y degradación de los factores de coagulación) y gentamicina (reduce la vitamina K por producción de una bacteria gastrointestinal y altera la respuesta hipoprotrombinémica), se comprobó que estas interacciones medicamentosas fueron la causa más probable de las RAM manifestadas por esta paciente.
 10. Al paciente No. 16 de 52 años, se le administraron 4 medicamentos durante la hospitalización, la warfarina se le administró concomitantemente con ranitidina, acetaminofén, omeprazol (disminución en el metabolismo de la warfarina), es muy probable que el sangrado del paciente se haya incrementado por estas interacciones, agravado además, por el consumo de alcohol manifestado por el paciente.
 11. Se observó que la población más representativa con tratamiento anticoagulante corresponde a mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 56 años, (37.1%), en esta población se presentaron con mayor frecuencia los diagnósticos de TVP, ECV y estenosis mitral severa.
 12. Durante la vigilancia farmacológica se evaluaron los tratamientos farmacológicos recibidos por los pacientes durante la hospitalización, identificando 79 medicamentos diferentes, donde predominan los antimicrobianos y los medicamentos con acción a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central.
- En el seguimiento se observó que las terapias antibióticas fueron suspendidas al terminar el tiempo de tratamiento y que a algunos pacientes se les suspendió la heparina y la enoxaparina al observar el efecto terapéutico de la warfarina.
- Se identificó además, una paciente con 16 medicamentos.
13. En la tabla No. 1 se determinó la frecuencia de uso de los medicamentos más prescritos a los pacientes vigilados para determinar los posibles PRM con la warfarina, destacando la ranitidina, la furosemida, el acetaminofén, el captoril y la b - metildigoxina por lo tanto más del 50% de los pacientes estaban expuestos a RAM.
 14. La tabla No. 2 contiene el resultado de la aplicación del algoritmo de Naranjo y colaboradores donde se asociaron los PRM con RAM, 4 de ellas fueron probadas, 4 fueron probables y 2 fueron posibles. Las razones para este resultado fueron: interacciones entre medicamentos debido a la polimedición, deterioro de funciones fisiológicas en algunos pacientes asociadas a la edad avanzada, presencia de estados patológicos concomitantes, esquemas de administración del medicamento incorrectos, cambio de marcas comerciales, entre otros.
 15. En la tabla No. 3 se muestran los resultados de las pruebas de laboratorio las cuales son realizadas día por medio o cada 3 días durante la hospitalización, según los resultados se puede detectar la dificultad para obtener niveles adecuados de anticoagulación que

son determinados por un INR entre 2 y 3, algunos pacientes no los alcanzaron (INR = 1.03, 1.31, 1.17, 1.59, 1.48), estos valores pueden indicar que la warfarina no estaba ejerciendo su efecto terapéutico. Otros pacientes sobrepasaron los niveles de anticoagulación (INR = > 2 min, 21.79, 5.17, 8.67, 10.10) estos valores pueden indicar sobreanticoagulación o incremento del riesgo de sangrado. Lo anterior, es posible explicarlo por esquemas incorrectos de administración del medicamento como partir la tableta a la mitad ya que esto no garantiza que el principio activo este distribuido uniformemente en ambos partes de la tableta, por cambio de marca comercial, horario de administración indeterminado, olvidos de dosificación, entre otros.

CONCLUSIONES

1. La vigilancia intensiva a los pacientes anticoagulados oralmente con warfarina demostró las interacciones farmacodinámicas posibles ampliamente documentadas de los anticoagulantes y los riesgos de que su efecto terapéutico sea modificado por un alto número de medicamentos y de estados patológicos concomitantes. Lo anterior fue demostrado en 10 de los pacientes sometidos a vigilancia farmacológica y confirmado en 4 de ellos, por la aplicación del algoritmo diseñado para ello.
2. Es destacable que más de la mitad de los pacientes con problemas relacionados con la medicación, a los que se les realizó seguimiento en este estudio, no recibieron información puntual al egreso en relación con su situación de salud y riesgos de la terapia farmacológica, por lo que con frecuencia reingresaron con el mismo problema, generando costos innecesarios para la institución hospitalaria, porque además de tratar las patologías de base se tuvieron que tratar los PRM.
3. Se observó que los pacientes con terapias prolongadas son más propensos a desarrollar reacciones adversas a medicamentos, por lo que es conveniente enseñarles a identificar los primeros signos y síntomas asociados a las mismas. Aunque no siempre es posible prevenir los eventos adversos, el estar alerta a su aparición puede llevar a una detección temprana que minimizará la morbilidad y mortalidad.
4. En el grupo de pacientes sometidos a seguimiento el 34.3% tienen una edad ³ 60 años lo que hace necesario establecer el programa de monitoreo intensivo para vigilar y controlar la terapia anticoagulante, ya que en este tipo de pacientes se presentan con mayor frecuencia interacciones y RAM causadas por una mayor incidencia y prevalencia de enfermedades por el deterioro de algunas funciones fisiológicas.
5. La politerapia farmacológica encontrada en todos los pacientes y en la mayoría de ellos con medicamentos que interactúan entre sí, disminuyendo o aumentando, inhibiendo o potenciando la eficacia o los riesgos terapéuticos, justifica la instauración del programa de farmacovigilancia.
6. La aplicación del algoritmo de Naranjo en su totalidad no fue posible en muchos de los casos, por razones relacionadas con el estado clínico del paciente o por sobreanticoagulación evidente. Sin embargo los datos obtenidos fueron suficientes para determinar que el 40% RAM fueron probadas, el 40% RAM fueron probables y el 20% RAM fueron posibles.
7. Con base en la evidencia científica revisada para la realización de este estudio, se confirma que la vigilancia farmacológica de la warfarina puede llevarse a cabo aplicando el modelo farmacodinámico, para el cual se emplean como indicadores de eficacia y riesgo el tiempo de protrombina y el INR, de ahí la importancia de la evolución de estos

indicadores en los pacientes anticoagulados, para lo que es indispensable un procedimiento por el cual se informe y registre de manera eficiente los resultados en cada historia clínica.

RECOMENDACIONES

- Como la warfarina es uno de los fármacos que más interactúa farmacodinámicamente con otros medicamentos, se recomienda leer exhaustivamente la lista de las interacciones antes de instaurar una terapia con este agente. Además se resalta la importancia de la warfarina como medicamento que exige mucho cuidado en su dosificación y administración y en el manejo indiscriminado de diferentes marcas comerciales que generan diferentes concentraciones en niveles de sangre de los pacientes.
- La dosis de warfarina debe ajustarse individualmente a cada uno de los pacientes de un servicio médico, de acuerdo con las determinaciones del INR, y según el medicamento administrado.
- Se requieren dosis más bajas de warfarina en pacientes ancianos, ya que estos poseen deterioro en algunas condiciones fisiológicas, evitando la potenciación del efecto anticoagulante.
- Se debe tener en cuenta que la intoxicación con warfarina requiere: suspensión temporal del medicamento si se produce una prolongación excesiva del tiempo de protrombina o hemorragia leve, administración de vitamina K por vía subcutánea o intravenosa; en los casos severos, debe realizarse transfusión de plasma reciente o sangre completa, además de la administración de vitamina K.
- Es necesario educar al paciente sobre el deber de informar a los médicos y odontólogos, el consumo de anticoagulante oral. También sobre no tomar e interrumpir cualquier otra medicación sin el consentimiento médico, evitar los procedimientos que puedan dar lugar a heridas, incisiones o traumatismos, tener cuidado al cepillarse los dientes o al afeitarse, no consumir alcohol, no tomar vitaminas ni suplementos nutricionales sin previa consulta con el médico, consultar con el médico si se presenta: intolerancia para comer durante varios días, trastornos gástricos continuados, diarrea, fiebre y melenas; tener precaución después de la suspensión del tratamiento hasta cuando el organismo restablezca su capacidad de coagulación, entre otros.
- En la entrevista con el paciente se encuentra un espacio óptimo para la sensibilización en cuanto a la responsabilidad con el cumplimiento de la terapia, información sobre situaciones de alerta para consulta al médico y educación precisa sobre la necesidad de tratamiento. Así, también la educación al paciente y a los familiares debe incluir información sobre interacciones, efectos adversos, signos y síntomas que pueden manifestarse en el paciente anticoagulado e indicarle que un tratamiento de estos lo realiza exclusivamente el médico.
- El seguimiento de la terapia anticoagulante requiere de un programa de vigilancia farmacológica estructurado, que cuente con la participación activa del médico, personal de enfermería, químico farmacéutico y con el apoyo permanente del laboratorio clínico.
- Se requiere que en entidades hospitalarias donde no existan grupos o comités consolidados para implementar la farmacovigilancia, el Servicio Farmacéutico sea un impulsor de los mismos, estableciendo un sistema de alerta permanente para la detección de PRM, basado en el trabajo diario de los farmacéuticos y sus colaboradores.

AGRADECIMIENTOS

Médico Internista: Doctor Antonio José Restrepo Peláez, Personal de Enfermería: Servicio Medicina Interna, Coordinadora del Servicio Farmacéutico: Elda Lucía Villegas Villegas,

Integrantes del Comité Técnico de Salud de la IPS, Profesora Universidad de Antioquia: Doctora Piedad Restrepo de Rojas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caranasos, GJ y cols. Drug – associated deaths of medical inpatients. Archives of Internal Medicine 1976; 136: 872 – 5.
2. Strand, LM, Morley, PC, Cipolle RJ et al. Drug related problems: Their structure and function. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093 – 1097.
3. Cipolle, RJ, Strand LM, Morley PC. El ejercicio de la atención farmacéutica. Editorial McGraw – Hill Interamericana, 2000; 73 – 74, 75.
4. Porter, J, Jick, H. Drug – related deaths among medical inpatients. *Journal of the American Medical Association* 1977; 237: 879 – 81.
5. Laporte, JR y Tognoni, G. Principios de epidemiología del medicamento. 2^a edición. Madrid – España. Glaxo Laboratorios. 1993; 96.
6. Bonal, J y Domínguez – Gil, A. Farmacia Hospitalaria. 2^a edición. Madrid. Editorial Médica Internacional S. A. 1992; 601 – 644.
7. Jiménez, NV. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 4^a edición. Valencia – España. Editorial Convaser, CEE. 1999; 1 – 25.
8. Marty, CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J.* 1979, 2: 1194 – 7.
9. Isaza, C, Isaza, G, Fuentes, J y Marulanda, T. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 3^a edición. Colombia. Postergrph. 1996; 443 – 445.
10. Katzung, B. Farmacología básica y clínica. 6^a edición. Editorial Manual Moderno. México, 1995; 620 – 624.
11. Vanscoy, GJ, Krause, JR. Warfarin and the international normalized ratio: reducing interlaboratory effect. *DICP Ann Pharmacother.* 1991; 25: 1190 – 1192.
12. González, MA, Lopera, WD, Arango, A. Fundamentos de Medicina. 9^a edición. Medellín, Colombia. Corporaciones Biológicas para Investigaciones, CIB. 2000; 302 – 307.
13. Mejía, HA, Correa, OJ, Guzmán, DE. Manual Farmacoterapéutico. Medellín. Direccional Seccional de Salud de Antioquia. 1996; 319 – 321.
14. Naranjo, CA, Du Souich P, Bustos, UE. Métodos en Farmacología Clínica. OPS/OMS, 1992.
15. MICROMEDEXÒ Health Care 2000.
16. Hansten, PD y Horn, JR. Drug Interaction & Updates. Lea & Febigery Applied Therapeutics, Inc. Estados Unidos. 1990; 115 – 161, 484 – 485, 553 – 558.
17. Molinoff, P. and Ruddon, R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a edición. New York. McGraw Hill. 1996.

Recibido : 30- 05- 01

Aceptado: 10- 10- 01