

Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin*

Frequency of bleeding in patients with cardiovascular disease on anticoagulant therapy with generic warfarin vs. Coumadin

CARLOS ESTEBAN BUILES, ANDREA ARANGO, WILTON MAURICIO CANO • MEDELLÍN

Resumen

Objetivos: comparar la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes mayores de dieciocho años con enfermedades cardiovasculares que se encuentren anticoagulados con warfarina genérica y en aquellos anticoagulados con Coumadin.

Metodología: se realizó un estudio de cohortes de tipo retrospectivo, se tomó una muestra total de 444 pacientes, 222 en terapia con warfarina genérica y 222 en terapia con Coumadin.

Resultados: en la muestra de 444 se conoció el género en 406 pacientes, 187 (46.1%) fueron mujeres y 219 (53.9%) hombres. Los diagnósticos más frecuentes por los cuales los pacientes se encontraban anticoagulados fueron reemplazo valvular 265 pacientes y fibrilación auricular 123 pacientes. De todos los pacientes presentaron alguna complicación 194. Al momento de la complicación se encontraban en tratamiento con warfarina genérica 152 pacientes (78.4%) y 42 pacientes se encontraban en tratamiento con Coumadin (21.6%). De los 194 pacientes que presentaron complicaciones, 114 (58.76%) presentaron algún episodio de sangrado. De ellos, presentaron sangrado mayor siete pacientes y sangrado menor 107 pacientes. Después de la complicación cambiaron de medicamento 47 pacientes, de los cuales lo hicieron de warfarina genérica a Coumadin 39 pacientes, de los cuales mejoraron 94.9% y de Coumadin a warfarina genérica ocho pacientes, con mejoría sólo en 12.5%.

Conclusiones: la frecuencia de episodios de sangrado menor es significativamente mayor entre los pacientes anticoagulados con warfarina genérica que en los anticoagulados con Coumadin. Además en los pacientes que presentaron alguna complicación, se observó una mejoría significativa con el cambio de warfarina genérica a Coumadin (*Acta Med Colomb 2010; 35: 175-178*).

Palabras clave: anticoagulación, warfarina genérica, Coumadin, sangrado.

Abstract

Objectives: to compare the frequency of bleeding complications in patients older than 18 years with cardiovascular diseases on anticoagulant therapy with generic warfarin with that of patients receiving Coumadin, and thus to obtain information allowing optimization of treatment for these patients.

Methodology: a retrospective cohort study that examined a sample of 444 patients; 222 of them were in therapy with generic warfarin, and the remaining 222 with Coumadin.

Results: it was possible to establish the age of 284 patients of the 444 included in the sample. It ranged from 19 to 99 years, with a mode of 70 years. The sex of 406 patients was known: 187 (46.1%) were women and 219 (53.9%) men. The most common diagnoses leading to anticoagulant therapy were a mechanical valve replacement in 265 patients and atrial fibrillation in 123 patients. Of all the patients included in the study, 194 had some complication. At the moment of the complication, 152 (78.4%) patients were being treated with generic warfarin and 42 (21.6%) with Coumadin

*Trabajo ganador del premio al "Mejor trabajo de Residentes" otorgado por el XXI Congreso Colombiano de Medicina Interna. Cali, 14 al 17 de octubre de 2010.
Dr. Carlos Esteban Builes Montaña: Médico y Cirujano, Universidad CES. Residente de Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Andrea Arango Salgado: Médico y Cirujano, Universidad CES. Residente de Dermatología, Universidad CES; Dr. Wilton Mauricio Cano Díaz: Médico y Cirujano, Universidad CES. Medellín, Antioquia.
Correspondencia al Dr. Carlos Esteban Builes.
E-mail: carlosestebanbuiles@une.net.co
Recibido: 13/VIII/10 Aceptado: 17/X/10

Of the 194 patients who had complications, 114 (58.76%) had some kind of bleeding episode. 7 patients had major bleeding, and 107 had a minor episode. Besides the bleeding there were other complications such as nausea, headaches, vomiting, diarrhea, and anaphylaxis. After the complication, 47 patients were switched from generic warfarin to Coumadin. An improvement was seen in 94.9%. 8 patients were switched from Coumadin to generic warfarin, and improvement was seen in only 12.5%.

Conclusions: the frequency of minor bleeding episodes is significantly higher in patients treated with generic warfarin than in those treated with Coumadin. In patients who presented with complications and were switched from generic warfarin to Coumadin, a major improvement was observed. This finding was not observed in patients switched from Coumadin to generic warfarin (*Acta Med Colomb* 2010; 35: 175-178).

Key words: anticoagulant therapy, warfarin, Coumadin, bleeding.

Introducción

Se observa en la práctica clínica que los pacientes manejados con warfarina genérica presentan una mayor incidencia de complicaciones clínicas y dificultades en el manejo de los valores INR (International Normalized Ratio) estandarizados para cada enfermedad, a diferencia de aquellos pacientes que han sido anticoagulados con Coumadin. Aunque están claras estas discrepancias, en la bibliografía revisada no se cuenta con los datos suficientes para asegurar que los pacientes manejados con warfarina genérica, no presentan mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas que los manejados con Coumadin; lo cual será el motivo de estudio en esta investigación.

Existen un sinnúmero de enfermedades cardiovasculares que requieren para su manejo el uso crónico de agentes anticoagulantes, por lo cual su uso es cada vez más común en la práctica clínica. Entre todos estos fármacos anticoagulantes el más usado a nivel mundial es la warfarina y su presentación comercial (Coumadin). Estos agentes poseen un estrecho margen terapéutico, lo cual incrementa el riesgo de complicaciones y dificultades en el manejo de los pacientes que los requieren, poniendo incluso en riesgo la propia vida del paciente. La incidencia anual de hemorragia mayor (hemorragia intracraneana, hemorragia que cause la muerte o que requiera hospitalización y transfusión), ha variado entre 1.2 y 7 episodios por cada 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes y de 0.5 a 4.2 en diferentes ensayos clínicos; y la incidencia de hemorragia menor varía entre 2 y 24 casos por cada 100 pacientes (1). En otros estudios la incidencia de sangrado es de 0% a 63%, dependiendo de los tipos de estudios, las clasificaciones utilizadas para cada uno de ellos y las poblaciones estudiadas (2).

Debido a la alta incidencia de sangrado y al creciente número de pacientes con enfermedades cardiovasculares que requieren terapia anticoagulante, creemos oportuno evaluar si dichas complicaciones tienen diferente frecuencia en pacientes anticoagulados con warfarina genérica y en aquellos anticoagulados con Coumadin.

Material y métodos

La warfarina es un antagonista de la vitamina K e inhibe los factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S, los cuales normalmente son sintetizados en el hígado de manera

inactiva y necesitan la carboxilación de su porción amino-terminal para ser biológicamente activos. Esta reacción requiere dióxido de carbono, oxígeno y vitamina K reducida.

La warfarina actúa inhibiendo el complejo enzimático que regenera la vitamina K reducida, esto hace que la producción de cada factor disminuya hasta 50% y los que son secretados tengan una actividad biológica disminuida hasta en 40% de lo normal.

La warfarina no tiene una actividad anticoagulante *per se*, porque no inhibe a los factores completamente carboxilados de la circulación, sino que los efectos anticoagulantes sólo aparecerán cuando se alcance un descenso suficiente de los niveles de dichos factores que dependerán de su tasa individual de degradación, por esto la anticoagulación depende de la depuración de dichos factores, que a su vez depende de la vida media en sangre de cada uno de éstos (3-5).

El sangrado es la complicación más frecuente de los pacientes que reciben terapia con warfarina y es diez veces mayor en estos pacientes que en aquellos que no reciben terapia anticoagulante (6). Sus principales determinantes son: intensidad del efecto anticoagulante, las características del paciente, el uso concomitante de drogas que interfieran con la hemostasia y la duración de la terapia, siendo el primero el más importante, los factores de riesgo para sangrado se muestran en la Tabla 1.

La intensidad del efecto anticoagulante, es probablemente el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hemorragia intracerebral, independientemente del motivo de la terapia, y con un dramático incremento del riesgo con un INR > 4.0.

Complicaciones del efecto anticoagulante, indicadas por un aumento en la variación del INR, han sido asociadas también con el incremento en la frecuencia de hemorragia independiente del INR promedio.

Esta complicación es especialmente frecuente en pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas o tromboembolismo venoso.

Antecedentes personales de sangrados gastrointestinales previos también han sido identificados como factor de riesgo, pero enfermedad péptica ulcerosa sin sangrados previos, no ha sido asociada con un incremento en el riesgo de sangrado.

El riesgo de sangrado está directamente relacionado con el tiempo de la terapia; algunos estudios han reportado

mayor frecuencia de sangrado en las etapas tempranas del tratamiento, en uno de ellos por ejemplo, la frecuencia de sangrado mayor disminuyó de 3% por mes durante el primer mes a 0.8% mensual en el resto del primer año y al 0.3% después de este tiempo (7).

El uso concomitante de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) también es un factor de riesgo asociado.

Entre los sitios que más comúnmente encontramos presencia de sangrado están: tracto gastrointestinal 63%, tracto genitourinario 28%, sistema músculo-esquelético 15%, nasofaringe 13% y pulmones 8% (2).

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte de tipo retrospectivo, donde la cohorte expuesta fue los pacientes que se encontraban en terapia con warfarina genérica, y la cohorte no expuesta aquellos pacientes en tratamiento con Coumadin.

Criterios de inclusión

1. Anticoagulación por enfermedad cardiovascular.
2. Mayores de 18 años.
3. Tiempo de terapia mayor de un año.

Criterios de exclusión

1. Estado de salud crítico que no sea causado por el sangrado.
2. Tener algún trastorno concomitante que favorezca el sangrado.
3. Recibir algún medicamento que aumente el riesgo del sangrado diferente a warfarina o Coumadin.

Población y muestra

La muestra se calculó con el programa estadístico Epi Info introduciendo una confianza del 95% con un error α del 5% y un poder del 80% y un error β del 20% en una relación 1:1 de los expuestos con los no expuestos. El cálculo estadístico se realizó tomando como el riesgo global de sangrado para warfarina del 20% evidenciado en la literatura médica, y del 10% para el Coumadin.

Estos cálculos nos arrojaron una muestra total de 440 pacientes, 220 en terapia con warfarina genérica y 220 en terapia con Coumadin.

Resultados

En la muestra de 444 pacientes se obtuvo la edad de 284 de ellos, entre los cuales la edad mínima fue de 19 años y la máxima de 99 años. Distribución de la edad se muestra en la Figura 1.

De los 406 pacientes en los que se conoció el género 187 (46.1%) fueron mujeres y 219 (53.9%) hombres.

La distribución de los diagnósticos encontrados se muestra en la Tabla 2.

De todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron alguna complicación 194. Al momento de la complicación se encontraban en tratamiento con warfarina genérica 152

Tabla 1. Factores de riesgo para sangrado.

| |
|--|
| Intensidad de la terapia |
| Edad mayor de 75 años |
| Hipertensión |
| Uso concomitante de aspirina o AINES |
| Inestabilidad del control terapéutico |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pobre colaboración del paciente • Ingesta de nuevas drogas • Cambios en la ingesta de vitamina K |
| Duración del tratamiento |
| <ul style="list-style-type: none"> • Periodo inicial del tratamiento • Tratamiento prolongado |
| Presencia de comorbilidades serias |
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal • Anemia • Malignidad avanzada • Enfermedad diarreica aguda • Insuficiencia cardiaca congestiva • Infarto agudo de miocardio • Accidente cerebrovascular • Fibrilación auricular • Enfermedad hepática |
| Tomado de: Cruickshank J, Ragg M, Eddy D. Warfarin toxicity in the emergency department recommendations for management. <i>Emergency Medicine</i> . 2001; 13: 91-7. |

Tabla 2. Diagnósticos por los cuales se administraba el tratamiento anticoagulante.

| Diagnóstico | Número de pacientes |
|---|---------------------|
| Prevención primaria de isquemia miocárdica | 47 |
| Tratamiento después del IAM con aumento de los factores de riesgo | 31 |
| Estenosis de la válvula mitral | 7 |
| Prolapso de la válvula mitral | 11 |
| Ateromas aórticos móviles o placas aórticas que midan más de 4 mm | 18 |
| Fibrilación auricular | 123 |
| Reemplazo valvular | 265 |

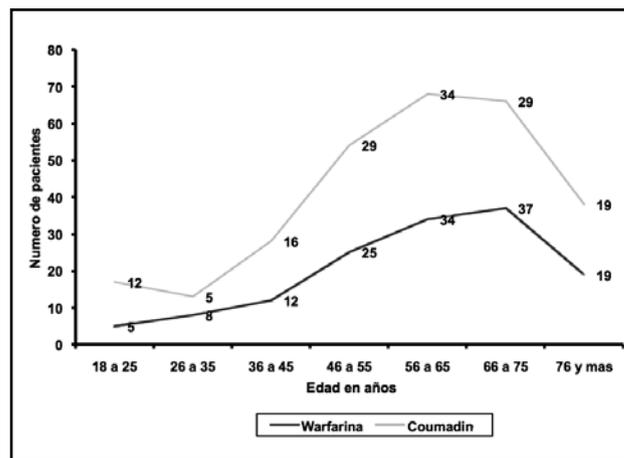


Figura 1. Distribución de la edad en los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina y en aquellos que recibieron Coumadin.

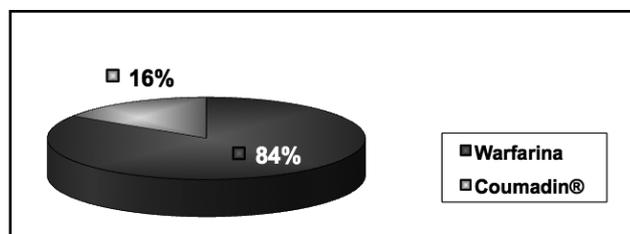


Figura 2. Porcentaje de pacientes que presentaron sangrado menor con cada uno de los medicamentos anticoagulantes.

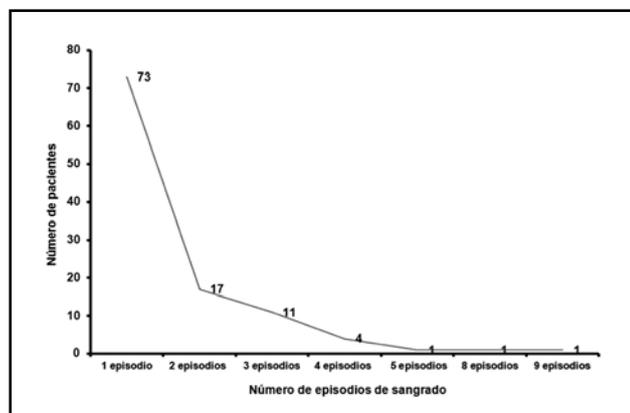


Figura 3. Número de episodios de sangrado menor que presentaron los pacientes en tratamiento anticoagulante.

Tabla 3. Relación INR - medicamento al momento de la complicación.

| Tratamiento | INR Bajo | INR Normal | INR Alto |
|-------------|-----------|-------------|-------------|
| Warfarina | 24 (16%) | 62 (41.3%) | 64 (42.6%) |
| Coumadin | 3 (7.31%) | 17 (41.46%) | 21 (51.21%) |

pacientes (78.4%) y 42 pacientes se encontraban en tratamiento con Coumadin (21.6%).

De los 194 pacientes que mostraron complicaciones, 114 pacientes (58.76%) presentaron algún episodio de sangrado. De ellos, presentaron sangrado mayor siete pacientes y sangrado menor 107 pacientes, la distribución de estos últimos tanto en número de episodios como con cada uno de los medicamentos se muestra en las Figuras 2 y 3.

Todos los pacientes con sangrado mayor presentaron un solo episodio, 4 (57.1%) de ellos se encontraban en tratamiento con warfarina y 3 (42.9%) pacientes se encontraban en tratamiento con Coumadin.

En la mayoría de pacientes que se presentó alguna complicación el INR se encontraba dentro del rango establecido como deseado para la enfermedad de base (Tabla 3).

Conclusiones

Concluimos que la mayor parte de los pacientes que recibe tratamiento anticoagulante debido a alguna enfermedad cardiovascular son hombres, que se encuentran en su mayoría entre los 46 y 74 años de edad. Los diagnósticos incluidos en el estudio que se encontraron con mayor frecuencia fueron el reemplazo valvular y la fibrilación auricular, como causa del tratamiento anticoagulante.

El 44% de los pacientes incluidos en el estudio presentó alguna complicación como consecuencia de la anticoagulación y de ellos una tercera parte se encontraban en tratamiento con warfarina genérica.

La complicación más frecuente fue el sangrado menor, el cual se presentó en una cuarta parte de todos los pacientes, de ellos el 84% recibía warfarina genérica como tratamiento. Sólo el 1.5% de los pacientes presentó sangrado mayor y no encontramos una diferencia significativa entre ambos medicamentos al momento de presentarse esta complicación. Las frecuencias de sangrado menor y mayor se correlacionan con los datos encontrados en la literatura.

Se presentaron otras complicaciones como cefalea, diarrea, náuseas y vómito, todas ellas con mayor frecuencia en los pacientes en tratamiento con warfarina genérica. Se presentó sólo un caso de anafilaxia y este fue también en un paciente anticoagulado con warfarina genérica.

Por lo anterior es evidente que el uso de warfarina genérica se asocia en mayor medida a la presentación de algún episodio de sangrado menor u otras complicaciones durante la terapia anticoagulante.

Una cuarta parte de los pacientes que presentaron alguna complicación cambiaron de medicamento después de esta y se observó una mejoría significativa con el cambio de warfarina genérica a Coumadin, hallazgo no observado en quienes cambiaron de Coumadin a warfarina genérica.

Referencias

- Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. *N Eng J Med*; 349: 675-83
- McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. The risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 311-6.
- Majerus PW, Tollefse DW. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. En: Hardam JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10a ed. USA. The McGraw-Hill Companies Inc 2001.p.1519-36.
- Hirsh J, Dalen JD, Andersen DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral Anticoagulants Mechanism of Action, Clinical, Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *CHEST* 2001; 119: 8-21.
- Acedo Martínez Antonio. Aspectos Técnicos de la Anticoagulación Oral. [Fecha de acceso 2 de abril de 2004]. Disponible en <http://neurología.rediris.es/congreso-1/conferencia/h-general-4.html>
- Sjänder A, Enström G, Bernturp E, Svensson P. Risk of hemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med* 2003; 254: 435-8.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.