

## ❖ CASO CLÍNICO

## Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.

### Warfarin overanticoagulation caused by several medication errors.

Calderon-Ospina CA<sup>1</sup>, Dominguez-Dominguez CA<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Profesor Principal y Jefe de la Unidad de Farmacología de la Universidad del Rosario. Center For Research in Genetics and Genomics (CIGGUR). GENIUROS Research Group. School of Medicine and Health Sciences. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor Auxiliar. School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

**Conflicto de Intereses/Competing Interest:** Ninguno que declarar

478

### RESUMEN

La warfarina y el acenocumarol son anticoagulantes muy frecuentemente empleados en la práctica clínica por su conveniencia y bajo costo. Sin embargo, su efectividad y seguridad están determinadas por la monitorización clínica y del parámetro International Normalized Ratio (INR), el control de la ingesta de vitamina K, las interacciones medicamentosas y el perfil farmacogenético entre otros factores, que podrían condicionar la ocurrencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

Se presenta el caso de una paciente con hemorragia en el muslo secundaria a warfarina, en quien la falta de adherencia al esquema posológico prescrito, la falta de seguimiento y una posible interacción con el omeprazol, fueron identificados por el servicio de Farmacia Clínica del hospital como factores determinantes de la reacción adversa a medicamento. La intervención farmacéutica consistió en sugerir la

Fecha de recepción 22/09/2018 Fecha de aceptación 29/11/2018

**Correspondencia:** Carlos Alberto Calderon-Ospina

**Correo electrónico:** carlos.calderon@urosario.edu.co



**Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.**

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

## ❖ CASO CLÍNICO

sustitución de warfarina por apixabán, medicamento de una costo-efectividad similar, que no requiere monitorización del INR o de los tiempos de coagulación y carece de interacciones medicamentosas en la paciente.

**Palabras claves:** *Seguimiento farmacoterapéutico; atención farmacéutica; farmacovigilancia; warfarina; omeprazol, cumplimiento y adherencia al Tratamiento.*

**ABSTRACT**

Warfarin is the most widely used anticoagulant in the world due to its convenience and low cost. However, its effectiveness and safety are determined by monitoring INR, control of vitamin K intake, drug interactions and the pharmacogenetic profile among other factors, which could condition the occurrence of thrombotic or hemorrhagic complications. We present the case of a patient with a haemorrhage in the thigh (that is) secondary to warfarin, in whom the lack of adherence to the prescribed dosage regimen, the lack of follow-up and a possible interaction with omeprazole were identified by the hospital's Clinical Pharmacy service as determinant factors for the adverse drug reaction. The pharmaceutical intervention consisted of suggesting the substitution of warfarin for apixaban, a similar cost-effective drug that does not require paraclinical monitoring and lacks drug interactions in patients.

**Key words:** *Pharmacotherapeutic follow-up; pharmaceutical care; pharmacovigilance; warfarin; omeprazole; treatment adherence and compliance.*

**INTRODUCCION**

Se considera que el tromboembolismo pulmonar es la tercera causa de enfermedad y muerte cardiovascular, luego de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. La tasa calculada de diagnósticos totales en España es de 154/100.000. La

### Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

#### ❖ CASO CLÍNICO

media de edad en la trombosis venosa profunda fue de 64 años, y la mortalidad por embolia pulmonar fue del 11,6%<sup>1</sup>.

La fisiopatología de la trombosis venosa profunda (TVP) es explicada por la triada de Virchow: daño endotelial, hipercoagulabilidad y estasis venosa, y se manifiesta clínicamente por edema unilateral en las pantorrillas.

El tratamiento de primera línea para la TVP es la anticoagulación. El papel del farmacéutico en la atención a los pacientes, principalmente ancianos, es fundamental para identificar posibles Problemas Relacionados con el uso de los Medicamentos (PRM) como son dosis inadecuadas o interacciones medicamentosas y para intervenir indicando recomendaciones acerca de la pauta o posología a los pacientes.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

Durante la ronda de farmacia clínica, se presenta el caso de una mujer de 82 años con demencia tipo Alzheimer, que fue hospitalizada por inflamación, coloración violácea, dolor y sangrado en la pierna derecha. Hace 20 días presentó TVP en la pierna derecha, para lo cual le formularon warfarina 5 mg/día de lunes a viernes, y 2,5 mg/día los días sábado y domingo. A pesar de esta recomendación, la paciente consumió la misma dosis de warfarina (5 mg) todos los días, y no se realizó pruebas de anticoagulación (INR). Adicionalmente, la paciente se encontraba tomando hidroclorotiazida, losartán y amlodipino para la hipertensión arterial y omeprazol para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Al ingreso presentó presión arterial de 110/70 mm Hg, frecuencia cardiaca de 98 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y 37°C de temperatura. Las pruebas de coagulación realizadas al ingreso mostraron un INR de 9,69, un TP de 104,10 segundos (media poblacional 14,2 segundos) y una ecografía que confirmó la presencia de un hematoma en la pantorrilla

**Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.**

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

## ❖ CASO CLÍNICO

izquierda. Estos hallazgos condujeron al diagnóstico de sobre-anticoagulación por warfarina. La paciente fue tratada con vitamina K 10 mg IV y drenaje quirúrgico por ortopedia.

**INTERVENCIÓN**

Durante la revista de farmacia clínica se identificó que la sobre-anticoagulación pudo haberse presentado por la conjugación de tres PRM, específicamente relacionados con el uso de la warfarina: un problema de adherencia al esquema posológico, una monitorización inadecuada de la terapia anticoagulante, y una interacción medicamentosa con omeprazol (Tabla 1).

Sexo: Mujer	Edad: 82 años				
Problema de salud	Principio activo	Preocupa	Dosis por presentación	Pauta médica	Dosis diaria total
Trombosis venosa profunda	Warfarina*	S	5 mg	1-0-0	5 mg
Hipertensión Arterial	Losartán	N	50 mg	1-0-1	100 mg
	Hidroclorotiazida	N	25 mg	1-0-0	25 mg
	Amlodipino	N	5 mg	0-0-1	5 mg
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Omeprazol	S	20 mg	1-0-0	20 mg
* La dosis pautada era de 5 mg/día entre semana y 2.5 mg/día los fines de semana N: No S: Sí					

**Tabla 1:** Estado inicial de la paciente al momento de la evaluación por el servicio de farmacia clínica

La Tabla 2 corresponde a la intervención por el servicio de farmacia clínica de la institución.

## Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

## ❖ CASO CLÍNICO

Sexo: Mujer	Edad: 82 años				
Problema de salud	Principio activo	Preocupa	Dosis por presentación	Pauta médica	Dosis diaria total
Trombosis venosa profunda	Apixabán	N	2,5 mg	1-0-1	5 mg
Hipertensión Arterial	Losartán	N	50 mg	1-0-1	100 mg
	Hidroclorotiazida	N	25 mg	1-0-0	25 mg
	Amlodipino	N	5 mg	0-0-1	5 mg
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Omeprazol	N	20 mg	1-0-0	20 mg

N: No S: Sí

**Tabla 2:** Estado de situación tras la intervención del servicio de farmacia clínica**DISCUSIÓN DEL CASO**

El manejo de la TVP es la anticoagulación para disminuir el riesgo de tromboembolia pulmonar. La warfarina es un medicamento anticoagulante antagonista de la vitamina K y tiene una frecuencia de sangrado grave asociado a su uso del 10-16%.

La monitorización periódica de la warfarina se debería realizar en clínicas de anticoagulación, debido a su estrecho margen terapéutico y el alto riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas (fallo terapéutico). La inhibición de los factores de la coagulación X y IX se obtiene al final del quinto día del inicio de la warfarina, siendo éste el momento propicio para la realización de exámenes paraclínicos que permitan ajustar la dosis de mantenimiento de este medicamento. Una vez obtenidos rangos estables del INR, se recomienda controlar este valor cada mes<sup>2</sup>.

En pacientes que van a recibir warfarina es importante garantizar una ingesta adecuada de vitamina K que podría cambiar los niveles de anticoagulación por este

**Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.**

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

## ❖ CASO CLÍNICO

medicamento, y se recomienda realizar genotipificación de CYP2C9 y VKORC1 que son farmacogenes determinantes en la acción del medicamento<sup>2</sup>.

Los cumarínicos como la warfarina y el acenocumarol se caracterizan por tener múltiples interacciones medicamentosas<sup>3</sup>. El uso de omeprazol en pacientes con warfarina produce un aumento de la vida media de R-warfarina, sin cambios en la farmacocinética de la S-warfarina, lo que genera un aumento del INR, con escasa relevancia clínica<sup>4</sup>, aunque en un estudio de cohortes con 2755 pacientes se encontró un riesgo de sobre-anticoagulación<sup>5</sup>. Teniendo en cuenta que el apixabán carece de interacciones con el omeprazol, se administra por vía oral, tiene un mejor perfil de seguridad (menos riesgo de hemorragias) y de costo-efectividad frente a la warfarina y el acenocumarol<sup>6</sup>, el servicio farmacéutico sugirió el cambio de warfarina por apixabán.

Una de las ventajas del apixabán es que no requiere monitorización de parámetros clínicos, aunque la adherencia al tratamiento se puede ver afectada en pacientes que no asisten a controles periódicos<sup>7</sup>. El rol del farmacéutico es vital en este aspecto para lograr las metas terapéuticas en pacientes con patologías crónicas.

En el servicio de Farmacia se le explicó al hijo de la paciente la importancia de la adherencia al tratamiento, además se le expresó la importancia de brindar al paciente con demencia tipo Alzheimer un ambiente tranquilo, ya que el paciente puede resistirse a tomar los medicamentos y presentar cambios periódicos en su comportamiento. Así mismo, teniendo en cuenta que la administración de los medicamentos iba a estar a cargo del hijo de la paciente, se dieron recomendaciones de unirse a un grupo de apoyo para obtener consejos e ideas sobre el cuidado de los pacientes con esta enfermedad.

**Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación.**

Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA.

## ❖ CASO CLÍNICO

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Heit, J. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8):464-74.
2. Lenzini P, Wadelius M, Kimmel S, Anderson JL, Jorgensen AL, Pirmohamed M. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(5): 572-8.
3. García Tenés B, García Cebrián F. A propósito de acenocumarol y sus interacciones. *Pharm Care Esp.* 2011; 13(2): 91-93.
4. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(3): 276- 81.
5. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden A, Hofman A, Buhre P, De Smet P, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocumarol maintenance treatment. *Br J Haematol.* 2011;153(3):379-385.
6. Santana A, Perestelo L, Linertová R, Sanromá E, García M, Nazco G. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa. [https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/bf67c4b2-64e4-11e8-ab56-075cd9d83884/Informe\\_ACOD\\_SESCS%202018.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/bf67c4b2-64e4-11e8-ab56-075cd9d83884/Informe_ACOD_SESCS%202018.pdf)
7. Lanitis T, Leipold R, Hamilton M, Rublee D, Quon P, Browne C, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other oral anticoagulants for the initial treatment of venous thromboembolism and prevention of recurrence. *Clin Ther.* 2016; 38(3): 478-93.e16.