

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**FARMACOVIGILANCIA DE WARFARINA EN PACIENTES QUE
INICIAN EL TRATAMIENTO DE ANTICOAGULANTES EN LA
UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DE GUATEMALA**

-UNICAR-

**ANDREA MARÍA SOLÓRZANO ARRIOLA
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Guatemala, abril 2016

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**FARMACOVIGILANCIA DE WARFARINA EN PACIENTES QUE
INICIAN EL TRATAMIENTO DE ANTICOAGULANTES EN LA
UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DE GUATEMALA**

-UNICAR-

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

ANDREA MARÍA SOLÓRZANO ARRIOLA

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Guatemala, abril 2016

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A.	Secretaria
M. Sc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

DEDICATORIA

Acto que dedico:

A mi padre Celestial: Por ser mi fortaleza, mi amigo fiel, mi libertador y quien guía mis pasos y por darme el privilegio de llegar a culminar con éxito una meta más. A Él se ala gloria y la Honra!

A mis padres: José Roberto Solórzano García y Lorena Elizabeth Arriola Estrada de Solórzano, por ser mi inspiración, mi apoyo incondicional y sobre todo un ejemplo de lucha constante, sin ustedes este acto que hoy están presenciando no hubiera sido posible.

A mis hermanos: A José Roberto, Lorena María y José Javier, mis queridos hermanos gracias por el amor y el apoyo que siempre me han profesado. Hoy es un día de éxito para los cuatro.

A mis abuelitos: Mamita Olgui, Papito Teto, Beto y Chave. Ustedes han sido mis segundos papas, los amo a los cuatro. Y en este momento los llevo en mi corazón, que aunque sé que no están todos aquí presentes, me miran y sonríen desde el cielo. Chave este es especialmente dedicado a ti.

A mi familia: Mis tíos y primos, gracias por el apoyo incondicional, por el amor y porque sé que están tan orgullosos de mi como mis propios padres y hermanos.

A mi novio: Gracias por tu amor, gracias por tu apoyo, gracias por estar aquí conmigo, gracias por ser parte de mi vida. Te amo.

A mis amigos: A todos ustedes, mis amistades incondicionales, gracias por las vivencias, gracias por el apoyo, gracias por el amor, gracias les doy por ser parte de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia: Por permitirme formar parte de ésta casa de estudios, y ser la institución que me brindó el conocimiento científico y la oportunidad de formarme como profesional.

A la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala- UNICAR- Por su participación y ayuda en la realización de esta investigación.

A mi asesora: M. Sc. María Alejandra Ruiz, gracias por el apoyo, gracias por la orientación, por la motivación. Gracias por ser parte de mi realización profesional.

A mi Co-asesor: Dr. Walter Mazariegos, gracias por abrirme las puertas, gracias por el tiempo y comprensión, gracias por la orientación y asesoría pero sobre todo, gracias por haberme dado la oportunidad de realizar mi investigación.

A mis revisora: M. Sc. Eleonora Gaitán por su valioso aporte en la revisión de este trabajo, por su apoyo y asesoría gracias por tomarse el tiempo en ayudar no solo a mí sino a muchos de mis compañeros.

A mis amigos y compañeros: Noemí, Ana Silvia, Angie, Karlita, Valeria, Mellisa, Wicha, Carmen, Denisse, Andrea, Julieta, Ethel, Lucía, Mariandre, Silvia y sobre todo Lesly por su apoyo, por su amor, por su guía y dirección, por su amistad ejemplar, por los días y las noches a su lado, por la perseverancia con la cual me enseñaron a luchar. Las amo a todas.

ÍNDICE

		Página No.
➤ Resumen	-----	1 - 2
➤ Introducción	-----	3 - 4
➤ Antecedentes	-----	5 - 57
➤ Justificación	-----	58 – 59
➤ Objetivos	-----	60
➤ Materiales y Métodos	-----	61 – 65
➤ Resultados	-----	66 – 81
➤ Discusión de Resultados	-----	82 -96
➤ Conclusiones	-----	97 - 98
➤ Recomendaciones	-----	99
➤ Referencias	-----	100 - 106
➤ Anexos	-----	107 - 122

1. RESUMEN

El presente estudio longitudinal-prospectivo se realizó con el objetivo principal de identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de warfarina en los pacientes que inician tratamiento ambulatorio con anticoagulantes orales en una de las clínicas de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala (UNICAR). El universo de estudio lo constituyeron los pacientes que iniciaron tratamiento ambulatorio con warfarina, durante un período de 1 mes de tratamiento a los cuales se les entrevistó al inicio del tratamiento anticoagulante, se les dio un seguimiento telefónico y finalmente se registró su evolución al finalizar el primer mes del tratamiento, con la finalidad de evaluar las reacciones adversas presentadas. Se dejó constancia de su voluntad a participar en el estudio por medio de un consentimiento informado. Se contó con la participación de 46 pacientes, sin embargo después de estudiar a fondo los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron en el estudio a un total de 39 pacientes.

Se determinó la relación de las reacciones adversas con los valores de INR (Radio Internacional Normalizado). Las reacciones adversas encontradas fueron clasificadas según su gravedad y posteriormente se estableció la causalidad del tratamiento anticoagulante con warfarina y la aparición de reacciones adversas, por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español. De esta manera se estimó la probabilidad de atribuir al tratamiento la reacción adversa observada.

En la totalidad de los pacientes fue posible observar posibles reacciones adversas, siendo las más frecuentes en los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento las afecciones de tipo dermatológicas (17%), infecciosas (11%), afecciones del sistema nervioso central y de los órganos sensoriales (6%), circulatorio (11%) y hemorrágicos (9%). En los pacientes de uso prolongado del tratamiento de warfarina se observaron posibles reacciones adversas de tipo gastrointestinal (19%), de los sentidos (9%), síntomas y observaciones clínicas o de laboratorio anormales (42%).

Finalmente, al ser evaluada cada manifestación se determinó su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, se confirmó que de la totalidad de casos reportados en el grupo de inicio y reinicio del tratamiento anticoagulante el 31% de los casos fueron condicionales, el 34% probables y el 35% posibles. En el grupo de pacientes de uso prolongado del tratamiento anticoagulante se pudo determinar que el 11% de los casos fueron improbables, el 6% probables, el 41% condicionales y el 42% posibles.

Finalmente se clasificó el grado de severidad de las reacciones adversas encontradas en los pacientes, los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento mostraron una mayor frecuencia de reacciones adversas grado II (23%) y grado III (6%). Los pacientes de uso prolongado del tratamiento de anticoagulantes mostraron mayor frecuencia de reacciones adversas grado I (25%). Las reacciones adversas que mayor grado de severidad (II) mostró en los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento fueron las reacciones adversas de tipo hemorrágico y los síntomas y observaciones clínicas o de laboratorio anormales, mientras que los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron reacciones adversas de mayor grado de severidad (I) de tipo gastrointestinal y síntomas y observaciones clínicas o de laboratorio anormales.

2. INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Estos se pueden dividir en anticoagulantes de acción directa y anticoagulantes de acción indirecta. La warfarina pertenece al grupo de anticoagulantes orales (ACO) de acción indirecta, los cuales deben su denominación genérica a la excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral.

Debido a su excelente biodisponibilidad, la warfarina es ampliamente utilizada en diferentes patologías clínicas, sin embargo, presenta un rango terapéutico estrecho y requiere del monitoreo regular del INR para optimizar su efectividad y minimizar el riesgo de hemorragia.

Aunque las tasas de hemorragia grave reportadas en estudios de tratamiento con warfarina oscilan entre el 1% y el 3% por persona, por año, los estudios de observación indican que las tasas pueden ser más elevadas cuando la warfarina se indica fuera del contexto clínico, llegando en algunos estudios al 7% por persona, por año. Los estudios sobre el riesgo de utilización de warfarina vienen desde la década de los 90's. Todos ellos mostrando riesgos en su utilización, por supuesto, la variabilidad de resultados entre los estudios realizados puede deberse a numerosos factores, como por ejemplo la propia definición de hemorragia grave, las indicaciones de la warfarina, los factores de riesgo concomitantes de los participantes, la INR pretendida, el centro sanitario, el protocolo de tratamiento y la duración del seguimiento. Sin embargo, en general se calcula que la frecuencia de hemorragia grave asociada a la utilización de warfarina va de aproximadamente del 10% al 16%. Por último, en el año 2007 se realizó un estudio denominado "Hemorragias Complicadas Con El Uso De Warfarina" el cual, fue llevado a cabo, con el objetivo de reunir y analizar los datos sobre la incidencia de hemorragia grave en pacientes tratados con warfarina en Estados Unidos, apoyando una petición dirigida al Centro de Administración de Drogas y Alimentos en E.E.U.U. (Food and Drug Administration -FDA-), para que se incluyera una advertencia en un recuadro negro (Black Box Warning) en la información profesional sobre los medicamentos que la contienen, en las guías de medicación y otros materiales informativos dirigidos a los pacientes. (Wysowski, D.K., et al. 2007)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM's), han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como toda respuesta al fármaco o medicamento, que es nociva y no deseada y que ocurre a la dosis utilizada en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.

La farmacovigilancia permite la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos (OMS, 2001) y un conocimiento más detallado de los riesgos y beneficios de la terapéutica con warfarina. Es de aquí de donde deriva la importancia de realizar este estudio de farmacovigilancia dirigido a pacientes que inician tratamiento con warfarina, cuyo objetivo principal es identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con warfarina como anticoagulante oral poder de esta manera identificar la frecuencia de las reacciones adversas de los pacientes que se atienden en la clínica.

En el presente estudio se realizó farmacovigilancia de la warfarina en los pacientes de inicio, reinicio y uso prolongado del tratamiento anticoagulante. Se les dio un seguimiento a todos los pacientes que aceptaron estar en el estudio cada semana durante un mes. El objetivo principal fue la identificación de las RAM's más frecuentes, la magnitud de su reacción y toda la información necesaria para analizar su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo. En caso de hallar alguna reacción adversa se llenó una hoja de notificación espontánea y se trasladó al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, en donde el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica – SECOTT- lleva la secretaría de dicho Subcomité siendo el Centro Centinela del Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

3. ANTECEDENTES

2.1 FARMACOVIGILANCIA

Es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar todas las reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes. (Programa Nacional de Farmacovigilancia., 2010).

Por su parte la OMS define la farmacovigilancia como todas aquellas actividades relativas a la detección, evaluación y comprensión de los efectos adversos con la consecuente prevención de los mismos en el futuro. Y es que la evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos se aplica en todas las etapas del ciclo de vida de éstos, desde antes de su aprobación hasta su uso por los pacientes. Su objetivo general es el de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los mismos (OMS., 2001-2004).

2.2 IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

A nivel mundial la implementación de un Programa Nacional de Farmacovigilancia ha ido en auge, principalmente debido a que los estudios clínicos de fase IV se realizan cuando el medicamento ya está en venta y en constante consumo clínico, por lo que es imposible predecir los efectos adversos que se pueden manifestar a nivel nacional. Las diferencias idiosincráticas entre países (y aún entre las regiones de ese mismo país) provocan que las manifestaciones de reacciones adversas sean muy variadas, incluso puede suceder que en un país se manifieste una reacción adversa y en otro país no se manifieste.

Según la OMS algunas diferencias pueden ser: La producción de medicamentos, la distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad), la genética,

la dieta, las tradiciones de la población, la cantidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente, el uso de medicamentos no-ortodoxos (por ejemplo, plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos, entre otras. (OMS., 2001).

A raíz de esto, los datos que proceden del mismo país tienen mucha mayor relevancia que aquellos procedentes de otros países, que aunque si son importantes, debido a las diferencias anteriormente mencionadas, pueden ayudar a tomar mejores decisiones reguladoras para el ámbito nacional.

2.3 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

- Identificar y estimar cuantitativamente las reacciones adversas, fallos terapéuticos e interacciones y enfermedades medicamentosas, especialmente las nuevas y las inesperadas.
- Difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada.
- Proponer las medidas correctivas convenientes y verificar su cumplimiento. (Programa Nacional de Farmacovigilancia., 2010).

2.3.1 Objetivos finales de la Farmacovigilancia

- Uso racional y seguro de los medicamentos.
- Evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados, la educación y la información a los pacientes (OMS., 2001).

2.4 REACCIONES ADVERSAS

La OMS pone de manifiesto la relevancia de hacer seguimiento farmacoterapéutico para cuidar y proteger a la población en general de cualquier tipo de respuesta negativa a los medicamentos, y define a las RAM's como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. (OMS., 2004).

Por otra parte pueden existir eventos adversos y estos se diferencian de una RAM en que no presupone causalidad, es decir, puede ser cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico (o medicamento) pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho medicamento. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad ha determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso (Valsecia, M., 2005).

Así mismo es posible diferenciar una reacción adversa leve que puede ir desde una reacción anafiláctica leve hasta una **RAM grave** que sería cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione alguna discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efecto de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico. Estas últimas son las relevantes a la hora de presentar notificaciones espontáneas, sin embargo, no siempre se logran dilucidar, ya que en muchos casos pueden presentarse en

pacientes con enfermedades graves y es imposible diferenciar si se debió a un efecto adverso al medicamento o al curso de la enfermedad del paciente.

También es importante que pongamos de manifiesto lo que puede ser un **efecto colateral** de un medicamento, lo cual puede ser cualquier efecto no intencionado de un medicamento, que tenga lugar a dosis normales utilizadas en el ser humano, la cual esté relacionada a las propiedades farmacológicas del medicamento.

Por último, se debe mencionar que pueden existir reacciones producto de errores operativos del programa, es decir, aquellas reacciones causadas por la falta de seguimiento y supervisión adecuada de la administración del tratamiento o por abandono del tratamiento por parte del paciente. Este tipo de errores no presentan como tal un efecto adverso como consecuencia directa del medicamento, ya que el medicamento en si no está causando el efecto indeseado, sino su inadecuada utilización o el término del tratamiento por parte del paciente de forma previa.

Todos estos términos son importantes a la hora de realizar un análisis de farmacovigilancia en los medicamentos para poder identificar correctamente si el efecto observado en los pacientes tiene relación directa de forma causal al medicamento o si lo que se observa es un síntoma propio del curso normal de la enfermedad.

A continuación se presenta la clasificación de los resultados negativos con los medicamentos según el Tercer Consenso realizado en Granada en el año 2006.

Tabla No. 3.4.1

Título: Clasificación de los Resultados Negativos con los Medicamentos, Tercer Consenso de Granada, 2006.

NECESIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. 	<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
EFECTIVIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación. 	<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Fuente: Rendon S., 2006.

Nota: Los resultados negativos (RN) de los medicamentos que interesan en farmacovigilancia generalmente son las RAM's de seguridad; ya que dan una pauta de los efectos adversos que se observan clínicamente en el paciente.

2.5 CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Muchas de las RAM's presentadas por los fármacos administrados a los pacientes son impredecibles, esto puede ser por varias razones: Interacciones medicamentosas, mecanismos de acción desconocidos, idiosincrasia específica de cada paciente, desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado, mecanismo de producción de las reacciones adversas, entre otras. Esto ha provocado muchos inconvenientes a la hora de la clasificación de las reacciones adversas por lo que numerosos científicos han puesto especial interés en esta problemática, la clasificación mayormente aceptada es aquella propuesta por Rawlins y Thompson. (Mazariegos, O., 2011).

Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en: RAM tipo A (dosis dependientes) y RAM tipo B (dosis independientes).

2.5.1 RAM tipo A- Dosis Dependientes

Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo, la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroides pueden ser debidos a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar. La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente. (Mazariegos, O., 2011).

2.5.2 RAM tipo B – Dosis Independientes

Son reacciones anómalas que no tienen una relación directa con la dosis administrada. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente.

Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son *impredecibles*, se puede suponer que cierto porcentaje de pacientes son alérgicos a penicilina, pero no se sabe en quién o cuándo se puede producir la reacción alérgica, por lo que son difíciles de evitar. También pueden producirse, al igual que las de

tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. (Mazariegos, O., 2011).

Las RAM de tipo B pueden ser de *causa idiosincrática o inmunoalérgicas*.

- *Idiosincráticas*: Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo alteraciones genéticas.

- *Inmunoalérgicas*: También llamadas de hipersensibilidad. Son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario y son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante.

Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos (grupos) clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

Las reacciones **tipo 1** o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (el medicamento) interacciona con anticuerpos del tipo Ig E, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienos), las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación

capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por shock y / o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico. Por ejemplo pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la inyección de penicilina o de otros antimicrobianos. El edema angioneurótico inducido por medicamentos, puede ocurrir después de administrar la asociación trimetoprim - sulfametoxazol, enalapril o amoxicilina.

Las reacciones **tipo 2** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ej. glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Algunos medicamentos al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antígeno- anticuerpo con fijación del complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada. Por ejemplo: metildopa o clorpromacina pueden producir anemia hemolítica, la cefalotina y las sulfonamidas pueden originar agranulocitosis, la aspirina, la ranitidina o la difenilhidantoína pueden producir púrpura trombocitopénica.

Las reacciones **tipo 3** (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno - anticuerpos se depositan en órganos de tejidos blanco. Cuando ocurre esto, se activa el sistema de complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea. Por ejemplo: Pueden producir estas reacciones las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoína.

Las reacciones alérgicas **tipo 4** (con mediación celular) resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfoquinas.

La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células (Rawlins y Thompson, 1991). Por ejemplo: Pueden producir este tipo de reacción los antihistamínicos, los derivados del PABA y los derivados mercuriales usados en forma tópica.

Tabla No. 3.5.2.1

Título: Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson (1991)

Tipos de efectos adversos	TIPO A	TIPO B
Mecanismo	conocido	desconocido
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar la dosis	Suspender el fármaco

Fuente: Mazariegos, O., 2011 p. 6

2.6 CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POR GRAVEDAD

Así mismo es posible clasificar las reacciones adversas según la intensidad de la manifestación clínica observada, en otras palabras, según su grado de severidad. Así lo podemos dividir en 4 grados: leve, moderada, severa y muy severa:

- **Grado 1: Leves.** No interfiere con las actividades normales. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Grado 2: Moderada.** Interfiere con la realización de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo. Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa. (Valescia, M., 2005)
- **Grado 3: Severa.** Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia. (Valescia, M., 2005)
- **Grado 4: Muy Severa.** Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

2.7 CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN CAUSALIDAD

En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos se han desarrollado varios algoritmos de diversos grados de complejidad; estos algoritmos, están constituidos por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa observada (OPS-OMS., 1992).

Así mismo, estos algoritmos son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de farmacovigilancia o cuando deban intercambiar información con organismos similares.

El algoritmo de Karch y Lasagna contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la re-administración o re-exposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco. También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. (OPS-OMS., 1992).

Este algoritmo ha tenido varias modificaciones, sin embargo, el utilizado por el Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala es el modificado por el sistema español y categoriza las reacciones adversas de la siguiente manera:

Tabla No. 3.7.1

Título: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab, utilizado en Gutamala.

	Valor	RA1
I. Secuencia temporal, categorías:		
1. Compatible	(+2)	
2. Compatible pero no coherente	(+1)	
3. Incompatible	(0)	
4. RA aparecida al retirar el medicamento	(-1)	
	(+2)	
II. Conocimiento previo, categorías:		
1. RA bien conocida	(+2)	
2. RA en referencias ocasionales.	(+1)	
3. RA desconocida	(0)	
4. Información en contra de relación	(-1)	
III. Efecto retirada del medicamento:		
1. RA mejora	(+2)	
2. RA no mejora	(-2)	
3. No se retira y RA no mejora	(+1)	
4. No se retira y RAM mejora	(- 2)	
5. No hay información en TA	(0)	
6. RA mortal o irreversible	(0)	
7. No se retira y RA mejora/tolerancia	(+1)	
8. No se retira y RA mejora por el Tr.	(+1)	
IV. Efecto re-exposición, si existe:		
1. Positiva: aparece la RA	(+3)	
2. Negativa: no aparece la RA	(-1)	
3. No hay o información insuficiente	(0)	
4. RA mortal o irreversible	(0)	
5. RA previa similar	(+1)	
V. Existencias de causas alternativas:		
1. Explicación alternativa + verosímil	(-3)	
2. Explicación alternativa +/-verosímil	(-1)	
3. No hay información para establecerla	(0)	
4. No hay información suficiente para descartarla	(+1)	
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA (p.ej.: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica, etc.)	(+1)	
VII. Exploraciones complementarias (p.ej. niveles séricos del fármaco, pruebas alérgicas, etc.)	(+1)	
TOTAL		
Relación de Causalidad		

Fuente: Naranjo et al. Clin Pharmacol Ther 1981

Tabla No. 3.7.2

Título: Categoría de Reacciones Adversas Según Algoritmo de Karch Lasagna modificado

Definitiva: cuando hay información positiva sobre la reexposición.

Probable: cuando el paciente presenta mejoría con la suspensión del fármaco.

Posible: cuando el evento puede ser explicado o por la enfermedad o por el uso de otros medicamentos.

Improbable: cuando el evento aparece sin relación temporal coherente con la administración o consumo del fármaco.

No clasificada: cuando faltan datos, pero estos pueden ser buscados.

Inclasificable: cuando faltan datos pero estos no se pueden encontrar.

Fuente: Naranjo et al. Clin Pharmacol Ther 1981

Tabla No. 3.7.3

Título: Relación de Causalidad

-Definida:	≥8
-Probable:	6-7
-Posible:	4-5
-Condicional:	1-3
-Improbable:	≤0

Fuente: Naranjo et al. Clin Pharmacol Ther 1981

La razón por la cual el algoritmo de la causalidad tiene tanta relevancia es porque las RAM's suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, que podrían ser síntomas de la enfermedad de base, o bien pueden aparecer tras un largo período de tratamiento y el paciente ha podido recibir varios fármacos.

2.8 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

Al ocurrir una reacción adversa en la comunidad, el trabajador de salud (médico, enfermera, farmacéutico, auxiliar de enfermería o técnico de salud rural) o cualquier otro miembro del equipo básico de salud, deberá llenar una boleta de notificación de eventos adversos o fallo terapéutico, y enviarla de inmediato al responsable del centro de salud al que pertenezca, a la comisión del área de salud (para un monitoreo oportuno del caso) y al Programa Nacional de Farmacovigilancia para el apoyo a la investigación correspondiente.

La notificación espontánea es el sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de RAM's. Permite recopilar la información con relación al número de casos notificados, pero no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Además, puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas. (Valsecia, M., 2005).

A nivel internacional se utiliza la boleta amarilla (hoja amarilla) para la notificación de las RAM's. En Guatemala la boleta amarilla de notificación espontánea es un instrumento sencillo y fácil de llenar. Esta boleta contiene la siguiente información: Información relacionada con el paciente (como su edad, su sexo y una breve historia clínica del mismo), la descripción de los acontecimientos adversos (junto con la fecha de inicio), la evolución y el desenlace de los acontecimientos adversos, el nombre del fármaco (del que se sospecha es causante de los efectos adversos). Además, se pueden agregar los demás fármacos que ha utilizado el paciente. (Uppsala., 2001). En este documento, así mismo se deben incluir todos los factores de riesgo, por ejemplo, si existen alteraciones de la función renal, alergias conocidas, entre otras. Finalmente se debe incluir el nombre y la dirección del notificador el cual es completamente confidencial y se solicita únicamente para informar o hacer un seguimiento del caso.

Los principales valores de este método son su sencillez y su carácter universal, ya que potencialmente abarcan a toda la población y a todos los medicamentos que se comercializan.

2.8.1 ¿Quién puede notificar?

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, aquí encontramos a los médicos, dentistas, personal de atención primaria, farmacéuticos, personal de enfermería y otros profesionales del sector de salud. (Uppsala., 2001) Adicionalmente, los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional, por ejemplo, medicación concomitante y uso previo de medicamentos. (Uppsala., 2001).

Como parte de las leyes guatemaltecas, los laboratorios farmacéuticos fabricantes son los principales responsables de la seguridad de sus productos y es su deber el asegurarse que las sospechas de RA (reacciones adversas) a sus productos sean notificadas a la autoridad competente. Además, deben presentar estudios realizados en otros países y en el mismo país, y si es posible, acerca de los posibles hallazgos de reacciones adversas con los medicamentos como parte de las solicitudes para obtener el registro sanitario. (Uppsala., 2001).

2.8.2 ¿Qué notificar?

En primer lugar, es necesario enseñar a los profesionales de la salud cómo y qué notificar, y el personal del centro de farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación (OMS, 2001). Ahora bien, ¿Qué es lo que se debe notificar? En el caso de fármacos nuevos, es normal solicitar la notificación de todas las sospechas de

reacciones adversas, incluso las de poca importancia; En cambio, en el caso de fármacos ya conocidos es importante la notificación de las sospechas de RAM's graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes. También será una razón para notificar cuando se sospeche de un incremento en la frecuencia de una RAM ya conocida (OMS., 2001).

También se deben considerar para notificar: Reacciones adversas asociadas con productos terapéuticos de la medicina tradicional (por ejemplo, plantas medicinales o remedios herbales), abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia, falta de eficacia y sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). La farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento (Uppsala, 2001).

2.9 HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

Entre los sistemas de detección y cuantificación de las RAM's, el más extendido internacionalmente es el de la notificación voluntaria, realizada por el prescriptor, de las sospechas de efectos indeseables que los fármacos provocan en sus pacientes. Este sistema, coordinado por la OMS, funciona desde 1970, después de que el programa piloto fuera iniciado en 1968 y en la actualidad participan en él 35 países. En cada país participante hay un centro nacional y, en algunos países (Ejemplo: España), existen varios centros regionales donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente (cada tres

meses) ésta se envía al Centro Colaborador Internacional del Programa, situado en Uppsala.

La información se obtiene a través de las notificaciones recibidas en los centros nacionales. Las tarjetas de notificación son prácticamente iguales en todos los países; lo que varía ligeramente de un país a otro es el tipo de reacciones notificadas y los profesionales que notifican.

En la actualidad se solicitan notificaciones sólo de médicos, pero también contribuyen activamente al programa algunos servicios de farmacia hospitalaria. En cuanto a lo que hay que notificar, todos los tipos de notificaciones son bienvenidos, pero las que se refieren a acontecimientos clínicos graves, inesperados o raros y las que ocurren tras la administración de fármacos de reciente comercialización son las que más interesan.

También se incluyen en el programa notificaciones procedentes de otros estudios específicos de farmacovigilancia: un sistema de vigilancia de casos y controles de discrepancias hemáticas (agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia), un programa de vigilancia de casos y controles de malformaciones congénitas diagnosticadas en las primeras 72 horas de vida (que se desarrolló entre 1982 y 1990), un programa de recogida de series de casos ingresados en servicios de urgencias de hospitales generales por patología aguda y otros programas desarrollados por servicios hospitalarios de farmacología clínica.

Todo esto por supuesto ha llevado su tiempo y se ha dado como resultado de necesidades vistas a lo largo de la historia, por lo que todos estos programas se han ido desarrollando como posible respuesta a las diversas problemáticas que se han observado de los resultados negativos a los medicamentos y reacciones adversas.

Algunos acontecimientos históricos que llevaron a la creación de un programa de farmacovigilancia son:

- a. A finales del siglo XIX (en 1864), se da la primera experiencia documentada sobre problemas relacionados con los medicamentos. En esta fecha se describen 109 muertes súbitas asociadas al uso del anestésico cloroformo, como resultado de esto (en 1867) se creó un comité para el estudio de este suceso en el Reino Unido.

- b. En el siglo XX la primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tenía lugar en los Estados Unidos (en 1937), cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. A partir de entonces se dictan leyes que obligan a supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, para lo cual se crea la FDA la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.

- c. Sin embargo, no fue hasta la primera aparición de una epidemia (durante los años 60), que se observa la verdadera necesidad de la creación de un centro que vigile y observe de forma concienzuda los resultados negativos con los medicamentos o RAM's. Durante este período, se observó un problema congénito causado por talidomida a principios de los años 60 en Europa. Nacieron en todo el mundo niños malformados (más de 10.000), la mitad de los cuales murieron por malformaciones incompatibles con la vida (Mazariegos, O., 2011). A partir de este trágico episodio de la historia, surgieron consecuencias positivas y los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, los ensayos clínicos controlados se convirtieron en una herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad. Además, se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares que tomaron cuerpo en lo que hoy conocemos como farmacovigilancia (De Abajo., et al. 2003).

La historia de la farmacovigilancia internacional comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para

iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas de los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

En 1968, se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las RAM's. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificaciones de RA. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las RAM's. Para el 2004 ya eran 86 países los que participaban en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones (Mazariegos, O., 2011).

En América Latina, la farmacovigilancia es de reciente evolución. Se fueron incorporando los siguientes países: Costa Rica (1991), Argentina y Cuba (1994), Venezuela (1995), Chile (1996), México (1999), Brasil y Uruguay (2001), Guatemala y Perú (2002) y finalmente Colombia (2004).

A la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el Programa del Centro de Monitorización de Uppsala. Mientras Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a esta iniciativa desde sus inicios en 1968. La mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. (Mazariegos, O., 2011).

La evolución de los Programas de Farmacovigilancia en América Latina ha sido variada en cada país. Los mayores avances de la región los presenta Cuba, con 16,500 notificaciones por año. Su red de farmacovigilancia se apoya por profesionales especializados en farmacoepidemiología, los cuales reciben, analizan y filtran los reportes que luego son enviados al Centro de Desarrollo de la

Farmacoepidemiología (CDF) quienes realizan una retroalimentación con el Centro de UPPSALA y orienta las actividades en la materia. (Boletín de Farmacovigilancia., 2008) (Jiménez, G., et. al., 2006).

Las Autoridades Sanitarias de los países de Centroamérica y República Dominicana, conscientes que los medicamentos deben ser tratados como un bien público y que debe garantizarse la seguridad, calidad y eficacia de los mismos, se encuentra realizando esfuerzos para desarrollar los componentes de la Política Subregional de Medicamentos, la cual fue aprobada en la XXIII Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (Mazariegos, O., 2011).

El quinto componente de la Política Subregional de medicamentos, hace referencia al Uso Racional de Medicamentos, teniendo dentro de una de sus líneas estratégicas la farmacovigilancia (INVIMA., 2006).

La Comisión Técnica Subregional de Medicamentos estableció dentro de su plan de trabajo, elaborar un Programa de Farmacovigilancia armonizado de acuerdo a los lineamientos de la OMS, el cual debe contener los componentes que fortalezcan y desarrollen la vigilancia de la seguridad de los medicamentos que se comercializan en la sub-región (Gaitán, E., Cerna, L., 2008).

2.9.1 Estudios de Farmacovigilancia realizados en Guatemala:

En 1986 se estableció un programa de farmacovigilancia terapéutica computarizada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) con apoyo técnico y financiero de OPS/OMS y AID. Este programa aborda el aspecto de calidad de la terapia medicamentosa.

En 1998 se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia, el cual adquiere respaldo legal por medio del Acuerdo Gubernativo Número 712-99 en 1999. Este programa se encarga de recoger información sobre la

seguridad de los medicamentos que se comercializan en el país, basándose en la notificación espontánea de reacciones adversas, publicación de casos individuales, así como de otros métodos de tipo descriptivo y analítico, en este sentido, incorpora a los profesionales de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado, que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación que permita consolidar y diseminar toda la información que se genere sobre reacciones adversas, en el ámbito nacional (OMS., 2001).

El Programa Nacional de Farmacovigilancia tiene como centro de su estructura a la Unidad de Vigilancia del Medicamento, área técnica de la Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud Ministerio de Salud, asimismo, se ha considerado la implementación de la Red Nacional de Centros de Referencia descentralizados en los diferentes niveles, tanto en el sector público y privado. (OMS., 2001)

Dentro del Hospital Roosevelt se logró el establecimiento de un subcomité de farmacovigilancia conformado por médicos, farmacéuticos y personal de enfermería representantes de las diferentes especialidades, el cual realiza reuniones mensuales para la evaluación de las notificaciones hechas al Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-. (Gaitán, E., Cerna, L., 2008)

A continuación, se citan algunos de los estudios a nivel de Pre y Post grado de Implementación y Seguimiento de Farmacovigilancia que han sido ejecutados en Guatemala:

En el año 2008, Del Valle Monge, B. M., realizó un estudio de Farmacovigilancia llamado: **“Farmacovigilancia del Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas en Pacientes del Hospital Roosevelt”**. El objetivo principal de este estudio fue detectar las reacciones

adversas más frecuentes en pacientes chagásicos guatemaltecos con los medicamentos: nifurtimox y benznidazol a las dosis usualmente utilizadas para combatir la enfermedad. Al finalizar el estudio se concluye que la mayoría de casos reportados, los pacientes provenían de los departamentos de Jutiapa (24.4%) y Santa Rosa (17.8%), lo cual concuerda con estudios epidemiológicos realizados en Guatemala. El tratamiento que mayor cantidad de reacciones adversas reportó fue el nifurtimox con 81.25% mientras que benznidazol, reportó 73.3% de reacciones adversas. La gravedad de las reacciones adversas encontradas con nifurtimox representó el 39% para grado II, 10% para grado III, y el 4% para grado I, mientras que benznidazol representó el 15% para grado II y el 6% para grado III. Los sistemas más afectados con nifurtimox fueron el sistema nervioso central, periférico y gastrointestinal, mientras que con benznidazol los sistemas inmunológico y dérmico fueron los más afectados. (Del Valle Monge, B. M., 2008)

En el año 2011, Mazariegos Barahona, O. A., realizó un estudio titulado: **“Seguimiento del programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología”**. El cual tuvo por objetivo fortalecer el conocimiento sobre Farmacovigilancia entre el personal del Departamento de Estomatología en el Hospital Roosevelt. Al finalizar el estudio se logró un cambio en el nivel de conocimiento del personal capacitado sobre Farmacovigilancia el cual fue inicialmente deficiente y finalmente suficiente, en el pre-test se observó que un 63% de la población evaluada tenía un conocimiento insatisfactorio sobre Farmacovigilancia: 4% bajo y un 59% deficiente y finalmente durante el post-test un 89% de la población general presentó un conocimiento satisfactorio promedio (26% medio, 44% suficiente, 19% excelente). Al finalizar las capacitaciones el 100% del personal capacitado afirmó conocer la hoja amarilla: su uso, correcto llenado y lugar de entrega según resultados del post-test. (Mazariegos Barahona, O. A., 2011)

En el año 2012, Tello, E., realizó un estudio titulado: **“Farmacovigilancia Retrospectiva del Tratamiento Antirretroviral en Mujeres Embarazadas VIH Positivas que Asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt”**, El cual tuvo por objetivo detectar las reacciones adversas más frecuentes en las pacientes guatemaltecas VIH positivas en estado de gestación que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt las cuales se encuentran en tratamiento antirretroviral. Se concluye que 3 de cada 10 pacientes presentaron un efecto adverso al tratamiento antirretroviral y el principal efecto adverso presentado fue la anemia secundaria (28%) el 100% de los casos de anemia fueron producidos por la introducción de AZT al esquema del tratamiento. (Tello, E., 2012)

En el año 2013, Morales, C., Rodriguez, M. A., realizaron un estudio titulado: **“Programa de Farmacovigilancia Dirigido a Pacientes que Utilizan Medicamentos para Trastorno del Estado de Ánimo y del Pensamiento (Fase II), (Validación de guías de Control de efectos adversos)”**, el cual tuvo por objetivo elaborar una propuesta de instrumentó que sirva de base para implementar un programa de Farmacovigilancia dirigido a pacientes que utilizan medicamentos para el trastorno del estado de ánimo y de pensamiento en el área pública y privada de la ciudad capital de Guatemala. Se concluye que se logró diseñar y validar exitosamente cuatro guías de control de efectos adversos de medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos del estado del ánimo y de pensamiento a través de la evaluación de cuatro grupos principales conformados por estudiantes de quinto año de la carrera de química farmacéutica y del personal de salud que trabaja directamente con pacientes de trastornos del estado de ánimo y pensamiento. (Morales, C., Rodriguez, M. A., 2013)

En el año 2013, Mendez, S., realizó un estudio titulado: **“Farmacovigilancia en Pacientes que inicien Terapia Antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt”**, el cual tuvo por objetivo identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas a medicamentos en pacientes que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. En el mismo se concluye que el 86% y 89% de los pacientes que tomaron TDF/FTC + EFV y ATZ + 3TC + EFV, respectivamente manifestaron tener reacciones adversas. Siendo el género masculino el que mayor porcentaje de estas reacciones adversas presentó. Las reacciones adversas predominantes fueron náuseas, dolor de cabeza, Insomnio, mareos y pesadillas. Al finalizar el estudio se notificaron 66 reacciones adversas reportadas por los pacientes. Tomando solamente las que presentaron mayor severidad y frecuencia. (Mendez, S., 2013).

En el año 2013, Schlesinger Wug, A. V., realizó un estudio titulado: **“Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospitl Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-“**, el cual tuvo como objetivo principal contribuir al fortalecimiento de la Farmacovigilancia de medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. Al finalizar el estudio, se identificaron 43 tipos de reacciones adversas y un total de 2245 reacciones adversas a la medicación observadas durante los tres ciclos de quimioterapia. La mayoría de las reacciones adversas se identificaron con los esquemas CAF/CEF y AT/ET, que fueron los esquemas más prescritos. Entre el mayor porcentaje de reacciones adversas encontradas fueron del tracto gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos, reacciones hematológicas y efectos en la piel y en uñas. De acuerdo a su causalidad, el 51% de las reacciones adversas a la medicación se clasificaron como definidas, 30% como

probables, 17% posibles y 2% condicionales. Para contribuir a la prevención de las reacciones adversas a la medicación las acciones se dirigieron hacia la capacitación del personal de enfermería y a proveer de material bibliográfico de fácil consulta. (Schlesinger Wug, A. V., 2013).

2.10 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES

2.10.1 COAGULACIÓN SANGUÍNEA Y ANTICOAGULANTES

Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos. La sangre debe permanecer líquida dentro del árbol vascular y aún así coagular con rapidez cuando entra en contacto con superficies sub-endoteliales en sitios de lesión vascular. Cuando se forman trombos intravasculares, la activación rápida del sistema fibrinolítico restaura el tránsito expedito. Bajo circunstancias normales, un equilibrio fino entre la coagulación y la fibrinólisis evita la trombosis y las hemorragias; y al alterarse este balance a favor de la coagulación, surgen trombosis. (Goodman & Gilman., 2011)

Los trombos pueden formarse dentro de arterias y de venas y están compuestos de cúmulos de plaquetas, fibrina y eritrocitos atrapados en el interior. Ante el predominio de las plaquetas y la fibrina en los trombos, los fármacos antitrombóticos utilizados comprenden antiplaquetarios, que inhiben la activación o la agregación de plaquetas; anticoagulantes, que aplacan la formación de fibrina y fibrinolíticos, que degradan la fibrina. Los fármacos mencionados poseen mecanismos de acción muy diferentes, pero al actuar en etapas decisivas en la formación de coágulos, todos los fármacos de esa categoría agravan el riesgo de hemorragias. Con su uso. Los efectos tóxicos constituyen típicamente una extensión de los efectos terapéuticos. Cuanto más potente sea el fármaco, mayor será el riesgo de hemorragia. (Goodman & Gilman., 2011)

Los fármacos que suelen utilizarse para controlar la fluidez de la sangre incluyen:

- La heparina, anticoagulante parenteral y sus derivados, que activan un inhibidor natural de las proteasas coagulantes.
- Anticoagulantes del tipo de la cumarina, que bloquean múltiples pasos de la cascada de coagulación.
- Fibrinolíticos que degradan trombos.
- Antiplaquetarios que incluyen ácido acetilsalicílico, tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP). (Goodman & Gilman., 2011)

2.10.2 ASPECTOS GENERALES DE LA HEMOSTASIA: FUNCIÓN DE PLAQUETAS, COAGULACIÓN DE LA SANGRE Y FIBRINÓLISIS

La hemostasia es la interrupción de la salida de sangre de un vaso lesionado. Las plaquetas, en primer término, se adhieren a las macromoléculas en las regiones sub-endoteliales del vaso lesionado, sitio en que se activan; una vez adheridas liberan sustancias que activan a sus vecinas y así las reclutan y las llevan hasta el sitio de lesión. Las plaquetas una vez activadas, se agregan para formar el coágulo hemostático primario (tapón). (Goodman & Gilman., 2011)

Además de inducir la adherencia y la activación plaquetaria, la lesión de la pared del vaso deja al descubierto factor tisular (TF, tissue factor) hístico que comienza la cascada de la coagulación. Las plaquetas apoyan y estimulan la activación de dicha cascada al proporcionar una superficie en la cual se reúnen los factores de coagulación y al liberar los que están almacenados; ello origina la generación inmediata y abundante de trombina

(factor IIa), sustancia que convierte el fibrinógeno en fibrina, lo cual refuerza el cúmulo a agregado plaquetario y lo fija a la pared del vaso. Además, al actuar como un potente agonista plaquetario, la trombina también amplifica la activación y la agregación de las plaquetas. Más adelante, al curar y cicatrizar la herida las plaquetas se agregan, y se degradan los coágulos de fibrina. (Goodman & Gilman., 2011)

La coagulación comprende una serie de reacciones de activación del zimógeno. En cada etapa, una proteína precursora llamada zimógeno es transformada en una proteasa activa al disociar una o más ligaduras péptidas en la molécula precursora. Los componentes en cada etapa comprenden una proteasa de la etapa anterior, un zimógeno, un cofactor proteínico no enzimático, calcio y una superficie de organización, que constituye la emulsión de fosfolípidos *in vitro* o plaquetas activadas *in vivo*. La proteasa final generada es la trombina. (Goodman & Gilman., 2011)

2.10.3 INICIO DE LA COAGULACIÓN

La sangre se coagula por la transformación del fibrinógeno, soluble, en fibrina, insoluble, por la acción de la enzima, trombina. Varias proteínas de la circulación interactúan en una serie de reacciones proteolíticas limitadas. En cada paso, un factor de coagulación zimógeno presenta proteólisis limitada y se convierte en proteasa activa. Cada factor proteasa activa al siguiente factor de la coagulación en la secuencia y culmina con la formación de trombina (factor IIa). Varios de estos factores son el objetivo del tratamiento farmacológico. (Goodman & Gilman., 2011)

La trombina tiene una participación medular y muchas funciones en la hemostasia. En la coagulación la trombina fragmenta en forma proteolítica pequeños péptidos del fibrinógeno y permite que éste se polimerice y forme el coágulo de fibrina. La trombina también activa muchos factores de coagulación ascendentes y lleva a una mayor generación de trombina,

además de activar el factor XIII, una transaminasa de enlace cruzado con el polímero de fibrina y que estabiliza el coágulo. La trombina es un potente activador y mitógeno plaquetario. También ejerce efectos anticoagulantes por activación de vía de la proteína C, que atenúa la respuesta de coagulación. Por tanto, debe hacerse aparente que la respuesta a la lesión vascular es un proceso complejo y precisamente regulado que asegura que bajo circunstancias normales ocurra la reparación de la lesión vascular sin trombosis e isquemia distal; esto es, la respuesta es proporcional y reversible. En forma eventual ocurren remodelado y reparación vascular con restablecimiento del fenotipo de las células endoteliales en reposo con mecanismos de anticoagulación. (Goodman & Gilman., 2011)

El principal iniciador de la coagulación sanguínea *in vivo* es la vía del factor hístico (TF)-factor VIIa. El factor hístico es una proteína transmembrana que se expresa de manera ubicua fuera de la vasculatura, pero normalmente no lo hace en forma activa dentro de los vasos sanguíneos. La exposición del TF sobre el endotelio dañado o hacia la sangre que se extravasa a los tejidos hace que se una al factor VIIa. Ese complejo a su vez activa a los factores X y IX. El factor Xa junto con el factor Va forman el complejo de protrombinasa sobre superficies celulares activadas, que cataliza la conversión de protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La trombina, a su vez, activa factores de coagulación retrógrados, principalmente V, VIII, y XI, lo que da como resultado una amplificación de la generación de trombina. La activación del factor Xa catalizada por el complejo TF- VIIa es regulada por el inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI). Así, después de la activación inicial el factor X hacia Xa por el complejo TF-VIIa, ocurre la propagación adicional del coágulo por amplificación de la trombina por retroalimentación a través de los factores de la vía intrínseca, VIII y IX (esto provee una explicación de por qué los pacientes con deficiencia de factores VIII o IX, hemofilia A o hemofilia B,

respectivamente, presentan un trastorno hemorrágico grave). (Goodman & Gilman., 2011)

La antitrombina (AT) es un anticoagulante endógeno, miembro de la familia de inhibidores de la proteasa de serina (serpin); inactiva a las proteasas de serina IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa. Las proteínas C y S, anticoagulantes endógenos, acentúan la cascada de la coagulación sanguínea por la proteólisis de los dos cofactores, Va y VIIIa. Desde un punto de vista evolutivo, es de interés que los factores V y VIII tengan una estructura de dominio global idéntica y homología considerable, compatibles con un gen ancestro común; de manera similar, las proteasas de serina y los cofactores, tienen cada uno su propio mecanismo de atenuación específica. Los defectos en los anticoagulantes naturales producen un mayor riesgo de trombosis venosa. El mayor defecto es una mutación en el factor V que produce resistencia a la inactivación por el mecanismo de las proteínas C y S. (Goodman & Gilman., 2011)

2.10.4 FIBRINÓLISIS

La fibrinólisis se refiere al proceso de degradación de la fibrina por su proteasa específica, la plasmina. El sistema fibrinolítico es similar al sistema de coagulación porque la forma precursora de la proteasa de serina, plasmina, circula en forma inactiva como plasminógeno. En respuesta a las lesiones, las células endoteliales sintetizan y emiten el activador del plasminógeno hístico (t-PA), que convierte el plasminógeno en plasmina. La plasmina remodela el trombo y limita su extensión por proteólisis de la fibrina. (Goodman & Gilman., 2011)

El plasminógeno y la plasmina tienen dominios proteínicos especializados (*kringles*) que se unen a las lisinas expuestas sobre el coágulo de fibrina y le imparten especificidad para el proceso fibrinolítico. Esa especificidad del coágulo se observa sólo con concentraciones

fisiológicas de t-PA que se usan en el tratamiento trombolítico, la especificidad del coágulo se pierde y se crea un estado lítico sistémico con incremento concomitante en el riesgo de hemorragia. Como en la cascada de coagulación, hay reguladores negativos de la fibrinólisis: las células endoteliales sintetizan y liberan al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), que inhiben a t-PA; además, la antiplasmina alfa 2 circula en la sangre en concentraciones altas y en condiciones fisiológicas inactiva rápidamente cualquier plasmina que no esté unida al coágulo. Sin embargo, ese sistema regulador es avasallado por las dosis terapéuticas de activadores del plasminógeno. (Goodman & Gilman., 2011)

Si los sistemas de coagulación y fibrinolítico se activan de manera patológica, el sistema hemostático puede salirse de control y causar coagulación intravascular generalizada y hemorragia. Ese proceso se denomina coagulación intravascular diseminada (DIC) y puede ser consecutivo a lesiones hísticas masivas, cánceres avanzados, urgencias obstétricas (como desprendimiento prematuro de placenta o retención de productos de la concepción) o septicemia bacteriana. El tratamiento de la DIC consiste en controlar el proceso patológico subyacente; de lo contrario suele ser letal. (Goodman & Gilman., 2011)

La regulación del sistema fibrinolítico es útil en la terapéutica. El aumento de la fibrinólisis constituye un tratamiento eficaz de la enfermedad trombótica. El activador del plasminógeno hístico, la urocinasa y la estreptocinasa, activan todos al sistema fibrinolítico. Por el contrario, la fibrinólisis disminuida protege a los coágulos de la lisis y disminuye la hemorragia ante la deficiencia hemostática. El ácido aminocaproíco es un inhibidor de la fibrinólisis útil en clínica. La heparina y los anticoagulantes orales no afectan el mecanismo fibrinolítico. (Goodman & Gilman., 2011)

2.10.5 ANTICOAGULANTES ORALES: WARFARINA

Las ventajas de los inhibidores orales directos de la trombina incluyen farmacocinética y biodisponibilidad predecibles, que permiten la dosificación fija y una respuesta anticoagulantes prevista y hacen innecesaria la vigilancia sistemática de la coagulación. Además, estos agentes no interactúan con fármacos que sí lo hacen con el P450 y su rápido inicio y término de acción permite la anticoagulación inmediata, evitando de esta manera la necesidad de superposición con fármacos anticoagulantes adicionales. (Katzung, B., 2010)

El ximelagatrán fue el primer inhibidor oral directo de la trombina con aprobación; sin embargo, después se retiró del mercado por preocupaciones de su toxicidad hepática. En fecha reciente se aprobó un nuevo inhibidor directo de la trombina oral, dabigatrán, para uso en Europa en la prevención de la tromboembolia venosa de pacientes en quienes se realizó una sustitución de la articulación de la cadera o rodilla. Al igual que rivaroxibán, un inhibidor del factor X, este fármaco tiene ventajas significativas sobre la warfarina la cual tiene un estrecho margen terapéutico, es afectada por el régimen alimentario y por muchos fármacos y requiere vigilancia para ajustes de dosis. Parece que los inhibidores del factor Xa orales y los inhibidores directos de la trombina están listos para desafiar el predominio de la warfarina en la prevención y tratamiento de la enfermedad trombótica. (Goodman & Gilman., 2011)

La warfarina sódica es el anticoagulante oral más usado, pues una sola dosis produce una anticoagulación estable como resultado de una absorción oral excelente y de una semivida circulante de casi 37 horas. La warfarina también tiene pocos efectos secundarios, aparte de la hemorragia. Sin embargo, interacciona con muchos otros fármacos. En general al comparar la warfarina con la aspirina, el tratamiento intensivo con warfarina resulta más eficaz, pero se asocia a más hemorragia. Como

grupo, los anticoagulantes orales inactivan la vitamina K en los microsomas hepáticos. De manera que interfieren en la formación de los factores de coagulación dependiente de la vitamina K como la protrombina. Además, el factor X puede reducirse. Debido a la larga semivida de la protrombina, existe un retraso en el inicio de acción de 2-3 días. (Opie, L., Gersh, B., 2005)

Aspectos químicos y farmacocinéticos de la warfarina: El uso clínico de los anticoagulantes cumarínicos se inició con el descubrimiento de una sustancia anticoagulante formada en el trébol de olor (*Melilotus officinalis*) podrido que causaba enfermedad hemorrágica en el ganado. Por petición de los granjeros locales, un químico en la Universidad de Wisconsin identificó al agente tóxico como bishidroxycumarina. Un derivado sintético, el dicumarol, y sus congéneres, más notoriamente la warfarina. Se usaron inicialmente como eliminadores de roedores. En el decenio de 1950 la warfarina (bajo el nombre comercial de Coumadin) se introdujo como agente antitrombótico para su uso en seres humanos; constituye uno de los fármacos de prescripción más común que usan casi 1.5 millones de individuos y varios estudios indican que tiene una subutilización significativa en circunstancias clínicas donde ha mostrado beneficio. (Katzung, B., 2010)

La warfarina se administra en general como sal sódica y alcanza 100% de biodisponibilidad. Más del 99% de la warfarina racémica se une a la albumina del plasma, lo que pudiese contribuir a su pequeño volumen de distribución (el espacio de albúmina), su vida media prolongada en plasma (36h). Los metabolitos con una actividad anticoagulante insignificante o sin ella se excretan por la orina tras una reabsorción a partir de la bilis. La warfarina se utiliza clínicamente como mezcla racémica compuesta de cantidades equivalentes de dos enantiómeros. La S-warfarina levorrotatoria es cuatro veces más potente que la R-warfarina dextrorrotatoria. Esta observación es útil para comprender la naturaleza estereoselectiva de

varias interacciones de fármacos que involucran a la warfarina. (Goodman & Gilman., 2011)

Mecanismo de acción: Los anticoagulantes cumarínicos bloquean la carboxilación delta de varias moléculas de glutamato en la protrombina y los factores VII, IX y X, así como las proteínas C y S, anticoagulantes endógenos. El bloqueo produce moléculas incompletas de factores de coagulación que son inactivas desde el punto de vista biológico. La reacción de carboxilación proteínica se acopla con la oxidación de la vitamina K. La vitamina entonces debe reducirse para reactivarse. La warfarina impide el metabolismo reductivo del epóxido de vitamina K inactivo de retorno a su forma de hidroquinona activa. Un cambio gestacional en la enzima encargada, la reductasa de epóxido de vitamina K, puede dar origen a una resistencia genética a la warfarina en seres humanos y, en especial, en ratas. (Goodman & Gilman., 2011)

Hay un retaso de 8 a 12 h en la acción de la warfarina. Su efecto anticoagulante es producto de un equilibrio entre la síntesis parcialmente inhibida y la degradación no alterada de cuatro factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La inhibición resultante de la coagulación depende de sus vidas medias de degradación en la circulación, las cuales son de 6,24, 40 y 60 h para los factores VII, IX, X y II, respectivamente. Las dosis de warfarina iniciales más grandes, de hasta casi 0.75 mg/kg, aceleran el inicio del efecto anticoagulante. Más allá de esas cantidades, la velocidad de inicio no depende de la dosis. El único efecto de una dosis de carga más grande es prolongar el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco se mantiene por arriba de la requerida para la supresión de la síntesis de factores de coagulación. La única diferencia entre los anticoagulantes orales en la producción y mantenimiento de hipoprotrombinemia es la vida media de cada uno. (Goodman & Gilman., 2011)

Efectos adversos: Se cree que el principal riesgo del tratamiento con warfarina es la hemorragia a partir de casi cualquier órgano con los consiguientes efectos de hemorragias y anemias. A pesar de que para la prevención de la hemorragia es esencial un control apropiado de la anticoagulación con warfarina, se han descrito hemorragias dentro de los valores terapéuticos de la INR. En dichos casos es preciso investigar la posibilidad de una causa subyacente como una enfermedad renal o digestiva. En ocasiones se han descrito necrosis cutánea y una coloración violácea de los dedos de los pies (debido a la embolización por colesterol). Otros efectos no relacionados necesariamente con hemorragias incluyen fiebre, alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, reacciones cutáneas, ictericia, alteraciones hepáticas y pancreatitis. La warfarina es un teratógeno reconocido. Administrada en el primer trimestre de embarazo da lugar a un síndrome fetal de warfarina o embriopatía por warfarina caracterizado por un punteado óseo (condriodisplasia punteada) e hipoplasia nasal. Las anomalías del Sistema Nervioso Central (SNC) se presentan tras su utilización en cualquier trimestre, pero parecen más probables tras la utilización en el segundo o tercer trimestre. La utilización del fármaco durante el embarazo se ha relacionado con una mayor tasa de abortos y mortinatos, aunque esto puede ser también consecuencia, en parte de una enfermedad materna subyacente. La utilización en fases finales del embarazo se asocia a hemorragia fetal. Las incidencias documentadas de las complicaciones mencionadas han variado. Se calcula que, si se administra un anticoagulante, durante el embarazo el resultado será un recién nacido con anomalías en una sexta parte de embarazos, y dará lugar a abortos o mortinatos en otra sexta parte. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Efectos sobre la función sexual: Se han publicado informes de priapismo en pacientes tratados con anticoagulantes orales como la warfarina. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Efectos sobre el hígado: Se han publicado informes aislados de casos de lesiones hepáticas colestásicas en pacientes tratados con warfarina. En estos casos la lesión hepática se resuelve al interrumpir el tratamiento. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Efectos sobre los huesos: La vitamina K participa en el metabolismo óseo y el déficit de esta vitamina se ha asociado a un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, por consiguiente, se ha indicado que los pacientes tratados a largo plazo con anticoagulantes orales, que son antagonistas de la vitamina K, corren un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. No obstante, dos estudios observacionales de grandes dimensiones en mujeres ancianas han generado resultados contradictorios. Un estudio prospectivo tanto de usuarios como de no usuarios de warfarina puso en relieve que el empleo del fármaco no se relacionó con una disminución de la densidad mineral ósea o con un aumento de la tasa de fracturas.

Efectos sobre la piel y el cabello: Se ha revisado la necrosis cutánea y de tejidos blandos asociada al tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. La necrosis inducida por cumarínicos representa una incidencia excepcional y se caracteriza por una lesión cutánea dolorosa o hemorrágica, que se vuelve ampollosa y por último culmina con una necrosis gangrenosa. Se han documentado muertes. Las zonas afectadas con mayor frecuencia han sido las de mayor contenido en grasa subcutánea como mamas, muslo y glúteos. La etiología parece ser trombótica, pero se desconoce la fisiopatología exacta. Pacientes con déficit de proteína C parecen correr mayor riesgo. Si aparecen lesiones cutáneas, deberá interrumpirse el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos y se administrará vitamina K para revertir su efecto. Se administrará heparina como anticoagulante. El plasma fresco congelado o los concentrados de proteína C desempeñarán también un papel en la reversión del proceso. Si

se observa necrosis, suele requerirse una intervención quirúrgica. (Chioc Yután, E.B., 2010)

En pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos, se ha descrito un aumento de la eliminación de pelo telógeno. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Efectos sobre la sangre: En pacientes incluidos en ensayos clínicos y en estudios poblacionales, se ha estudiado la incidencia y el riesgo de hemorragias durante la anticoagulación oral a largo plazo. En general, el riesgo de hemorragia fue mayor con una anticoagulación más intensa y en presencia de otros factores de riesgo, pero la relación con la edad fue menos clara. El riesgo de hemorragia intracraneal parece ser mayor en individuos ancianos. A pesar de que el riesgo acumulado de hemorragia guarda relación con la duración del tratamiento anticoagulante, el riesgo es mayor al inicio del tratamiento. (Goodman & Gilman., 2011)

La supresión del tratamiento con warfarina da lugar a una hipercoagulabilidad de rebote, y se ha propuesto que el tratamiento debe interrumpirse gradualmente, a pesar de que no se dispone de pruebas clínicas que lo respalden. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Toxicidad: La warfarina cruza con facilidad la placenta y puede causar un trastorno hemorrágico en el feto. Es más, las proteínas fetales con porciones carboxiglutamato y que se encuentran en el hueso y la sangre pueden afectarse por la warfarina; el fármaco causa un defecto grave al nacer, caracterizado por la formación anormal del hueso. Por tal razón, nunca debe administrarse warfarina durante el embarazo. A veces ocurre necrosis cutánea por la menor actividad de la proteína C durante las primeras semanas del tratamiento. Rara vez el mismo proceso causa infarto franco de las mamas, tejido graso, intestino y extremidades. La lesión patológica vinculada con el infarto hemorrágico es la trombosis venosa, lo

que sugiere que es causada por un decremento de la síntesis de proteína C inducida por la warfarina. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Precauciones: La warfarina no se administrará a pacientes que presenten hemorragias. En general, no ha de administrarse a pacientes con un riesgo elevado de hemorragia, aunque se ha utilizado con un control muy riguroso. Los pacientes con riesgo incluyen aquellos con enfermedades hematológicas hemorrágicas, úlceras pépticas, heridas graves (incluidas las heridas quirúrgicas), vasculopatías cerebrales y endocarditis bacteriana. Algunos investigadores consideran que la insuficiencia renal y hepática grave, al igual que la hipertensión grave, constituyen una contraindicación. En general, el embarazo también se considera una contraindicación, en especial durante el primer trimestre y durante las últimas semanas.

Numerosos factores afectan al control anticoagulante de la warfarina. Dichos factores incluyen el estado de la vitamina K, el de la glándula tiroides, función renal, diferencias de biodisponibilidad entre preparados a base de warfarina, factores que afectan la absorción de warfarina e interacciones farmacológicas. Dichos factores son responsables de la resistencia aparente a warfarina y se ha identificado una resistencia hereditaria en algunos pacientes. La monitorización regular del tratamiento anticoagulante oral y el estado clínico guiarán las modificaciones de la dosis. Los pacientes deben llevar consigo un documento que describa su tratamiento anticoagulante. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Administración y dosis: El tratamiento con warfarina se inicia con las dosis estándar de 5 a 10 mg más que con las grandes dosis de carga utilizadas antes. El ajuste inicial del tiempo de protrombina requiere casi una semana, lo que suele dar lugar a una dosis de mantenimiento de 5 a 7 mg/día. Debe prolongarse el Tiempo de Protrombina (TP) hasta una concentración que represente una disminución de la actividad de

protrombina del 25% de lo normal y mantenerse así durante el tratamiento a largo plazo. Cuando la actividad es menor del 20% conviene disminuir la dosis de warfarina u omitirla hasta que la actividad aumente por arriba de esa cifra.

Los límites terapéuticos del tratamiento con anticoagulantes orales se definen en términos de la INR. La INR corresponde a la razón del TP (tiempo de protrombina del paciente/media del tiempo de protrombina normal para el laboratorio)^{isi}. Donde el exponente ISI se refiere al índice de sensibilidad internacional y depende de reactivos específicos e instrumentos utilizados para la determinación. El ISI sirve para relacionar los tipos de protrombina medidos con un estándar de referencia de tromboplastina de la OMS; así, los TP determinados en diferentes instrumentos calibrados de manera adecuada con una diversidad de reactivos de tromboplastina deben dar los mismos resultados de INR para una muestra dada. Para casi todas las combinaciones de reactivos e instrumentos en uso actual, el ISI es cercano a 1, lo que convierte a la INR en forma gruesa en la razón TP del paciente con respecto al TP normal promedio. La INR recomendada para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad trombótica es de 2 a 3. Los pacientes con algunos tipos de prótesis valvulares cardíacas (p. ej., de disco basculante) u otros trastornos médicos que aumentan el riesgo de trombosis tienen límites recomendados de 2.5 a 3.5. (Goodman & Gilman. 2011)

En ocasiones los pacientes muestran resistencia a la warfarina, definida como avance o recurrencia de un suceso trombótico mientras se está dentro de los límites terapéuticos. Esos individuos pueden tener aumento en el objetivo de la INR (que se acompaña de un incremento en el riesgo de hemorragia) o cambio a una forma alternativa de anticoagulante (p. ej., inyecciones diarias de heparina de bajo peso molecular). La resistencia a la warfarina se observa más a menudo en pacientes con cánceres avanzados, por lo general de origen gastrointestinal (síndrome de Trousseau). Un

estudio reciente demostró la superioridad de heparina de bajo peso molecular sobre la warfarina para evitar la tromboembolia venosa recurrente en pacientes con cáncer.

Control del tratamiento con anticoagulantes orales: El tratamiento con anticoagulantes orales ha de monitorizarse para garantizar que la dosis produce el efecto requerido sobre los factores de coagulación dependiente de la vitamina K. Una dosis demasiado baja produce una anticoagulación insuficiente, y una dosis demasiado alta hace correr al paciente riesgo de hemorragia. En general, esta monitorización se lleva a cabo verificando la capacidad de coagulación del plasma del paciente por medio de fuente de calcio. El tiempo requerido para que se forme un coagulo debido al efecto del preparado de tromboplastina sobre la protrombina se conoce como TP. El Tiempo de Protrombina (RTP) es el TP del plasma del paciente dividido por el de una muestra de plasma estándar.

En general, en el Reino Unido, se considera satisfactoria una INR dentro de 0.5 unidades del valor objetivo. En EE.UU., se recomienda que la INR inferior a 2.0 represente una anticoagulación insuficiente y una INR de más de 4.5 represente un riesgo de hemorragia.

Las determinaciones deben llevarse a cabo antes del tratamiento y, posteriormente a diario o a días alternos en las primeras fases del tratamiento. Una vez se ha establecido la dosis y el paciente se encuentra también estabilizado, la determinación se lleva a cabo en intervalos más prolongados, pero regulares. Por ejemplo, cada 8 semanas. Deben tener en cuenta los acontecimientos que pueden influir en la actividad del anticoagulante. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Interacciones farmacológicas: Los anticoagulantes orales a menudo interactúan con otros fármacos y estados patológicos. Esas interacciones

pueden dividirse ampliamente en efectos de farmacocinética y farmacodinámica. Los mecanismos farmacocinéticos para la interacción farmacológica con anticoagulantes orales son principalmente de inducción o inhibición enzimáticas, y de disminución de la unión a proteínas plasmáticas. Los mecanismos farmacodinámicos para las interacciones con warfarina son sinergismo (alteración de la hemostasia, disminución de la síntesis de factores de coagulación, como en la enfermedad hepática), antagonismo competitivo (vitamina K) y alteración del asa de control fisiológico de la vitamina K (resistencia hereditaria a los anticoagulantes orales). (Goodman & Gilman., 2011)

Las interacciones más importantes con la warfarina son las que aumentan el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia. Las más peligrosas de esas interacciones son las de farmacocinética con las pirazonas, fenilbutazonas y sulfonilpirazonas. Esos fármacos aumentan la hipoprotrombinemia e inhiben la función plaquetaria y pueden inducir una enfermedad ulcero-péptica. Los mecanismos para su interacción hipoprotrombinémica son una inhibición estereoselectiva de la transformación metabólica oxidativa de la warfarina S (el isómero más potente) y el desplazamiento de la warfarina unida a la albúmina, que aumenta la fracción libre. Por ese y otros motivos, las fenilbutazonas y las sulfonilpirazonas no son de uso frecuente en Estados Unidos. El metronidazol, fluconazol y trimetoprim-sulfametoxazol también inhiben de manera estereoselectiva la transformación metabólica de la warfarina S, en tanto la amiodarona, el disulfiram y la cimetidina inhiben el metabolismo de ambos enantiómeros de la warfarina. El ácido acetilsalicílico, las enfermedades hepáticas y el hipertiroidismo aumentan la warfarina desde el punto de vista farmacodinámico, el primero por su efecto sobre la función plaquetaria y los últimos dos por aumento de la tasa de recambio de factores de coagulación. Las cefalosporinas de tercera generación eliminan las

bacterias del tubo digestivo que producen vitamina K y, como la warfarina, también inhiben en forma directa a la reductasa del epóxido de vitamina K.

Los barbitúricos y la rifampicina causan disminución notoria del efecto anticoagulante de las enzimas hepáticas que transforman la warfarina racémica. La colestiramina se une a la warfarina en el intestino y disminuyen su absorción y biodisponibilidad. (Goodman & Gilman., 2011)

Pueden ocurrir disminuciones farmacodinámicas con el efecto coagulante de la vitamina K (aumento de la síntesis de factores de coagulación), los diuréticos clortalidona y espironolactona (concentración de factores de coagulación), la resistencia hereditaria (mutación de las moléculas del ciclo de reactivación de la vitamina K) y el hipotiroidismo (disminución de la tasa de recambio de los factores de coagulación). (Goodman & Gilman., 2011)

Los fármacos sin efecto significativo sobre el tratamiento anticoagulante incluyen etanol, fenotiacinas, benzodiazepinas, paracetamol, opioides, indometacina y casi todos los antibióticos.

Interacciones alimenticias de la warfarina: La vitamina K y la warfarina son como los lados opuestos de una tabla de equilibrios: Lo que hace la vitamina K afecta a la warfarina, y viceversa. Sin embargo, esto no significa que no se pueda encontrar un equilibrio. Cuando la mayoría de las personas leen que un alimento tiene un alto contenido de vitamina K, inmediatamente suelen llegar a la conclusión de que no pueden comer ese alimento si están tomando warfarina. Eso es un error. (Holbrook, A., et al. 2005).

Los alimentos que son ricos en vitamina K son los espárragos, las hojas de lechuga, el brócoli, el repollo, las coles, y otros. Las zanahorias contienen

una cantidad media de vitamina K. Lo que debe evitar una persona que toma warfarina es hacer grandes cambios en el consumo de estos alimentos, pero no tiene por qué abandonar totalmente su consumo. Si habitualmente se consume grandes cantidades de estos alimentos y al mismo tiempo se inicia el tratamiento de warfarina, la dosis del tratamiento deberá ser mayor que si se consumen pocos alimentos ricos en vitamina K. Lo importante no es la dosis de warfarina, sino el INR. En muchos casos el riesgo aumenta cuando se está tomando warfarina y se decide seguir una dieta y se aumenta la ingesta de ensaladas. Esto tiende a reducir el INR durante períodos más largos de tiempo y provoca un riesgo significativo de desarrollar un coágulo de sangre. (Holbrook, A., et al. 2005).

Otra fuente de vitamina K son ciertos suplementos alimenticios. La publicidad no advierte adecuadamente al consumidor del contenido en vitamina K de estos productos. Los médicos suelen pasarlo por alto también. Por lo tanto, se debe tener cuidado con ciertos suplementos y complejos vitamínicos, asegurándose de que no contengan alto contenido en vitamina K. (Holbrook, A., et al. 2005)

Las hojas secas de té verde contienen una gran cantidad de vitamina K. A menos que se coman las hojas o que se consuma té verde en exceso, esto no suele ser un motivo de preocupación.

Así mismo se han realizado diferentes estudios en donde se ha comprobado que la warfarina interactúa también con muchas hierbas, algunas de las cuales se utilizan en alimentación, como el jengibre, el ajo, el Ginseng y el Ginkgo Biloba. También se han encontrado algunas interacciones con el aceite de borrajas y los aceites de pescado. La hierba de San Juan, recomendada a veces para ayudar con la depresión leve a moderada, interactúa con la warfarina causando una reducción del efecto anticoagulante, con posibilidades de provocar rechazo de trasplantes,

arritmias, o pérdida del control sobre el asma y convulsiones. (Holbrook, A., et al. 2005)

En caso de que se decida seguir una dieta o algún ayuno y se disminuya bruscamente la ingesta de vitamina K, puede darse el caso contrario al comentado en el apartado anterior. En este caso, si no se consume la cantidad normal de hortalizas durante dos o tres días, disminuye la vitamina K y el INR empieza a aumentar (aumenta el riesgo de sangrado). Es importante tener el INR controlado y la dosis de warfarina ajustada si esto sucede.

En cuanto a las bebidas alcohólicas, un excesivo consumo de alcohol también afecta al metabolismo de la warfarina y puede elevar el INR. Debido a esto es necesario evitar un excesivo consumo de alcohol. Entre 2003 y 2004, la Comisión de Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido recibió varios informes de un aumento del INR y riesgo de hemorragias en personas que tomaban warfarina junto con jugo de arándanos. Los datos que establecen una relación causal son aún escasos; sin embargo, varios autores han recomendado que los médicos y los pacientes sean conscientes de esta posibilidad. El mecanismo que podría provocar esta interacción no está claro aún. (Holbrook, A., et al. 2005)

Reversión de la acción de la warfarina: El efecto anticoagulante excesivo y la hemorragia por warfarina pueden revertirse con la interrupción del fármaco y administración de vitamina k oral o parenteral (fitomenadiona), plasma fresco congelado, concentrados del complejo de protrombina y el factor recombinante VIIa (rFVIIa). La desaparición del efecto excesivo no tiene relación con la concentración de warfarina en plasma, sino más bien con el restablecimiento de la actividad normal de los factores de coagulación. Un exceso leve del efecto anticoagulante sin hemorragia tal vez no requiera más que el cese del fármaco. El efecto de la warfarina puede revertirse con

rapidez en el contexto de una hemorragia grave con la administración del complejo de protrombina o rFVIIa acoplados con vitamina K intravenosa. Es importante señalar que, debido a la vida media prolongada de la warfarina, tal vez no sea suficiente una sola dosis de vitamina K o rFVIIa. (Goodman & Gilman., 2011)

2.11 FARMACOVIGILANCIA EN FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

2.11.1 ESTUDIOS DEL USO DE ANTICOAGULANTES ORALES

Los estudios sobre la utilización de anticoagulantes orales son muy variados, especialmente por el riesgo de hemorragia grave que conlleva su utilización. Además, es bien sabido que una de las principales causas del ingreso a la emergencia de los hospitales es por efectos adversos causados por su utilización. Los estudios han sido variados y se les ha hecho un seguimiento para evitar los efectos adversos causados por su utilización. La utilización de la warfarina ha ido en aumento desde hace más de 10 años. Y los primeros efectos adversos graves se vieron con este medicamento. Pues mantener los rangos eficaces determinados por la INR es bastante difícil debido a las interacciones medicamentosas y alimenticias que presenta este medicamento. Las principales causas de efectos adversos causados por la utilización de la warfarina se deben principalmente a la resistencia que se observa con este medicamento. La resistencia se define como la necesidad de administrar dosis superiores a 70 mg por semana para mantener una INR dentro de la meta del rango terapéutico (Sinxadi, P., Blockman, M., 2008). La causa de la resistencia a la warfarina puede ser adquirida o hereditaria. La adquirida es la más común y puede ser debida a un pobre cumplimiento medicamentoso, interacciones con medicamentos u/o interacciones con la dieta. La resistencia hereditaria puede ser debida a mecanismos genéticos de resistencia que no son bien conocidos (Osinbowale, O., Al Malki M. et al. 2009). Recientemente, se ha encontrado que los genes CYP2C9 y VKORC1 son factores genéticos determinantes

de la respuesta de la warfarina. (Takahashi, H., 2008)

Debido a que la resistencia a la warfarina hereditaria es rara, es conveniente analizar en los pacientes los niveles de INR, la falta de adherencia, los errores de laboratorio y las interacciones medicamentosas. La carbamazepina, la trazodona y la dicloxacilina interaccionan con la warfarina incrementando su tasa de metabolismo, acortándole el tiempo de vida media en el plasma y reduciendo su efecto anticoagulante. En algunos medicamentos, este fenómeno ocurre debido a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. (Strolin, Benedetti, M., et al. 2005).

La carbamazepina disminuye la concentración en suero, y reduce el efecto anticoagulante bajo condiciones controladas (Pisani, F., Perucca, E., et al. 1990). La trazodona reduce el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina (Hardy JL, Sirois A. 1986). La dicloxacilina reduce el efecto anticoagulante de la warfarina al poco después de iniciar su consumo y se prolonga durante 3 semanas después de interrumpirse (Halvorsen S, et. al. 1999). La verdadera resistencia a la warfarina es rara (<0,1%), sin embargo, en algunos pacientes se necesitan dosis más altas que lo esperado de warfarina para obtener una INR en el rango terapéutico adecuado.

En el 2007 se realizó un estudio sobre las complicaciones de sangrado con el uso de warfarina utilizando la Base Nacional de Prescripciones de Audit Plus, las notificaciones enviadas a la FDA, las estadísticas nacionales de mortalidad atribuidas a anticoagulantes orales y los datos sobre complicaciones hemorrágicas que constan en los registros de servicios hospitalarios de urgencias. El estudio reflejó que el número de prescripciones de warfarina aumentó en un 45%, desde 21 millones en 1998 a casi 31 millones en 2004. Con esto, así mismo aumentó el número de RAM's, por lo que el Sistema de Farmacovigilancia de la FDA informó que la warfarina se encuentra entre los 10 primeros fármacos causantes de

notificaciones de efectos adversos graves, y que fue la causa del mayor número de efectos adversos graves notificados en las décadas de los noventa y dos mil. El examen de los certificados de defunción en Estados Unidos reveló que los anticoagulantes eran la primera causa de muerte entre el número total de menciones a fármacos "causantes de efectos adversos en su uso terapéutico". La información de servicios hospitalarios de urgencias de 1999 a 2003 reveló que la warfarina se asoció a unos 29.000 ingresos anuales por complicaciones hemorrágicas, y que se encontraba entre los fármacos causantes de mayor número de ingresos. Estos resultados son consistentes con los resultados publicados que indican frecuencias de hemorragia grave de hasta 10% a 16%. Este estudio concluyó que el uso de warfarina ha aumentado, y las hemorragias debidas a su empleo tienen notable prevalencia y son causa importante de mortalidad. Por estos motivos, en 2006 se añadió una advertencia en recuadro negro sobre el riesgo de hemorragia asociado a su uso en la información sobre el producto. Médicos y enfermeros deben instruir a los pacientes para que notifiquen inmediatamente signos y síntomas de hemorragia. Este mensaje se refuerza con una guía de medicación para el paciente. (Wysowski D.K., et al. 2007)

Otros estudios sobre el tratamiento con anticoagulantes orales como la warfarina han puesto de manifiesto que el tratamiento puede prevenir los accidentes cerebrovasculares en un 1% de los pacientes de alto riesgo cada año, mientras que un 3% de estos pacientes tendrían sangrados mayores y un 15% pequeños sangrados. El manejo del paciente anticoagulado con antivitamina K debe ser individualizado, se debe monitorizar el INR periódicamente y tener presente el riesgo de interacciones con la comida o con otros medicamentos. Los nuevos anticoagulantes quieren ofrecer los mismos beneficios que los antivitamina K y se presentan como fármacos más seguros y de fácil manejo. (Wysowski D.K., et al. 2007)

En el 2011 la FDA presentó un análisis detallado sobre las RAM's encontradas con el uso concomitante de anticoagulantes orales. En este informe se registró que, en Estados Unidos, entre 2 y 4 millones de personas presentaron RAM's graves por fármacos, de las cuales 128.000 podrían haber sido mortales. Un 88% de las notificaciones las hizo la industria farmacéutica y un 12% los profesionales sanitarios o los pacientes. Los fármacos asociados más a menudo a estas RA fueron el dabigatrán (Con 3,781 RAM's, de estas 542 fueron mortales, 2,367 fueron hemorragias, 291 insuficiencias renales agudas, 644 ictus y 15 insuficiencias hepáticas) y la warfarina (con 1.106 reacciones adversas graves, de las cuales 72 fueron mortales). (Wysowski D.K., et al. 2007)

En Francia, un estudio realizado en 2009 (Eneis 2) documentó que los anticoagulantes orales eran la primera causa de ingreso hospitalario por RAM's graves. Dabigatrán fue el primer causante de hemorragias graves. A partir del análisis de los casos notificados en todo el mundo, identificaron como situaciones de riesgo: La insuficiencia renal de cualquier grado (sobre todo la grave, pero se han descrito casos de hemorragia grave en pacientes con insuficiencia renal leve), la edad avanzada (sobre todo en mayores de 80 años), el peso (menos de 60 kg), los cambios de tratamiento anticoagulante (el momento del cambio, si dabigatrán es uno de los fármacos implicados, es una situación de alto riesgo), abrir la cápsula (incrementa la biodisponibilidad en un 75%), el tratamiento concomitante con otros fármacos y el riesgo de interacciones farmacodinámicas (otros anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina entre otros) o farmacocinéticas (inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona que pueden interferir en la eliminación renal de dabigatrán y fármacos inhibidores de la glicoproteína -P que inhiben el metabolismo, como la amiodarona, la dronedarona y las ciclosporinas). (Wysowski, D.K., et al. 2007)

Además, se han hecho estudios sobre la utilización de rivaroxaban en la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular. En un estudio se comparó la eficacia de este medicamento frente a warfarina. En primer lugar, comentan que la dosis diaria de rivaroxaban empleada en la fibrilación auricular era inadecuada y que la dosis óptima era de dos dosis diarias y no una sola al día, por este motivo, la FDA estimó que la dosis de 20 mg al día no estaba suficientemente documentada. En el ensayo principal, ROCKET-AF se hacen las siguientes críticas: aceptar el límite de no inferioridad en un 46 % de pérdida de eficacia en valor relativo se considera poco exigente, el análisis por protocolo puede introducir un sesgo en el tratamiento de los datos ya que un 35 % de los pacientes tratados interrumpieron el tratamiento antes de terminar el estudio (por efectos indeseados o revocación de consentimiento), el ajuste de dosis de los pacientes tratados con warfarina no se hizo de forma óptima, ya que un 55% del tiempo los pacientes estaban con INR no terapéuticos (por debajo de 2 o por encima de 3), las diferencias de eficacia entre rivaroxaban y warfarina se probaron durante los 6 primeros meses de tratamiento y después ya no se mantuvieron. La incidencia anual de hemorragias y de hemorragias graves (15% y 3,5% respectivamente) fue similar con rivaroxaban y warfarina, pero con el rivaroxaban fueron más frecuentes las hemorragias digestivas (3,2% versus 2,02%, $p < 0,001$) y con la warfarina lo fueron las intracraneales (0,8% versus 1,2%, $p < 0,05$). (Wysowski, D.K., et al. 2007)

2.12 HISTORIA DE -UNICAR-

A principios de los años 70s, el Doctor Francis Robicsek Cardiocirujano de los Estados Unidos de América, visitó Guatemala y se enteró de que el medio carecía de los factores necesarios para realizar cirugías del corazón; muchos pacientes tenían que viajar al extranjero para ser operados, lo cual representaba un alto costo económico, y dejaba sin opciones a las personas de escasos recursos económicos, quienes quedaban a la voluntad de la caridad pública.

Algunos cirujanos de hospitales nacionales hicieron esfuerzos por iniciar un programa en Guatemala pero desafortunadamente fracasaron. El Doctor Robicsek y la Fundación Heineman de Charlotte, Carolina del Norte, ofrecieron su colaboración al Gobierno del General Carlos Manuel Arana Osorio, para iniciar y organizar un programa funcional a nivel local. Mientras tanto, el Doctor Robicsek inició las gestiones para que un grupo de médicos y cirujanos guatemaltecos, fueran a las instalaciones del Hospital de Charlotte Carolina del Norte a capacitarse y así adquirir conocimientos para realizar este tipo de cirugía en Guatemala. Dicha capacitación se inició con la confirmación de la beca para cirugía cardiovascular en 1,974 otorgada al Dr. José Raúl Cruz Molina; posteriormente Cardiólogos, Anestesiólogos, Técnicos en Perfusión Extracorpórea y Enfermeras Profesionales fueron seleccionadas para entrenarse en diferentes áreas con el propósito de integrar la Unidad de Cirugía Cardiovascular en Guatemala.

Como aún no se contaba con el equipo necesario en Guatemala, el Hospital de Carolina del Norte ubicado en Charlotte, ofreció su Laboratorio de Diagnóstico Cardíaco para que se hicieran los primeros estudios a pacientes guatemaltecos sin costo alguno.

Cuarenta y tres pacientes, entre hombres, mujeres y niños de diferentes edades y procedentes de distintos hospitales de la República, acompañados por un grupo de diecisiete personas entre ellas médicos, enfermeras y personal administrativo del Ministerio de Salud Pública partieron en un avión de la Fuerza Aérea

Guatemalteca, en el mes de septiembre de 1975. Personal médico guatemalteco y norteamericano, trabajaron conjuntamente durante 48 horas consecutivas para lograr estudiar a todos los pacientes y poder regresar en el menor tiempo posible.

Los gastos de transporte, hospedaje, alimentación, hospitalización, equipo y material utilizado para los exámenes, incluyendo personal técnico, enfermería y administrativo, fueron cubiertos por la Fundación Heineman.

Gracias a esta colaboración, en noviembre de 1,975 se practicaron exitosamente las primeras cinco cirugías de corazón abierto, por el cuerpo Médico Guatemalteco asesorados por el Doctor Robicsek. Desde entonces, se ha contado con la asesoría profesional del Hospital de Charlotte y múltiples donativos de equipo médico electrónico y otros materiales.

Paralelo a estos logros, las autoridades de gobierno mostraron su interés en establecer un servicio de cirugía cardíaca a nivel nacional. Se formó una comisión que formuló un convenio entre el Ministerio de Salud Pública, Ministerio de la Defensa Nacional y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS- en el que se comprometían a proporcionar el soporte económico para la formación y funcionamiento de una Unidad de Cirugía Cardiovascular, dicho convenio fue firmado en el año 1,975.

Posteriormente el Presidente de la República General Laugerud García, mediante Acuerdo Gubernativo No. SP-G-12-76 el 24 de febrero de 1,976 autorizó la creación y funcionamiento de la Unidad de Cirugía Cardiovascular, la cual tendría su sede en el Hospital Roosevelt.

En 1,980 el Gobierno de Guatemala, subscribe un préstamo con el Gobierno Francés, para la adquisición de todo el equipo para formar una Unidad de Cirugía Cardiovascular en la ciudad de Cobán, Alta Verapaz.

Se inicia la construcción del edificio y llega todo el equipo comprado para la Unidad de Cobán. Con todas las opciones y consideraciones técnicas, políticas y económicas, adversas de crear otra unidad de cirugía cardiovascular en el país, el Doctor Raúl Cruz realiza diligencias dirigidas a racionalizar y centralizar los recursos para este servicio de alta especialización.

En 1,982 el gobierno, a través del Ministerio de Salud Pública, decide no continuar con el proyecto de Cobán y fortalecer la Unidad ya existente en la Ciudad de Guatemala y ordenó trasladar el equipo cardiovascular a la ciudad capital. Este logro, se convirtió en un nuevo problema para la insipiente unidad, ya que las instalaciones que ocupaba en ese entonces no eran suficientes ni funcionales para instalar todo el equipo. Razón por la cual el equipo fue almacenado en las bodegas del Comisariato del Ejército y posteriormente en las bodegas del Comité Nacional de Emergencia.

En enero de 1984, el Gobierno del General Mejía Vítores, colocó la primera piedra de las instalaciones propias de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala, en campos del Hospital Roosevelt.

En 1,993 un grupo de pacientes operados del corazón en el extranjero por el Doctor Rafael Espada en el Hospital Metodista de Houston, y a iniciativa del Ingeniero Renato Del Core, decidieron asociarse para apoyar a compatriotas de escasos recursos para financiar la cirugía de corazón y como resultado se formó la Asociación Médica Guatemalteca Doctor Rafael Espada -AMEGESO- .

El Doctor Rafael Espada desde ese momento se integró a UNICAR, como un Cirujano Cardiovascular y Asesor Profesional Ad Honorem viniendo al país para colaborar con el cuerpo médico guatemalteco, para realizar intervenciones quirúrgicas de alto grado de dificultad y contribuir en la capacitación de personal médico y paramédico; ha contribuido en forma importante a través de su prestigio

internacional, múltiples donaciones de equipo médico, quirúrgico, electrónico y otros materiales, a través de fundaciones, asociaciones y personas particulares.

El 19 de mayo de 1,994 durante el gobierno del Licenciado Ramiro De León Carpio, a través del Acuerdo Gubernativo No. 236-94 se autoriza la creación y funcionamiento de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala – UNICAR- con un nuevo modelo de administración y funcionamiento, donde el Ministerio de Salud Pública y AMEGESO convienen dirigir y administrar la Unidad por medio de un Consejo de Administración integrado por representantes de AMEGESO y del Ministerio de Salud Pública; el Ministerio de la Defensa Nacional y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social quedan separados del convenio. Dentro de la nueva administración y con fondos de AMEGESO y del Ministerio de Salud Pública, siempre bajo la dirección del Doctor Raúl Cruz Molina, se logra después de 10 años de construcción, terminar el edificio actual de UNICAR y después de más de 12 años de estar abandonado, el equipo francés es instalado y puesto a funcionar.

La demanda de servicios crece, siendo las instalaciones físicas y equipo insuficientes. El Gobierno de Guatemala a instancias del Consejo de Administración de UNICAR a través del Ministerio de Salud Pública aprobó la ampliación del pequeño edificio de la Unidad a un Hospital de 75 camas, tres salas de operaciones, amplios servicios de intensivo, y la aportación de un equipo de angiografía digital de alta resolución y de equipo médico electrónico moderno.

En 1,997 se incorporó a UNICAR el Doctor Aldo Castañeda para trabajar en Cirugía Cardiovascular Pediátrica, lo cual dio un apoyo invaluable a la Cirugía Infantil en Guatemala.

En el año 1,998 se organizó la fundación Aldo Castañeda que se unió a los esfuerzos de UNICAR en la cirugía cardiovascular de Guatemala, dando aportes de suma importancia, tanto a nivel académico como de capacitación de personal guatemalteco; así como donaciones de equipos médico, electrónicos, becas

especialmente en el área de pediatría y contribuyeron en la infraestructura y equipamiento de dos quirófanos.

Por cuestiones de índole político en el año 2,001 se intentó cambiar la estructura administrativa de la unidad, hubo un respaldo de la opinión pública en favor de UNICAR, sin embargo, se reestructuró el consejo de administración, quedando 3 representantes del Ministerio de Salud Pública, 3 representantes de AMEGESO, e incorporando a un representante de la Fundación Aldo Castañeda con sus respectivos suplentes.

En el año 2,003 fue concluido e inaugurado el edificio actual de la unidad.

4. JUSTIFICACIÓN

La utilización de fármacos anticoagulantes orales como la warfarina, se ha visto en aumento en las últimas décadas y junto con esto ha aumentado el riesgo de hemorragia grave que conlleva su utilización. Es bien sabido que una de las principales causas del ingreso a la emergencia de los hospitales es por este medicamento. Y los primeros efectos adversos graves se vieron con su utilización, pues mantener los rangos eficaces determinados de INR es complicado debido a las interacciones medicamentosas y alimenticias que presenta. Es por esto que la FDA informó (en el 2004) que la warfarina se encontraba entre los 10 primeros fármacos causantes de notificaciones de efectos adversos graves, y que fue la causa del mayor número de efectos adversos graves notificados en las décadas de los noventa y dos mil.

A pesar de que los estudios sobre su utilización, eficacia y seguridad son variados, resultan poco concluyentes y su relevancia se queda corta cuando dichos resultados se intentan introducir al ámbito clínico de la población guatemalteca; puesto que los resultados obtenidos son propios de otros países o regiones diferentes, cuya población presenta una idiosincrasia diferente a la nuestra. Dicha información, sin embargo, si tiene un valor orientativo y educativo y representa la base para lograr análisis más profundos en nuestro país. Es importante tener en cuenta que contar con datos propios del país tiene mayor relevancia y valor clínico, y pueden estimular a la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional, puesto que al no contar con la información necesaria lograr la detección de un problema por parte de las autoridades toma más tiempo y determinar una solución adecuada se torna complicado.

En Guatemala, a la fecha, no se cuenta con ningún estudio prospectivo publicado que respalde una utilización segura de este medicamento, en el cual se identifiquen las reacciones adversas más frecuentes asociadas a su utilización y se desconoce si existen notificaciones espontáneas realizadas en base a sus efectos adversos.

Es por esto que se consideró importante realizar este estudio de farmacovigilancia en los pacientes de inicio, reinicio y uso prolongado del tratamiento con anticoagulantes orales en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala – UNICAR-, para establecer la seguridad y eficacia de la utilización de warfarina en pacientes ambulatorios que acuden a consulta externa en dicho departamento. Logrando de esta manera establecer cuáles son las reacciones adversas graves más frecuentes que afectan a la población guatemalteca con su utilización. La finalidad de esto es disminuir las hospitalizaciones y/o prolongación de la estancia hospitalaria de los pacientes que utilizan dicho medicamento, puesto que implican un costo socio-sanitario para el sector de salud; pero principalmente, se realizó para mejorar la atención dada a los pacientes, mejorando su calidad de vida y evitando que dicho tratamiento culmine con complicaciones importantes como la muerte del paciente.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de warfarina en los pacientes que inician o reinician tratamiento ambulatorio con anticoagulantes orales en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala –UNICAR-.

5.2 Objetivos Específicos

- 5.2.1. Establecer la frecuencia de los eventos adversos asociados al tratamiento de warfarina en los pacientes que inician o reinician el tratamiento.
- 5.2.2. Identificar, analizar y describir cuales son las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la utilización de warfarina.
- 5.2.3 Determinar la relación de las reacciones adversas con los valores de INR que presenten los pacientes
- 5.2.4 Clasificar la gravedad de los efectos adversos según los grados I, II, III y IV aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).
- 5.2.5 Analizar la causalidad de las posibles reacciones adversas encontradas mediante el Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado, utilizado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- 5.2.6 Notificar las reacciones adversas más frecuentes al Centro Centinela de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, (SECOTT).

6. MATERIALES Y METODOS

6.1 Universo de trabajo

Pacientes de inicio o reinicio y uso prolongado del tratamiento ambulatorio con warfarina en una clínica de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala - UNICAR-, durante un mes del tratamiento. Se tomó la muestra de pacientes que desearon participar voluntariamente en el estudio y que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión.

6.2 Materiales

6.2.1 Recursos humanos:

- Investigadora: Br. Andrea María Solórzano Arriola.
- Asesora: MSc. Maria Alejandra Ruiz.
- Coasesor: Dr. Walter Mazariegos.
- Revisora: MSc. Eleonora Gaitán Izaguirre.

6.2.2 Recursos Institucionales:

- Biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala
- Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala –UNICAR-.

6.2.3 Recursos materiales:

- Papelería y útiles de escritorio.
- Bibliografía de referencia.
- Computadora personal.
- Impresora
- Cartuchos de tinta.
- Ficha técnica de recolección de datos.
- Ficha médica de los pacientes.

- Resultados de laboratorio.
- Boleta de Notificación Espontánea.
- Teléfono.

6.2.4 Instrumentos

- Software Excel Office.
- Software Word Office.
- Calculadora.
- Computadoras con el software Windows Vista.

6.3 METODOLOGÍA

Procedimiento:

- Se realizó una revisión del material bibliográfico sobre los anticoagulantes orales, especialmente sobre el medicamento en cuestión: la warfarina. En donde se puso especial énfasis en la monografía completa del medicamento, así como sus posibles efectos adversos. Además, se buscó toda la información relacionada con la farmacovigilancia en Guatemala y otros países.
- Se realizó un estudio de tipo longitudinal prospectivo. Este estudio así mismo se dividió en varias fases:

Fase I:

- Se llenó una hoja de recolección de datos por cada paciente que consintió participar en el estudio previo al inicio o reinicio del tratamiento con warfarina; esta ficha proporcionó los datos generales y basales de cada paciente (ver anexo 4). Con lo cual se analizó y discutió la aparición de los posibles efectos adversos ocasionados por el tratamiento anticoagulante de warfarina y el grado de severidad de éstos.

Fase II:

- Se realizaron entrevistas a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, por medio de una serie de preguntas que iban orientadas hacia la determinación de posibles reacciones adversas, la magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, tomando en cuenta el INR descrito en los resultados de laboratorio. Seguidamente se les dio un seguimiento telefónico, una vez a la semana durante un mes, para determinar si presentaban algún tipo de reacción adversa.

Fase III:

- Las reacciones adversas encontradas fueron clasificadas según su gravedad en el esquema aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

Fase IV:

- Se determinó por medio del Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado (el cual es utilizado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social) cuales eran los efectos adversos asociados a la utilización de warfarina.

6.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Tipo de investigación:** Longitudinal, se evaluó la frecuencia de la aparición de reacciones adversas por factores como el género, la edad y el INR.
- **Diseño del muestreo:** Muestreo por conveniencia, se tomaron todos los casos que cumplían con los criterios de inclusión y que acudían a la Clínica de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala –UNICAR-. Teniendo siempre en cuenta realizar los ajustes estadísticos necesarios en caso de pacientes que hubieran decidido abandonar el estudio de forma anticipada (pacientes Lost to Follow-up).

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes que iniciaron tratamiento ambulatorio de anticoagulantes orales con warfarina en una clínica de la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala –UNICAR-
- Pacientes ambulatorios que reiniciaron el tratamiento con warfarina, y llevan más de un mes de no estarlo tomando.
- Pacientes de uso prolongado del tratamiento ambulatorio con warfarina y llevaban más de 6 meses de estarlo tomando.
- Pacientes de 18 años en adelante.
- Pacientes que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio.
- Pacientes atendidos en la clínica de consulta externa de UNICAR.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no asistieron con regularidad a sus citas.
- Pacientes que no realizaron los exámenes de tiempos de protrombina e INR
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes a los cuales fue imposible darles el seguimiento vía telefónica.
- Pacientes que dejaron la investigación.

- **Diseño de análisis estadístico:**
 - Los datos se organizaron y resumieron por medio de frecuencias absolutas y relativas, tablas y gráficas.
 - La asociación de los factores (género, edad, e INR) y la variable respuesta (presencia de reacciones adversas) se evaluó en la población por medio de tablas de contingencia y los estadísticos correspondientes: Chi-cuadrado llevado a cabo con un nivel de confianza del 95%.

7. RESULTADOS

Tabla No. 7

Título: “Datos Generales de los pacientes de la Consulta Externa de UNICAR”

Datos	No. de pacientes	No. de pacientes que mostraron variaciones en el INR
Pacientes		
Inicio	13	
Reinicio	2	
Uso prolongado	24	
Genero		
Femenino	19	8
Masculino	20	9
Rango de edad		
20 – 40	10	4
41 – 60	16	6
61 – 80	13	7
Consumo de alcohol	1	1
Interacciones Vitaminosas	22	16
Interacciones Alimenticias	24	19

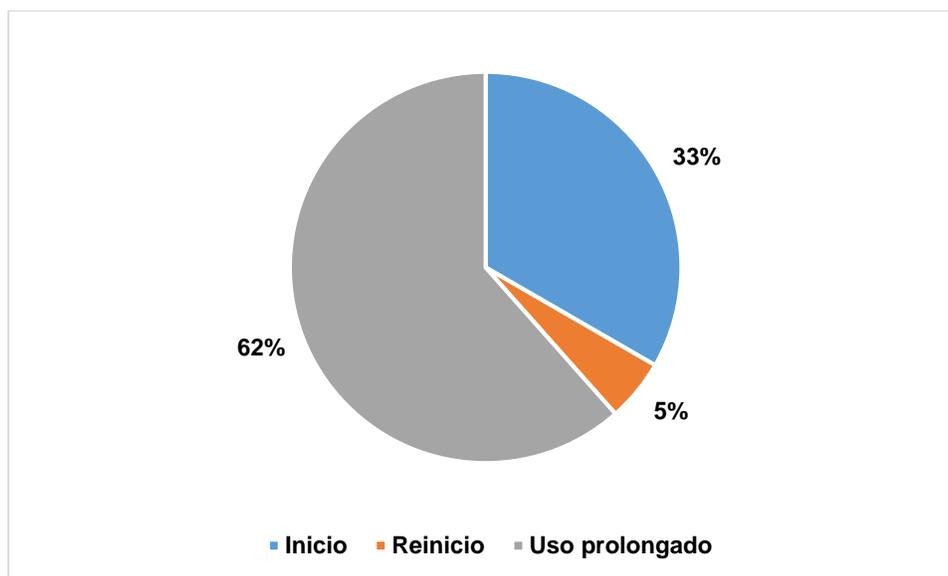
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la tabla se observa la información general recabada de la hoja de datos de los 39 pacientes del estudio de la consulta externa de UNICAR. En la misma, se da la información del No. de pacientes, el género, rango de edad, pacientes que dijeron consumir alcohol (de forma esporádica), pacientes que consumían vitaminas y pacientes que no cuidaban del todo su dieta. Además, se da una comparación del No. de pacientes que mostraron variaciones en el rango normal de INR (2-3) según las categorías descritas anteriormente.

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Gráfica No. 7.1

Título: “Porcentaje de pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina”



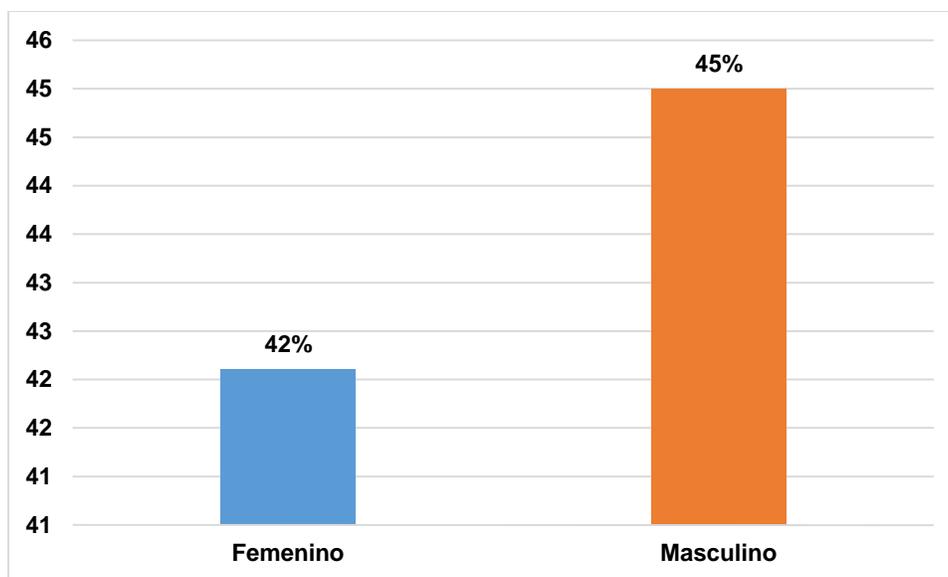
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se observa el universo de trabajo: Pacientes de tratamiento anticoagulante de warfarina, los cuales asistían a consulta externa en UNICAR. La muestra incluye a pacientes de inicio, reinicio y uso prolongado del tratamiento anticoagulante con warfarina, dando un total de 39 pacientes. Del total de pacientes 33% (13) pertenecían a pacientes de inicio del tratamiento, 5% (2) de los pacientes pertenecían a pacientes de reinicio del tratamiento y un 62% (24) pertenecían al grupo de uso prolongado del tratamiento anticoagulante.

7.2 FACTORES QUE AFECTAN LOS VALORES OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE INR

Grafica No. 7.2.1

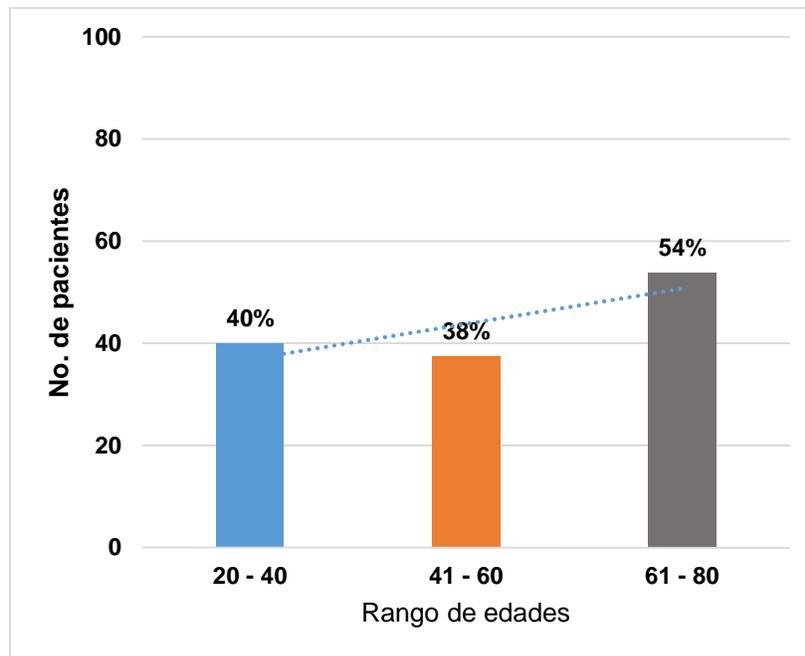
Título: “Variabilidad en el INR según Género”



Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

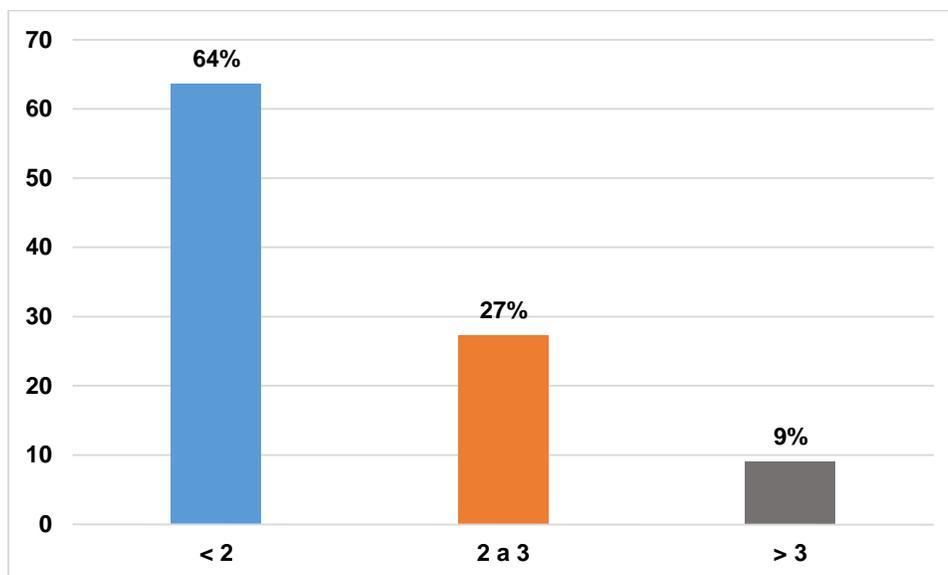
Nota: En la gráfica se observa la variabilidad en los resultados presentados del INR según el género del paciente. El rango normal de INR para pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina se encuentra entre 2 – 3. Del total de los pacientes femeninos (8/18) mostraron valores fuera del rango normal de INR, por otro lado, del total de los pacientes masculinos (9/20) mostraron valores fuera del rango normal de INR.

Grafica No. 7.2.2
Título: “Edad y variaciones en el INR”



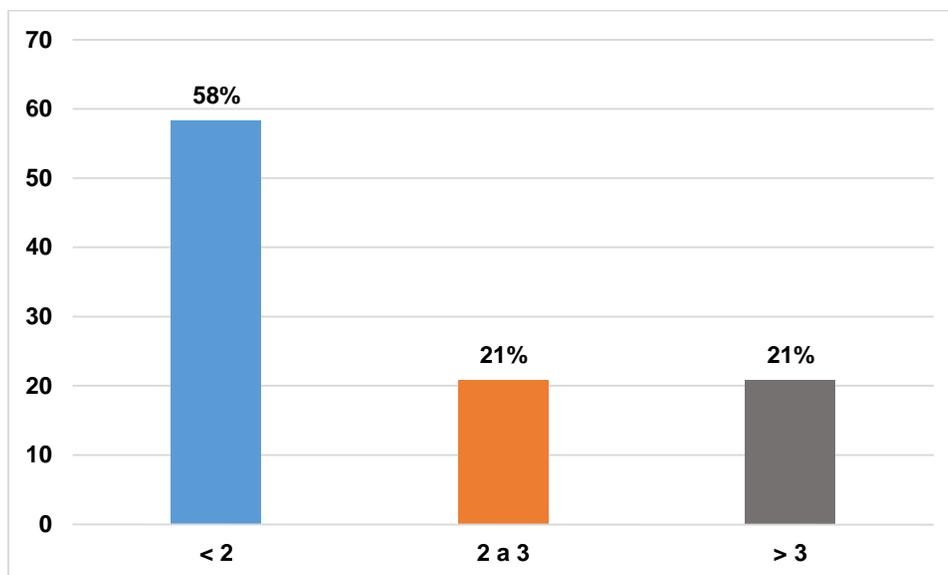
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se muestra la relación entre INR y la edad de los pacientes. Durante la práctica se pudo observar que los pacientes entre el rango de edad de 61-80 años mostraron el mayor No. de variaciones fuera del rango normal de INR (7/13), seguido por los pacientes en el rango de edad de 20-40 años (4/10). Se puede observar una tendencia en aumento con la edad y las variaciones de INR.

Grafica No. 7.2.3**Título: “Consumo de vitaminas y posibles variaciones en el INR”**

Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se muestra la relación entre el consumo de vitaminas y las posibles variaciones en los resultados de INR. Se sabe que el consumo de vitaminas que presenten un mecanismo de acción relacionado con el mecanismo de acción de la warfarina puede interferir directamente con una disminución o aumento en los valores de INR. Del total de los pacientes que dijeron consumir vitaminas (22), 14 mostraron valores < 2, 6 pacientes se encontraron entre el rango normal y 2 pacientes mostraron valores >3.

Grafica No. 7.2.4**Título: “Variaciones en el INR por Interacciones Alimenticias”**

Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: Las interacciones alimenticias tienen una relación directa con la variabilidad en los resultados obtenidos de INR. En la gráfica se muestra dicha variación. Se sabe que el consumo de alimentos, especialmente los alimentos ricos en vitamina K, interfieren directamente con la cascada de coagulación lo cual puede traducirse en un aumento o disminución en los valores de INR. De la totalidad de los pacientes 14 (58%) mostraron valores < 2 y 5 (21%) mostraron valores > 3.

Tabla No. 7.2.5

Título: “INR, Posibles efectos Adversos e Interacciones Medicamentosas”

Fármaco	1era. Toma INR			2da. Toma INR			Efectos Adversos	Interacción Medicamentosa
	< 2	2 – 3	>3	< 2	2 – 3	>3		
Uso Cardiovascular	< 2	2 – 3	>3	< 2	2 – 3	>3		
Telmisartán		1			1		Cansancio Hipotensión	Digoxina Digoxina
Amiodarona	1				1		Hemorragia	Warfarina
Amiodarona	2				2		Cambios en INR	warfarina
Carvedilol	1				1		Hinchazón	Warfarina
Carvedilol	1				1		Cansancio, falta de aire	warfarina
Diuréticos	< 2	2 – 3	>3	< 2	2 – 3	>3		
Espironolactona	1				1		Hemorragia	warfarina
Espironolactona	1		1	1	1		Cambios en INR	warfarina
Furosemida		1		1			Hipotensión	Lisinopril
Antibióticos	< 2	2 – 3	>3	< 2	2 – 3	>3		
Claritromicina	1			1			Hemorragia	warfarina
Claritromicina	1			1			Cambios en INR	warfarina
Hipoglucemiantes	< 2	2 – 3	>3	< 2	2 – 3	>3		
Metformina		1			1		Potencializa el efecto de los anticoagulantes.	warfarina

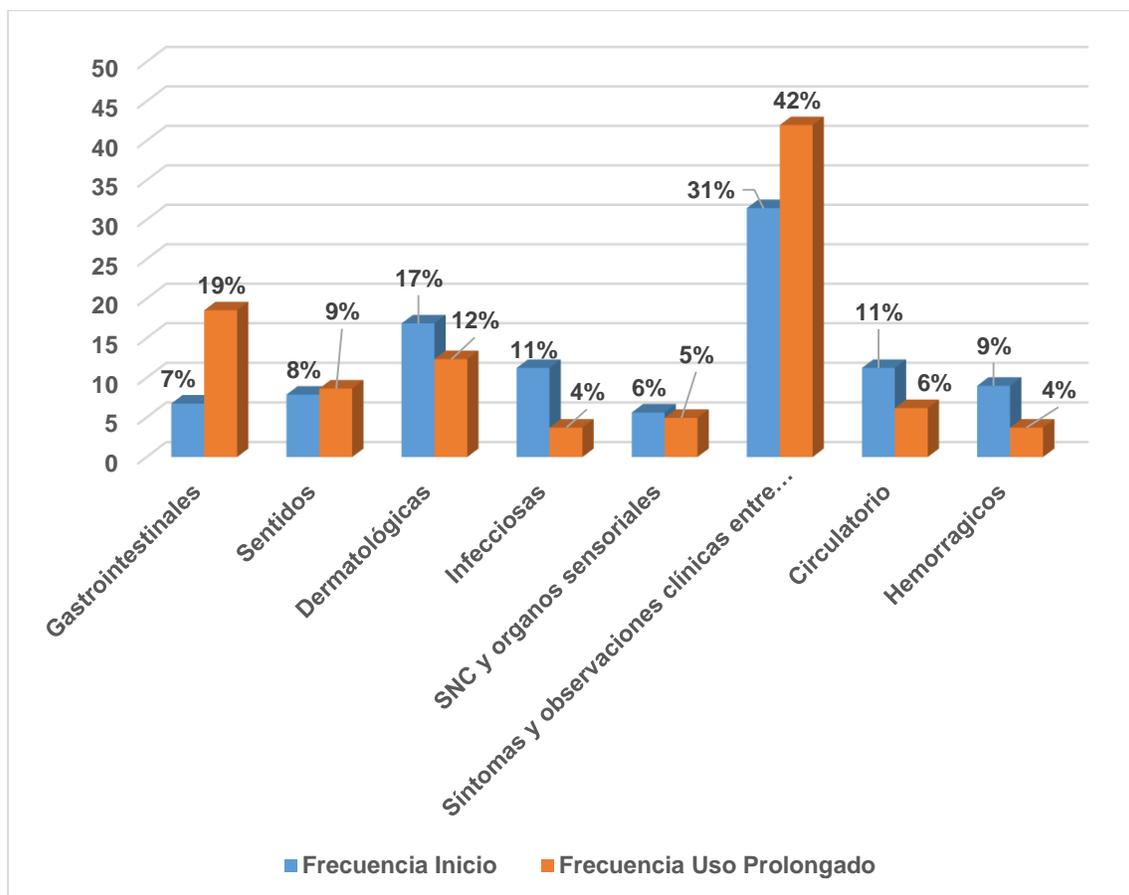
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la tabla se puede observar las interacciones medicamentosas presentadas por los pacientes durante el estudio, tanto con el tratamiento con warfarina como con algún tratamiento concomitante. Los síntomas descritos en la misma son aquellos que fueron posible observar en el estado sintomatológico de los pacientes. Se dividieron los medicamentos en cuatro grupos principalmente, se determinó la variación en el rango INR con el cual estaba relacionado y el efecto adverso provocado. Los medicamentos diuréticos (espironolactona) y los cardiovasculares (amiodarona) mostraron la mayor variación en el INR (4) de los pacientes. Los efectos adversos provocados por las interacciones medicamentosas fueron: hemorragias, potencialización del efecto anticoagulante, cambios en el INR, cansancio, hinchazón e hipotensión.

7.3 POSIBLES EFECTOS O SÍNTOMAS DESCRITOS POR LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON WARFARINA:

Grafica No. 7.3

Título: “Comparación de los posibles efectos descritos por los pacientes durante el tratamiento anticoagulante con warfarina”



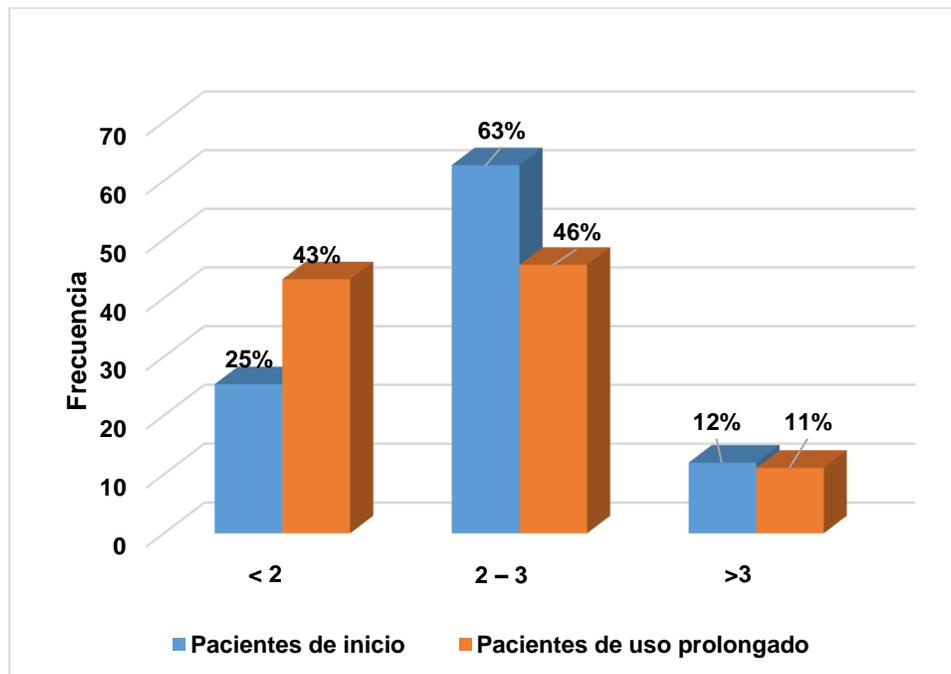
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se pueden observar los posibles efectos adversos descritos por los pacientes durante el tratamiento anticoagulante con warfarina. Para el mismo, se identificaron un total de 89 posibles efectos adversos en los pacientes de inicio del tratamiento y un total de 84 posibles efectos en pacientes con tratamiento prolongado. Cabe resaltar que cada paciente puede haber padecido varios efectos adversos por categoría. Se observó mayor diferencia entre el No. de posibles efectos adversos de tipo gastrointestinal entre los pacientes de inicio y uso prolongado del tratamiento (26% y 49% respectivamente), seguido por posibles efectos adversos de tipo infecciosos (11% pacientes inicio y 4% pacientes de uso prolongado del tratamiento), y hemorrágicos (9% pacientes de inicio y 4% pacientes de uso prolongado del tratamiento).

7.4 RELACIÓN ENTRE EL INR Y LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS O SÍNTOMAS DESCRITOS POR LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON WARFARINA:

Grafica No. 7.4

Título: “Posibles reacciones adversas según determinación de INR en los pacientes del tratamiento anticoagulante con warfarina”



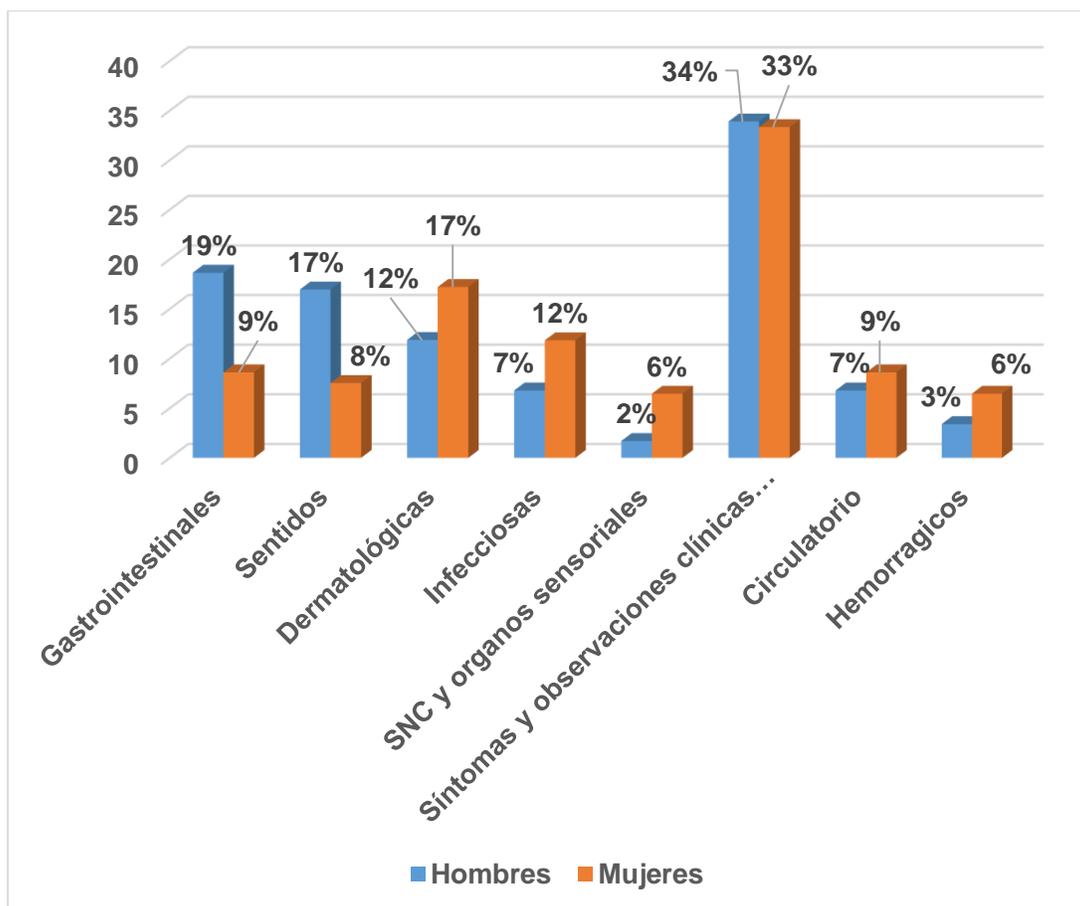
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica No. 7.4 se puede observar la comparación de la frecuencia de los posibles efectos adversos descritos por los pacientes de inicio y uso prolongado del tratamiento anticoagulante con warfarina. Los pacientes de uso prolongado mostraron mayor No. de posibles efectos adversos en un rango de INR < 2 con un 43%. Por otro lado, los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento mostraron un mayor No. de posibles efectos adversos en un rango normal de INR (2 - 3) 63% y en un rango > 3 12%.

7.5 RELACIÓN ENTRE LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS O SÍNTOMAS DESCRITOS POR LOS PACIENTES Y SU GÉNERO

Gráfica No. 7.5

Título: “Relación entre los posibles efectos adversos y el género”



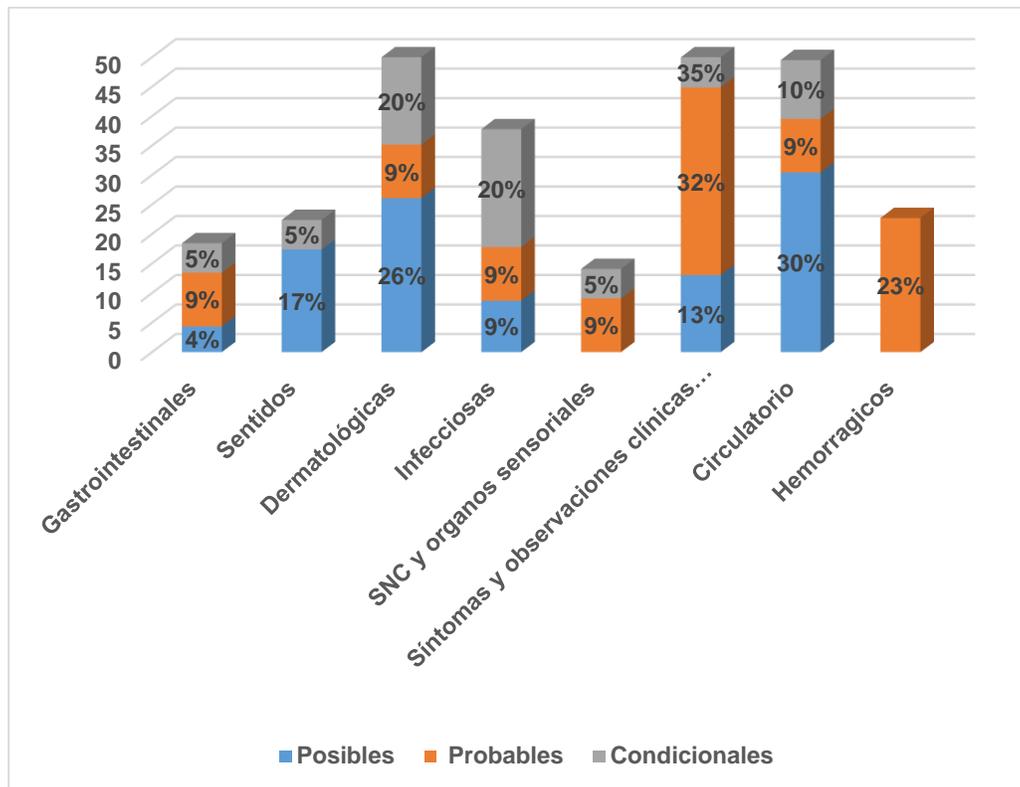
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica No. 7.5 se observa la frecuencia de los posibles efectos adversos según el género del paciente. El género femenino presentó un mayor número de posibles efectos del tipo dermatológico (17%), infeccioso (12%), sistema nervioso central y órganos sensoriales (6%), circulatorio (9%) y hemorrágicos (6%). El género masculino mostró un mayor número de posibles efectos adversos del tipo gastrointestinal (19%), sentidos (17%) y síntomas y observaciones clínicas entre otros (34%).

7.6 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL USO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DE WARFARINA SEGÚN EL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

Gráfica No. 7.6.1

Título: “Análisis del Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado Pacientes de Inicio del Tratamiento”

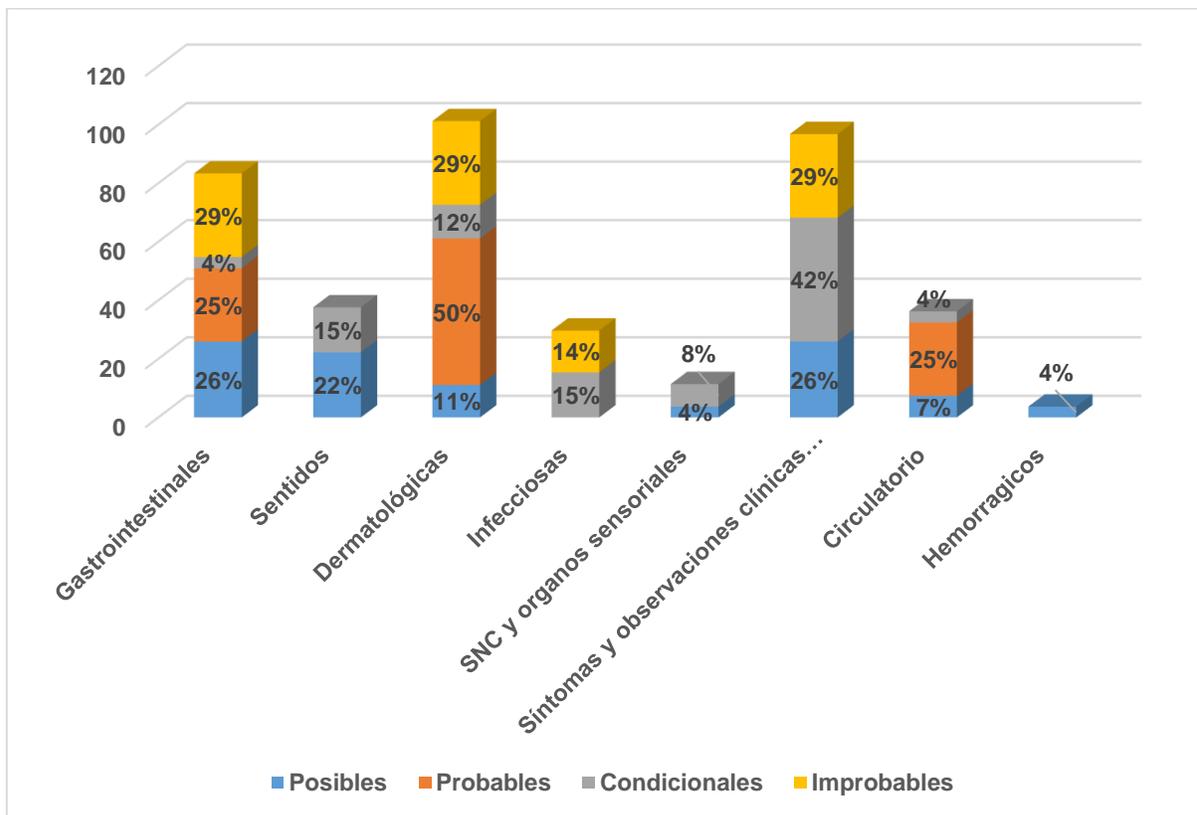


Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se puede observar un análisis detallado de la frecuencia de los efectos adversos encontrados en los pacientes de inicio del tratamiento, después del análisis de causalidad a través del Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado. Se pudieron determinar efectos adversos de tipo probable, posible y condicionales. Durante el análisis se excluye la clasificación condicional pues existen razones alternativas para dichos efectos adversos. En cuanto a la relación de la causalidad se puede decir con una probabilidad de 6-7 que se encontraron efectos adversos de tipo gastrointestinales, dermatológicos, infecciosos, sistema nervioso central y órganos sensoriales, síntomas y observaciones clínicas entre otros y circulatorios y hemorrágicos. Con una posibilidad de 4 – 5 principalmente efectos adversos de tipo gastrointestinales, sentidos, dermatológicos, infecciosos, síntomas y observaciones clínicas entre otros y circulatorio. Y finalmente de tipo condicional con una posibilidad de 1 – 3 se encontraron efectos adversos de tipo gastrointestinal, sentidos, dermatológicos, infecciosos, sistema nervioso central y órganos sensoriales, síntomas y observaciones clínicas entre otros y circulatorio.

Gráfica No. 7.6.2

Título: “Análisis del Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado Pacientes de Uso Prolongado del Tratamiento”

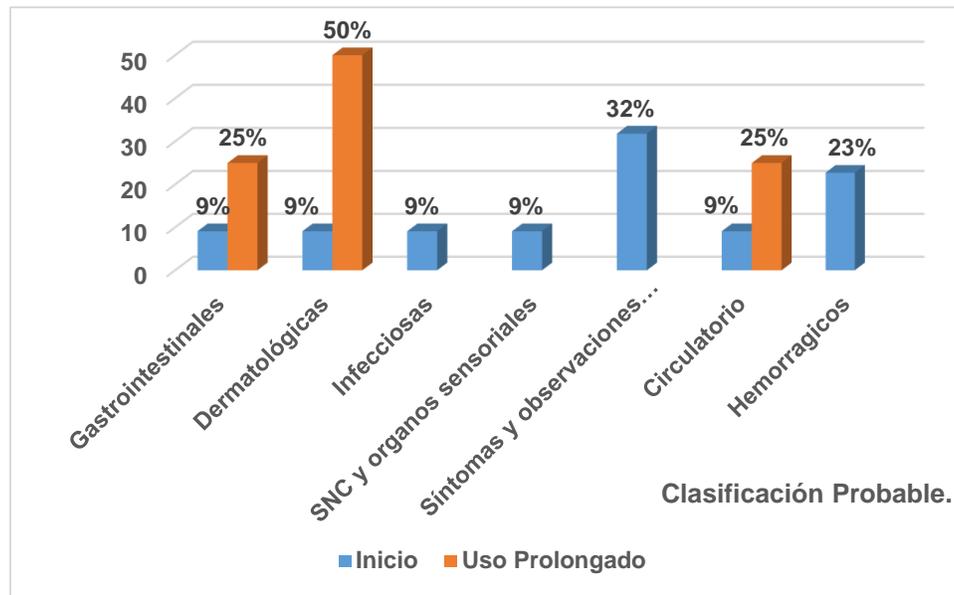


Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se puede observar un análisis detallado de la frecuencia de los efectos adversos encontrados en los pacientes de uso prolongado del tratamiento, después del análisis de causalidad a través del Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado. Se pudieron determinar efectos adversos de tipos probables, posibles, condicionales e improbables. Durante el análisis se excluye la clasificación condicional e improbable pues existen razones alternativas para dichos efectos adversos. En cuanto a la relación de la causalidad se puede decir con una probabilidad de 6-7 efectos adversos del tipo gastrointestinal, dermatológicos y de circulatorio. Con una posibilidad de 4-5 efectos adversos del tipo gastrointestinal, sentidos, dermatológicas, sistema nervioso central y órganos sensoriales entre otros, síntomas y observaciones clínicas entre otros, circulatorio y hemorrágicas. De tipo condicional con una posibilidad de 1-3 se encontraron efectos adversos del tipo gastrointestinal, sentidos, dermatológicas, infecciosas, sistema nervioso central y órganos sensoriales entre otros y circulatorios. Y finalmente con una improbabilidad ≤ 0 efectos adversos del tipo gastrointestinal, dermatológicas, infecciosas y síntomas y signos sensoriales entre otros.

Tabla No. 7.6.3

Título: “Efectos adversos presentados por los pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina según el algoritmo de Karch y Lasagna Modificado, clasificación probable”

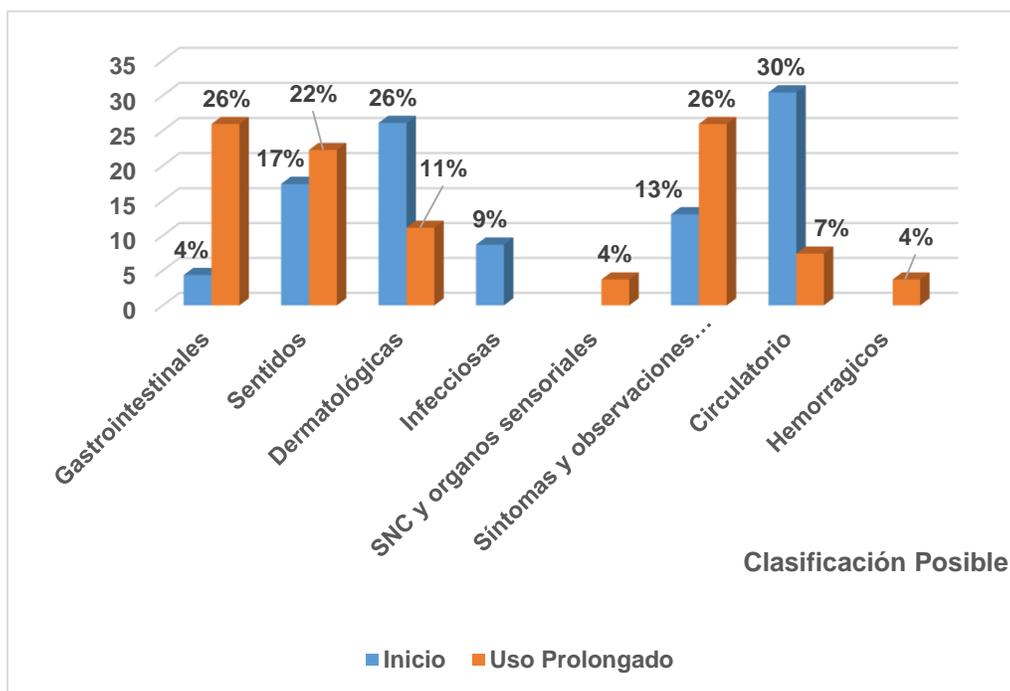


Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: Después de aplicar el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado para la determinación de los efectos adversos en los pacientes de inicio y uso prolongado del tratamiento de anticoagulantes orales con warfarina se determinó la frecuencia de las reacciones adversas probables. Los pacientes de inicio mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo infecciosos (9%), del sistema nervioso central y órganos sensoriales (9%), síntomas y observaciones clínicas entre otros (32%) y hemorrágicos (23%). Los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (25%) y dermatológicas (50%).

Gráfica No. 7.6.4

Título: “Efectos adversos presentados por los pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina según el Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado, clasificación posible”

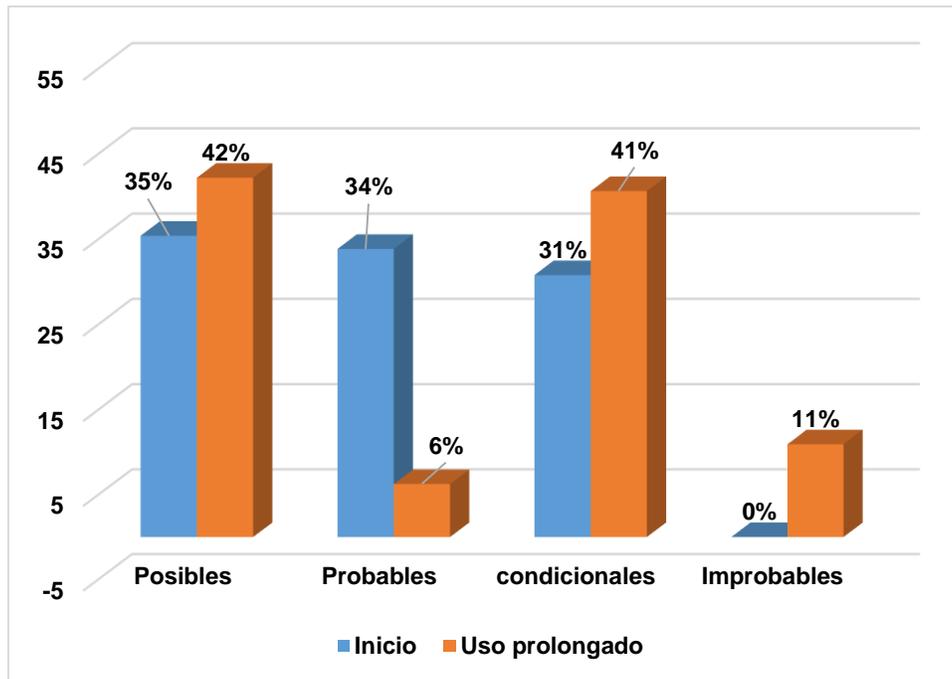


Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se puede observar los resultados de la aplicación del Algoritmo de Karch y Lasagna modificado para la determinación de los efectos adversos en los pacientes de inicio y uso prolongado del tratamiento de anticoagulantes orales según la clasificación posibles. Los pacientes de inicio mostraron mayor frecuencia de efectos adversos dermatológicas (26%), infecciosos (9%) y circulatorios (30%). Por otro lado, los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (26%), sentidos (22%), del sistema nervioso central y órganos sensoriales (4%), sistemas y observaciones clínicas entre otros (26%) y hemorrágicos (4%).

Gráfica No. 7.6.5

Título: “Efectos adversos presentados por los pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina según el Algoritmo de Karch y Lasagna Modificado”



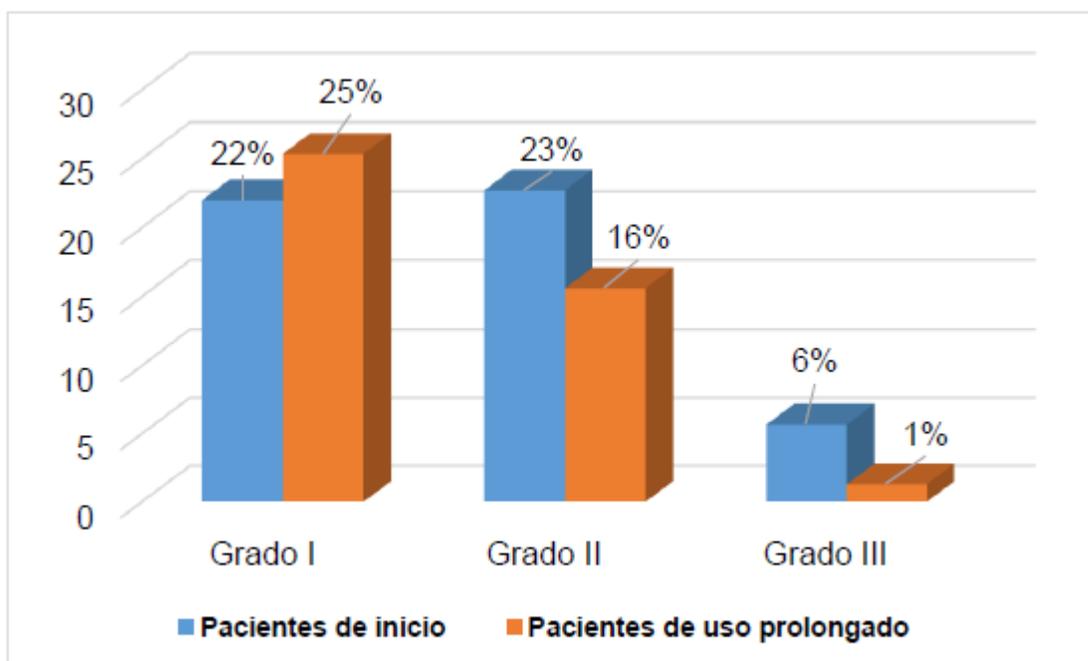
Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se puede observar la totalidad de los casos reportados durante el estudio. Los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento anticoagulante mostraron un 35% de efectos adversos posibles, 34% probables y 31% condicionales. En el grupo de pacientes de uso prolongado del tratamiento anticoagulante se pudo determinar que el 42% de los casos fueron posibles, el 6% probables, el 41% condicionales y el 11% improbables.

7.7 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO DE SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTES ORALES DE WARFARINA.

Gráfica No. 7.7

Título: “Clasificación según el grado de severidad de las reacciones adversas encontradas en los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento anticoagulante de warfarina”



Fuente: Datos experimentales obtenidos a partir de las Hojas de Recolección de Datos de los Pacientes de Consulta Externa (COEX), en UNICAR durante el 2014.

Nota: En la gráfica se observa el grado de severidad de las reacciones adversas después del análisis de causalidad encontradas en los pacientes con tratamiento de anticoagulantes orales, la frecuencia de grado I fue mayor tanto en los pacientes de inicio del tratamiento (22%) como en los pacientes de uso prolongado del tratamiento (25%), el grado II y el grado III fue mayor en los pacientes de inicio del tratamiento (23% y 6% respectivamente).

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La farmacovigilancia es la ciencia que recoge, vigila, investiga y evalúa la información sobre los efectos adversos. La importancia de la realización de este estudio se debe a que aunque la warfarina sódica es uno de los principales anticoagulantes orales utilizados en la práctica clínica presenta las siguientes desventajas: un rango terapéutico estrecho (lo que obliga al monitoreo regular del INR para optimizar su efectividad y minimizar el riesgo de hemorragia) y múltiples interacciones alimenticias y medicamentosas lo cual obliga a un ajuste de dosis continuo. Aún así, posee el predominio en el tratamiento de enfermedades trombóticas. (Goodman & Gilman., 2011)

Universo de trabajo

En el estudio se realizó un seguimiento terapéutico a un total de 46 pacientes durante un mes y luego se les dio un seguimiento telefónico durante un mes para determinar la aparición de efectos adversos al medicamento. Del total de pacientes entrevistados 39 pacientes terminaron con éxito el estudio y cumplían con los criterios de inclusión establecidos al inicio de la investigación. El 33% de los pacientes eran de inicio de tratamiento, el 5% eran pacientes de reinicio del tratamiento (los cuales por motivos personales no habían podido asistir a las citas médicas por más de un año y presentaban los efectos adversos propios de la utilización de warfarina) y 62% de los pacientes eran de uso prolongado del tratamiento anticoagulante con warfarina (más de 6 meses de utilización). (Tabla No. 7) A pesar de que el estudio estaba enfocado específicamente hacia los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento, se decidió incluir en el mismo los datos obtenidos de los pacientes de uso prolongado del tratamiento para una apropiada comparación de los resultados de ambos grupos. Esto debido a que el control del tratamiento se enfoca en factores de riesgo como la edad del paciente, su dieta y el uso de otros medicamentos y plantas medicinales simultáneamente y aunque el

control adecuado de la dosis es fundamental al inicio del tratamiento el manejo adecuado del mismo es independiente del tiempo.

Los datos obtenidos durante el estudio coinciden con un reciente estudio llevado a cabo por la FDA denominado: Warfarina (aldocumar®): La farmacogenética; Explica los efectos anticoagulantes y sobre todo pone de manifiesto la dificultad para controlar el tratamiento: “Este es un fármaco de difícil manejo porque su dosis óptima depende de factores de riesgo como la edad del paciente, su dieta y el uso de otros medicamentos y plantas medicinales simultáneamente. Si toman dosis más altas de las adecuadas presentan riesgo de hemorragias, y si reciben menor dosis de la necesaria pueden presentar trombosis. La dosificación es trascendente al inicio del tratamiento, pues se corre el riesgo de presentar hemorragias”.

Factores que afectan los valores obtenidos en las pruebas de INR:

La necesidad de realizar un control periódico de INR para ajustar la dosis de warfarina, se debe precisamente a la gran variabilidad en la respuesta a su efecto anticoagulante. Existen muchos factores que pueden modificar la dosis necesaria para obtener el efecto anticoagulante deseado.

La dosis requerida para alcanzar un adecuado estado de anticoagulación con warfarina, depende de variables como la edad, el género, el índice de masa corporal, la ingesta de vitamina K, la comorbilidad (como diabetes mellitus, enfermedad coronaria y falla cardíaca) y la ingesta concomitante de otros fármacos que inducen o inhiben la farmacocinética de la warfarina o que alteran la coagulación por otros mecanismos. (Greenblatt DJ, VON Moltke LL. 2005)

Ya que muchos factores afectan la respuesta a la warfarina, la terapia es difícil de controlar y amerita gran colaboración por parte del paciente, quien debe recibir adecuada educación del equipo de salud. Estos factores (como ya se nombró

anteriormente) pueden ser: fisiológicos, patológicos o medicamentosos, los que pueden aumentar o disminuir la respuesta anticoagulante a la warfarina. No se debe pasar por alto otro factor importante como es el equipo de salud (laboratoristas-médicos) encargados de guiar el control del paciente.

Del total de los integrantes del estudio, se observó que el 44% de los pacientes presentaron variaciones en los valores normales de INR, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (45% y 42% respectivamente, ver gráfica No. 7.2.1) se determinó que el género masculino tiende a presentar mayor variabilidad. Los niveles de INR fueron variables desde la sub-anticoagulación hasta la sobre-anticoagulación.

La edad es otro factor determinante para un control adecuado del INR, es aconsejable que, en sujetos mayores de 60 años, se inicie la terapia con dosis más bajas de las recomendadas para personas jóvenes y realizar controles periódicos de INR de manera más estricta. En el estudio se logró determinar que a mayor edad en el paciente mayor variabilidad en los valores normales de INR se pueden observar. Para esto se dividió a los pacientes en 3 grupos según los rangos de edad: 20-40 años de edad, de 41 a 60 años de edad y de 61 a 80 años de edad. El grupo con mayor número variaciones de INR fueron los pacientes pertenecientes al rango de 61 a 80 años de edad (54%) por lo cual se puede concluir que los pacientes mayores de 60 años de edad presentaban mayores variaciones en el INR. (Gráfica No. 7.2.2) Se han propuesto muchas causas que podrían contribuir a la mayor sensibilidad de la población geriátrica: Cambios en el metabolismo y excreción de los fármacos, la púrpura senil y la ingesta de múltiples medicamentos que interfieren con la warfarina, son algunas de las más relevantes. (Casner, P., Sandoval, E., 2002)

En cuanto al INR y su relación con el consumo de alcohol, cualquier ingesta de alcohol especialmente en abundante cantidad debe ser controlada porque puede afectar las concentraciones plasmáticas de warfarina. Durante el estudio no fue

posible determinar el efecto del alcohol sobre los valores normales de INR, ya que el No. de pacientes que dijo consumir alcohol no fue significativo y además el valor que mostró fue < 2 (Ver tabla No. 7.1). Lo cual difiere de los resultados obtenidos en otros estudios similares. Por ejemplo, un estudio reciente llevado a cabo en el Reino Unido, emitió varios informes de aumento del INR y riesgo de hemorragias en personas que tomaban alcohol junto con la warfarina. (Holbrook, A., et al. 2005) En este estudio el valor de INR disminuyó, probablemente debido a algún factor que se encontraba afectando el INR aparte del alcohol. Aunque el mecanismo de acción entre el consumo de alcohol y su relación con la acción de la warfarina todavía no está claro, es bien sabido que un excesivo consumo de alcohol afecta el metabolismo de la warfarina.

Una de las principales desventajas con el tratamiento de warfarina son sus múltiples interacciones alimenticias y medicamentosas. Especialmente debido a la dificultad de controlar las interacciones alimenticias por la ingesta de vitamina K, su absorción o los cambios en el metabolismo de la warfarina. (Couris, R.R., Tataronis, G.R., et. Al., 2000) Otro factor importante que se debe tomar en cuenta es la resistencia adquirida a este medicamento por el consumo de alimentos con altas concentraciones de vitamina K; Lo que da como consecuencia la necesidad de dosis más altas para lograr la anticoagulación deseada. Entre los alimentos con alto contenido de vitamina K encontramos: Los vegetales de hojas verdes tales como las espinacas, el col de bruselas, la coliflor, el brócoli, el perejil, las habas, el nabo, la acelga, el berro, la alcachofa, la endibia, el guisante, la lechuga, el espárrago, el apio y el tomate verde. Se sugiere el aporte entre 60 y 80 $\mu\text{g}/\text{día}$ de vitamina K, de forma constante, para evitar las fluctuaciones en las dosis requeridas del anticoagulante. (Couris, R.R., Tataronis, G.R., et. Al., 2000)

Los pacientes que dijeron no controlar completamente la dieta mostraron los siguientes resultados: el 58% INR < 2 , 21% rango normal y un 21% INR > 3 . Por lo tanto, si es posible observar cómo puede afectar el consumo de estos alimentos los valores normales de INR. (Gráfica No. 7.2.4) Los alimentos consumidos por los

pacientes que mostraron variaciones en el INR fueron: El plátano, el banano, la yuca y el Ensure®.

Del mismo modo que la ingesta de alimentos con vitamina K, la ingesta de multivitamínicos pueden afectar los valores de INR, dependiendo de las concentraciones de vitamina K, o de otros componentes cuyo mecanismo de acción interaccione con el mecanismo de acción de la warfarina. Durante el estudio fue posible relacionar las variaciones en el INR con el consumo de vitaminas de la siguiente manera: de los pacientes que dijeron estar ingiriendo algún tipo de multivitamínico el 64% mostró valores de INR < 2 y el 9% mostró valores de INR > 3 . (Ver gráfica 7.2.3) De los multivitamínicos, la vitamina E y el Omega 3 estuvieron presentes en los casos de los pacientes que presentaron variaciones en el INR.

Como ya se dijo anteriormente y en reiteradas ocasiones la warfarina presenta múltiples interacciones medicamentosas, este tema presenta mayor relevancia especialmente en pacientes polimedamentados y de tercera edad debido a que esto influye en la calidad de vida, la adherencia a fármacos y la variación en los resultados terapéuticos. La utilización concomitante de amiodarona, claritromicina, carvedilol y espirolactona presenta fluctuaciones en los valores de INR. (Ver tabla No. 7.2.5) Es importante denotar que si bien estos fármacos se sabe que causan variaciones en los valores de INR su acción más bien es la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina por lo que la variación en los valores de INR suelen ser mayores a 3. Los principales efectos adversos observados en los pacientes que presentaron interacciones medicamentosas fueron hemorragias, hipotensión y cansancio.

Finalmente, el reciente descubrimiento de las variantes alélicas del citocromo P-450 (CYP2C9), principal metabolizador de la warfarina, y del complejo de la VKOR, permitió demostrar que los factores genéticos están implicados en la gran variabilidad individual y la mayor tendencia hemorrágica que se observa en algunos individuos anticoagulados (D'Andrea G., D'Ambrosio RL., et. Al. 2005) Estos

polimorfismos son claves para predecir cómo reaccionarían los individuos a este medicamento. Las dos variantes más importantes con implicaciones clínicas son la CYP2C9*2 (R144C) y CYP2C9*3 (I359L) y los portadores de éstas (metabolizadores lentos), requieren dosis más bajas y están expuestos a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas si no se hace el ajuste adecuado de la dosis (D'Andrea G., D'Ambrosio RL., et. Al. 2005). Por otra parte, el gen de la subunidad 1 del complejo de VKORC1, también presenta polimorfismos que modulan la dosis diaria de warfarina particularmente el VKORC1 C1173T. Por todas estas razones, se recomienda actualmente que a los sujetos con mayor riesgo de hemorragias, les sea descartado este tipo de alteración genética antes del inicio del tratamiento. La interacción medicamentosa (comentada anteriormente) y la presencia de enfermedades concurrentes, juegan también un papel fundamental en la respuesta a este anticoagulante. (D'Andrea G., D'Ambrosio RL., et. Al. 2005) Entre las patologías que presentaron los pacientes encontramos: cambio de válvula (66%), estenosis mitral (20%), cardiopatía isquémica (7%), fibrilosis auricular (7%).

Posibles efectos o síntomas descritos por los pacientes durante el tratamiento anticoagulante con warfarina:

En cuanto a la relación entre el INR y la cantidad de posibles efectos adversos o síntomas descritos por los pacientes durante el tratamiento anticoagulante, se dividió a los pacientes en dos grupos principales: uso prolongado del tratamiento anticoagulante de warfarina y los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento anticoagulante con warfarina. Esto con la finalidad de observar y determinar los efectos adversos propios. Fue interesante comparar los posibles síntomas descritos por los pacientes de ambos grupos, ya que a través de esto se determinó los efectos adversos propios del tratamiento y se descartaron aquellos síntomas con una explicación alternativa más verosímil.

Para este fin se determinaron los efectos adversos propios del tratamiento y se le pidió a cada paciente que identificara aquellos síntomas que hubieran

padecido recientemente durante el mismo, de igual manera, se les dio el seguimiento vía telefónica al mes de haber iniciado el estudio. Esto sin embargo creó una desventaja ya que, al proporcionarles una posible lista de efectos adversos a los pacientes, se les dio la idea de que síntomas podrían describir y al ser síntomas muchas veces generales o que podrían ser propios de la sintomatología de otras enfermedades, ellos en la mayoría de los casos dijeron haberlos padecido en algún punto durante el tratamiento. Sin embargo, al realizarles el seguimiento telefónico muchos de los síntomas ya habían desaparecido. Esto conllevó a la diferenciación de síntomas y gracias a la ayuda del Algoritmo de Karch y Lasagna modificado se logró descartar muchos de los posibles síntomas y determinar aquellos efectos adversos propios del tratamiento. Entre los efectos adversos bien conocidos por la literatura tenemos: gases, dolor abdominal, hinchazón, cambio en el sabor de las cosas, caída del cabello, escalofríos, urticaria, sarpullido, náuseas, dificultad para respirar o tragar, cansancio, fiebre, infecciones, pérdida del apetito, amarilleamiento de ojos o piel, lesiones cutáneas, hemorragia (el más común) y el síndrome del dedo del pie azul. Los posibles efectos adversos mayormente descritos por los pacientes de inicio y uso prolongado del tratamiento anticoagulante fueron: síntomas y observaciones clínicas entre otros (31 y 42% respectivamente), gastrointestinales (7 y 19% respectivamente), dermatológicas (17 y 12% respectivamente), entre otros. (Ver gráfica No. 7.3)

En el caso de los pacientes de inicio del tratamiento anticoagulante con warfarina, se trata de pacientes con intervenciones quirúrgicas por lo cual parte de la descripción de los síntomas que dijeron presentar pueden estar relacionados con las consecuencias propias y normales de un paciente post-operado recientemente. Sin embargo, como se puede observar de nuevo en la gráfica No. 7.3, se repiten algunos síntomas en los pacientes de uso prolongado del tratamiento como aquellos efectos adversos de la clasificación de los sentidos (visión borrosa y cambio en el sabor de las cosas), 8% en los pacientes de inicio del tratamiento y 9% en los pacientes de uso prolongado del tratamiento, lo cual nos indica que este puede ser un efecto adverso propio del tratamiento anticoagulante. Las hemorragias por otro

lado disminuyeron (9% en inicio del tratamiento y 4% en uso prolongado del tratamiento) ya que se sabe es un efecto adverso que se ve principalmente al principio del tratamiento cuando se están ajustando las dosis. Sin embargo, los pacientes presentan efectos adversos de tipo gastrointestinal (19% en uso prolongado contra 7% en inicio y reinicio del tratamiento), lo cual puede estar relacionado con una posible gastritis que puede desencadenarse en un problema más serio como una úlcera. En la clínica se controlan todos estos posibles efectos adversos con un ajuste de dosis, un control adecuado de la alimentación, la relevancia de no automedicarse junto con la utilización de medicamentos alternativos que no presenten interacciones con el tratamiento de warfarina.

Relación entre el INR y los posibles efectos adversos o síntomas descritos por los pacientes durante el tratamiento anticoagulante con warfarina:

El principal riesgo del tratamiento anticoagulante con warfarina es la hemorragia desde cualquier tipo de órgano con las consiguientes consecuencias de las hemorragias como la anemia, es por esto que es esencial un control apropiado de la anticoagulación con warfarina. Incluso a pesar de tener rangos normales de INR es posible que el paciente presente hemorragia ya sea por otras causas subyacentes como una enfermedad renal o digestiva. Además de la hemorragia es posible observar necrosis o lesiones cutáneas, fiebre, alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, reacciones cutáneas, ictericia, alteraciones hepáticas y pancreatitis. (Chioc Yután, E.B., 2010)

Manejar valores adecuados de INR sobre todo al principio del tratamiento es problemático, esto debido a la dificultad para manejar una dosis adecuada en cada paciente. Sin embargo, es interesante observar un mayor porcentaje de posibles efectos adversos en valores de INR normales 63% en pacientes de inicio y 46% en pacientes de uso prolongado del tratamiento. (Gráfica No. 7.4) Además, se observó una disminución en la frecuencia de los posibles efectos adversos entre el grupo de inicio y el grupo de uso prolongado del tratamiento, la determinación definitiva de

los efectos adversos propios del tratamiento se realizó con el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Es importante recalcar, que durante el seguimiento telefónico, un gran número de los pacientes dijo sentirse mejor y disminuyó en gran medida los síntomas que dijeron presentar durante la primera entrevista farmacoterapéutica.

Relación entre los posibles efectos adversos o síntomas descritos por los pacientes y su género:

Durante el estudio se determinó la frecuencia de los posibles efectos adversos y el género del paciente. El género que mayor No. de posibles efectos adversos presentó fue el género femenino y fueron del tipo dermatológicas (17%), infecciosas (12%), del sistema nervioso central y órganos sensoriales (6%), circulatorio (9%) y hemorrágicos (6%). (Gráfica No. 7. 5) Factores que pueden condicionar estos resultados: diferencia entre el peso, la edad, el metabolismo propio del género femenino que suele ser más lento al del género masculino, o incluso al porcentaje de tejido adiposo en hombres o mujeres, puesto ciertos fármacos suelen depositarse en este tejido y la liberación del fármaco se prolonga durante una mayor cantidad de tiempo, entre otra posibles causas.

Clasificación de las reacciones adversas asociadas al uso del tratamiento anticoagulante de warfarina según el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

El algoritmo de causalidad está constituido por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa observada. (OPS-OMS., 1992) La razón por la cual el Algoritmo de Karch y Lasagna es tan ampliamente utilizado es debido a que con él, es posible contemplar la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas

del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, entre otros. (OPS-OMS., 1992) El algoritmo categoriza las reacciones adversas de la siguiente manera: Definitiva (cuando existe información positiva sobre la re-exposición), Probable (cuando el evento puede ser explicado o por la enfermedad o por el uso de otros medicamentos), Posible (cuando el evento aparece sin relación temporal coherente con la administración o consumo del fármaco), y Condicional (cuando faltan datos, pero estos pueden ser buscados). Es sumamente importante el algoritmo de causalidad debido a que las RAM's pueden manifestarse por un cuadro clínico inespecífico el cual podrían ser síntomas propios de la enfermedad o bien reacciones adversas propias del tratamiento terapéutico. Durante el estudio se determinaron los efectos adversos según el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado en los pacientes de inicio y reinicio del tratamiento anticoagulante mostró un 31% de efectos adversos condicionales, el 34% probables y el 35% posibles. En el grupo de pacientes de uso prolongado del tratamiento anticoagulante se pudo determinar que el 11% de los casos fueron improbables, el 6% probables, el 41% condicionales y el 42% posibles. (Ver gráfica No. 7.6.5) Para efectos del estudio, no se tomó en cuenta la frecuencia de los efectos adversos condicionales e improbables puesto los mismos no son determinantes y pueden ser explicados por condiciones alternativas.

Dentro de los efectos adversos clasificados como probables, los pacientes de inicio mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo infecciosos (9%), de sistema nervioso central y órganos sensoriales (9%), síntomas y observaciones clínicas entre otras (32%) y hemorrágicos (23%). Por otro lado, los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron efectos adversos del tipo gastrointestinal (25%), dermatológicos (50%) y circulatorio (25%). (Ver gráfica No. 7.6.4)

Dentro de los efectos adversos clasificados como posibles el grupo que mayor frecuencia de efectos adversos presentó fueron los pacientes de uso prolongado: gastrointestinales (26%), sentidos (22%) síntomas y observaciones clínicas entre otras (26%). Por otro lado, los pacientes de uso prolongado del tratamiento

mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo dermatológicas (26%) y circulatorio (30%). (Ver gráfica No. 7.6.3)

El tipo de hemorragia puede variar según la diversidad de los pacientes y el rango de INR utilizado para controlar la terapia. Varios factores pueden incidir en la aparición de esta complicación, como la dosis administrada, la edad del paciente, la ingesta simultánea de otros medicamentos o la dieta del paciente. (Linkins L.A., et. Al., 2003) Lo que si se ha hecho evidente es que a mayor rango de INR utilizado para controlar el efecto anticoagulante, mayor será el riesgo de hemorragia. La mayoría de las hemorragias son leves y pueden ser tratadas fácilmente con la detención del tratamiento, aumento en la ingesta de alimentos con vitamina K o administración de Vitamina K. El valor de INR utilizado para controlar a los pacientes en la COEX de UNICAR, es entre 2 - 3 por lo que el riesgo anual de presentar hemorragias es del 3%, mientras que un rango más amplio incluye tasas que van desde el 5 al 9%. (Fihn, S.D, Callahan, C.M., et. Al. 1996)

Otro aspecto que afecta al desarrollo de hemorragia es si el paciente es tratado en el medio hospitalario o el tratamiento es ambulatorio. Todos los pacientes tratados en la clínica son pacientes ambulatorios. Se sabe que los pacientes hospitalizados tienen menor riesgo de sangrar gracias al control que se les presta. Pastor y Col. (Pastor, B.M., Resnick, M.E., et. Al., 1962) encontraron que el 40% de los pacientes ambulatorios sufren de algún tipo de hemorragia, cifra que disminuye bruscamente a 10% en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, solo el 2 al 10% de los casos de pacientes ambulatorios presentan hemorragia grave. Por supuesto el riesgo aumenta por diferentes factores como la dieta y la toma simultánea de otros medicamentos como la aspirina, en la COEX se les indica claramente a los pacientes que tienen prohibido automedicarse para evitar este problema. Las hemorragias comunes observadas en los pacientes anticoagulados son: equímosis gingivorragias, hematuria microscópica, sangrado gastrointestinal, hipermenorrea y hematomas. Sin embargo, cualquier órgano o sistema del organismo puede verse afectado. Las hemorragias intracraneales y gastrointestinales son las más temidas porque pueden ser fatales en algunos casos. El hematoma subdural es la forma

más frecuente de hemorragia intracraneal. (Silverstein, A., 1979) En nuestro estudio los pacientes presentaron diferentes tipos de hemorragia, principalmente hemorragias gingivales (45%), aumento del volumen del período menstrual (36%), hemorragia por varices (7%), hematomas (7%), entre otros (5%). Otro dato importante es que no es posible suprimir por completo el tratamiento con warfarina, ya que esto causa hipercoagulabilidad de rebote, y se ha propuesto que el tratamiento debe interrumpirse gradualmente, a pesar de que no se dispone de pruebas clínicas que lo respalden. (Chioc Yután, E.B., 2010)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La asociación de los factores (género, edad, e INR) y la variable respuesta (presencia de reacciones adversas) se evaluó en la población por medio del estadístico Chi-cuadrado llevado a cabo con un nivel de confianza del 95%.

Para la asociación entre la variable del género del paciente y los efectos adversos encontrados se determinó de la siguiente manera:

Ho = No existe ninguna asociación entre el género y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Ha = Existe una asociación significativa entre la variable género y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Después de analizar las hipótesis y realizar los estadísticos correspondientes se puede expresar con un 95% de confianza que existe una asociación significativa entre la variable **género** y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes. El $p = 0.04 < 0.05$. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis adversa. Además, según los resultados obtenidos durante el estudio y la literatura se pudo observar claramente la relación entre el No. de efectos adversos

encontrados y el género del paciente, siendo aún mayor el número de efectos adversos encontrados en el género femenino.

Para la asociación entre la edad del paciente y el No. de efectos adversos encontrados se determinó de la siguiente manera:

Ho = No existe ninguna asociación entre la variable edad y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Ha = Existe una asociación significativa entre la variable edad y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Después de analizar las hipótesis y realizar los estadísticos correspondientes se puede expresar con un 95% de confianza que no existe una asociación entre la variable **edad** y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes. Sin embargo, no está demás observar que el $p = 0.06 > 0.05$ no es significativamente mayor, y aunque en este caso se acepte la hipótesis nula como verdadera y se rechace la hipótesis adversa si se conoce y se sabe que existe una relación significativa entre el No. de efectos adversos y la edad del paciente. Durante el estudio se pudo observar que el No. de efectos adversos fue mayor en los pacientes de 61-80 años de edad, sin embargo, este análisis estadístico pudo variar debido al No. de pacientes en cada grupo, al No. de efectos adversos encontrados en cada grupo como definitivos, entre otros factores de peso.

Para la asociación entre los INR del paciente y el No. de efectos adversos encontrados se determinó de la siguiente manera:

Ho = No existe ninguna asociación entre la variable INR y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Ha = Existe una asociación significativa entre la variable INR y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes, con un 95% de confianza.

Después de analizar las hipótesis y realizar los estadísticos correspondientes se puede expresar con un 95% de confianza que no existe una asociación entre la variable **INR** y el No. de efectos adversos presentados por los pacientes. El $p = 0.90 > 0.05$, por lo tanto, en este caso se acepte la hipótesis nula como verdadera y se rechace la hipótesis adversa. Es importante destacar que la variabilidad en los resultados de INR de los pacientes debería (teóricamente) demostrar un mayor o menor No. de efectos adversos. Sin embargo, durante el estudio muchos pacientes mostraron un gran No. de posibles efectos adversos en valores de INR normales, por lo cual el análisis estadístico acepta la hipótesis nula como verdadera.

Clasificación según el grado de severidad de las reacciones adversas encontradas en los pacientes con tratamiento anticoagulante de warfarina:

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica según la FDA, como leve, moderada, severa o letal y nos indica la intensidad de la manifestación clínica observada. Las diferentes categorías se ejemplifican de la siguiente manera: leve, no interfiere con las actividades normales, signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento. Moderada, interfiere con la realización de ciertas actividades sin amenazar directamente la vida del paciente, requiere tratamiento. Severa, limita significativamente la capacidad de las actividades cotidianas. Muy severa, incapacidad del sujeto a pesar del tratamiento, requiere hospitalización). En la gráfica No. 7.7 se observa que los pacientes de inicio del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos grado II (23%) y grado III (6%), por el contrario, los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron efectos adversos grado I (25%) y grado II (16%). Sin embargo, es importante resaltar que es posible que los pacientes hayan indicado un grado de severidad mayor durante la entrevista ya que se permitió que ellos mismos indicarán su

estado, aún así en algunos casos se determinó un grado menor, lo cual fue lo reportado durante el estudio.

Es importante mencionar que si bien se determinaron efectos adversos propios del tratamiento anticoagulante con warfarina, la mayoría se encuentra ampliamente estudiada dentro de la literatura actual, sin embargo, se observó que varios pacientes dijeron presentar visión borrosa la cual no está dentro de la literatura de aval, después de analizarlo mediante el algoritmo se determinó que dicho síntoma es condicional, aún así se notificó de este efecto adverso al centro centinela de farmacovigilancia del hospital Roosevelt: SECOTT. Finalmente, es importante denotar que todos los pacientes estaban correctamente controlados y en caso de hallar alguna eventualidad por mínima que fuera se interrumpía el tratamiento o se modificaba la terapia junto con la dieta para contrarrestar cualquier modificación en el rango de INR, además se logró determinar que a pesar de ser un tratamiento con múltiples interacciones medicamentosas y alimenticias con el adecuado seguimiento y educación a los pacientes es posible controlar el valor de INR y evitar cualquier efecto adverso grave, como lo sería una hemorragia severa que lleve a la muerte.

Aunque la mayoría de los efectos adversos encontrados durante la investigación son conocidos y ampliamente estudiados, es importante establecer la prevalencia de los efectos adversos en la población guatemalteca, debido a que los estudios clínicos que se tienen de los fármacos anticoagulantes y especialmente de la warfarina han sido llevados a cabo en poblaciones cultural y genéticamente diferentes a la nuestra.

9. CONCLUSIONES

- 9.1 Los pacientes mayores de 60 años de edad (54%) presentan mayor dificultad para mantener valores normales de INR.
- 9.2 No fue posible determinar el efecto del alcohol sobre los valores normales de INR, ya que el número de pacientes que dijo consumir alcohol fue insignificante y los resultados obtenidos indican la posibilidad de un factor que estuvo afectando los valores de INR a parte del alcohol.
- 9.3 Los pacientes que dijeron no controlar completamente la dieta el 58% mostró un INR < 2 y el 21% mostró un de INR > 3 . Los alimentos que dijeron consumir los pacientes en mayor proporción fueron el banano, el plátano, la yuca y el Ensure®.
- 9.4 Entre las principales reacciones adversas presentadas por los pacientes se confirmó que de la totalidad de casos reportados los pacientes de inicio del tratamiento mostraron un 34% de efectos adversos probables, 35% posibles y 31% condicionales. Los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron 42% de efectos adversos posibles, 6% probables, 41% condicionales y el 11% improbables.
- 9.5 Dentro de los efectos adversos clasificados como probables, los pacientes de uso prolongado mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (25%), dermatológicos (50%) y circulatorio (25%).
- 9.6 Dentro de los efectos adversos clasificados como posibles el grupo que mayor frecuencia de efectos adversos presentó fueron los pacientes de uso prolongado del tratamiento: gastrointestinales (26%), sentidos (22%) y síntomas y observaciones clínicas entre otros (26%). Por otro lado, los

- pacientes de inicio del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos de tipo dermatológicos (26%) y circulatorio (30%).
- 9.7 Los pacientes de inicio del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos grado II (23%). Los pacientes de uso prolongado del tratamiento mostraron mayor frecuencia de efectos adversos grado I (25%).
- 9.8 Se notificó al SECOTT un total de 15 notificaciones espontáneas posibles, 9 probable y 1 condicional.

10.Recomendaciones

- 10.1 Ampliar los criterios de inclusión e introducir en el estudio a los pacientes hospitalizados que tengan tratamiento con otros anticoagulantes orales, para conocer la seguridad y eficacia de dichos tratamientos y contrarrestarla con el tratamiento anticoagulante de warfarina.
- 10.2 Modificar la forma de realizar la entrevista, permitiendo únicamente a los pacientes indicar cuales son los síntomas que ha presentado recientemente y no administrarles una lista de posibles síntomas.
- 10.3 Realizar un estudio longitudinal prospectivo en donde el objeto de estudio sea verificar la relación entre el alcohol, las interacciones vitamínicas, alimenticias y medicamentosas con la warfarina.
- 10.4 Implementar la participación activa del profesional químico farmacéutico en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala – UNICAR- con el fin de prevenir la aparición de reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados y ambulatorios en dicho servicio y concederles un apropiado seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes para incrementar la calidad de vida en cada uno de ellos.

13. REFERENCIAS

Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones/eventos adversos espontáneos.*

Recuperado de <http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/boletin2.pdf>

Asociación Nacional de Farmacovigilancia, *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones / eventos adversos espontáneos.* México:

Recuperada de http://www.fresenius-kabi.com.mx/pdf/guia_espont.pdf

Boletín electrónico latinoamericano. (2012, 1 de febrero). vol.15,(1) p. 14-15.

Recuperado de <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/feb2012.pdf>.

Boletín de Farmacovigilancia no. 14 (Septiembre-Noviembre 2006). "Programas de Farmacovigilancia en América Latina". Recuperado

de:http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/cimun/boletines/BOL_ETIN%2014.pdf

Casner, P., Sandoval, E., (2002) Increased sensitivity to warfarin in elderly hispanics. *J Clin Pharmacol*; 42:145.

Cerón, R. (2007). *Diseño e implementación de un programa de farmacovigilancia en el servicio especializado de atención a pacientes con VIH-SIDA, de los servicios de salud de Hidalgo.* Instituto de ciencias de la salud Área académica de farmacia, Universidad Autónoma del estado de Hidalgo. México.

Chioc Yután E.B. (2010) Evaluación y validación de dos guías educativas dirigidas a pacientes con tratamiento anticoagulante oral que asisten a la unidad de cirugía cardiovascular de Guatemala (UNICAR). Guatemala. 96p. Tesis Licenciada Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Couris, R.R., Tataronis, G.R., Booth, S.L., Dallal, G.E., Blumberg, J.B., Dwyer, J.T., (2000) Development of a selfassessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *J Am Coll Nutr*; 19(6):801-806.

De Abajo, F., Madurga, M., Montero, D., y Martin-Serrano, G. (2003). *La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias*. *Rev. Pediátrica. Aten Primaria*. p. 683-706.

D'Andrea, G., D'Ambrosio, RL., Di Perna, P., Chetta M, Santacroce, R., Brancaccio, V., Grandone, E., Margaglione, M., (2005) A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose anticoagulant effect of warfarin. *Blood*; 105(2):645-649.

Del Valle, B. (2008). *Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt*. (Estudio Retrospectivo 2004-2007). (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Elizondo, L. (2002). *Principios Básicos de Salud*. 2da ed.. México D.F.: Limusa, p. 134-135.

Escobar, P. (2010, 14 de julio). *Sies Salud. Boletín de farmacovigilancia*. vol.1(1). Comité de Farmacovigilancia. p. 4, 128-129.

Farmacovigilancia. Objetivos y Evaluación inicial. (s.f). Unidad 2 p. 73-78

FDA News. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin®) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. August 16, 2007. Disponible en la página de internet de la FDA (consultado el 06-10-07): <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html>

- Gaitán, E., Cerna, L. (2009). *Implementación del programa de Farmacovigilancia en el servicio de consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt*. (Tesis de post-grado). Universidad de Granada España.
- García, C. (2011). *Programa de Capacitación acerca de Farmacovigilancia para el personal de salud del Hospital General de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGA-IGSS)*. (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Graham, D.Y., Smith, J.L., (1986) Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med*; 104:390-398.
- Gil, P. y Amell, A. (2008). *La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodológico*. Facultad en Salud Pública. Auditoria en Salud.
- Gonzales, M., López, W. y Arango, A. (2010). *Manual de terapéutica*. 14 ed. Colombia :Corporación para Investigaciones Biológicas. p.632
- Guemes, A., et.al. (1999). *Reacciones Adversas y Problemas Relacionados con los Medicamentos en un Servicio de Urgencias*. *Revista Española Salud Pública*. Vol. 73: p. 511-518.
- Goodman & Gilman., et al. (2011) “Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica”. 12ª. Edición. México: Editorial Panamericana
- Greenblatt DJ, VON Moltke LL. 2005. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.*; 45 (2):127-32.
- Hardy JL, Sirois A. (1986). Reduction of prothrombin and partial thromboplastin times with trazodone. *CMAJ* 15;135(12):1372. 8.

Halvorsen S, et. al. 1999. Husebye T, Arnesen H. Prosthetic heart valve thrombosis during dicloxacillin therapy. *Scand.Cardiovasc.J.* ;33(6):366-368.

Holbrook, A et al. (2005). Systemic Overview of Warfarin and its Drug and Food interactions. *Archives of Internal Medicine*. Vol 165. 1095-1106. AMA. USA.

INVIMA, (2006, Septiembre-Noviembre). Boletín de Farmacovigilancia, *Programa de Farmacovigilancia en América Latina*. Recuperado de: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETIN%2014.pdf>.

Jiménez, G., Debesa, F., Delgado, B., Avila, J. y Pérez Julián (2006). El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev. Cubana Farm.* 40(1). Cuba: Recuperada de http://imbiomed.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=36369&id_seccion=738&id_ejemplar=3758&id_revista=59

Katzung, B. (2010) "Farmacología Basica y Clínica". 10ª. Edición. México: Manual Moderno.

Linkins, L.A., Choi, P.T., Daeketis, J.D., (2003) Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*; 139:893-900.

Fihn, S.D, Callahan, C.M., Martin, D.C., McDonell, M.B., Henikoff, J.G., White, R.H. (1996) The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970- 979.

Mazariegos, O. (2011) "Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología. Informe Final de Tesis

Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC. Guatemala.

Mendez, S. (2013) “Farmacovigilancia en Pacientes que Inicien Terapia Antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas Del Hospital Roosevelt” (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Morales, C. Rodriguez M. A. (2013) “Programa de Farmacovigilancia Dirigido a Pacientes que Utilizan Medicamentos para Trastornos del Estado de Ánimo y del Pensamiento (Fase II). (Validación de guías de control de efectos adversos)”. (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

OMS. (2001). *Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC). WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala-Sweden.

OMS. (2004). *La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra-Suiza. p. 32.

Opie, L. y Gersch, B. 2005. *Fármacos para el corazón*. Versión en español de la 6ª. Edición de la obra original en inglés *Drug for The Heart*. España. Elsevier. (p.297)

OPS-OMS. (1992, Enero). *Métodos de Farmacología Clínica. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud*. p. 339-340.

Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. (2009) An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve.Clin.J.Med.* Dec;76(12):724 – 730

Pastor, B.M., Resnick, M.E., Rodman, T. (1962) Serious hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. JAMA; 180:747-751

Pisani F, Perucca E, Di Perri R. (1990). Clinically relevant anti-epileptic drug interactions. J.Int.Med.Res; 18(1):1-15.

Programa Nacional de Farmacovigilancia. (2010). *Directrices de Farmacovigilancia para las empresas responsables del registro sanitario de un medicamento o producto biológico y afines*. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Pp.

Schlesinger Wug, A. V. (2013) "Farmacovigilancia intensiva del tratamiento quimioterápico de pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-." (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Silverstein, A., (1979) Neurological complications of anticoagulant therapy. A neurologist's review. Arch Intern Med; 139:217- 220.

Sinxadi P, Blockman M. (2008) Warfarin resistance. Cardiovasc.J.Afr.;19(4):215-217.

Strolin Benedetti M, Ruty B, Baltés E. (2005) Induction of endogenous pathways by antiepileptics and clinical implications. Fundam.Clin.Pharmacol. 19(5):511-529.

Takahashi H. 2008. Warfarin resistance and related pharmacogenetic information. Brain Nerve ;60(11):1365-1371

Tello. E. (2012). "Farmacovigilancia Retrospectiva del Tratamiento Antirretroviral en Mujeres Embarazadas VIH Positivas que Asistieron a la Clínica de

Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. (1 de enero 2010 – 30 de junio 2012). (Tesis de Graduación Químico Farmacéutico), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Velásquez, I. (2004) “Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá. (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Valsecia, M. (2005). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*. Cap. 13. Argentina. p. 138 y 140

Wysowski, D.K., Nourjah, P., Swartz, L. (2007). “BLEEDING COMPLICATIONS WITH WARFARIN USE”. Archives of Internal Medicine (Arch Intern Med) Fundació Institut Catalá de Farmacología. [En línea] Volumen 167 página(s) 1414-9 [Accesado en Julio 2013; última actualización 30/7/2013] Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/80633>

ANEXOS

Anexo No.1

Título: Boleta de notificación espontánea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos (Hoja Amarilla), -MSPAS- Guatemala.

ANEXO I				
BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)				
1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.				
LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES				
DATOS DEL PACIENTE				
Apellidos:			Nombre:	
Sexo:	Edad:	No. de Historia Clínica:		
<input type="checkbox"/> Masculino	Peso (Lbs.):			
<input type="checkbox"/> Femenino				
INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
Número de Lote:		Laboratorio Fabricante:		
Tipo de Evento				
<input type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento		<input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto		
<input type="checkbox"/> Falta de Eficacia				
REACCIONES	Fecha	Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)		
		Inicial	Final	
OBSERVACIONES ADICIONALES:				
DATOS DEL NOTIFICADOR				
Nombre:			Apellidos:	
Centro de Trabajo:			Profesión/Especialidad:	
Email:	Teléfono:	Fecha:		

Anexo No. 2

Título: Algoritmo de Karch- Lasagna (Modificado por sistema Español, utilizado en Guatemala)

	Valor	RA1
I. Secuencia temporal, categorías: 1. Compatible 2. Compatible pero no coherente 3. Incompatible 4. RA aparecida al retirar el medicamento	(+2) (+1) (0) (-1) (+2)	
II. Conocimiento previo, categorías: 1. RA bien conocida 2. RA en referencias ocasionales. 3. RA desconocida 4. Información en contra de relación	(+2) (+1) (0) (-1)	
III. Efecto retirada del medicamento: 1. RA mejora 2. RA no mejora 3. No se retira y RA no mejora 4. No se retira y RAM mejora 5. No hay información en TA 6. RA mortal o irreversible 7. No se retira y RA mejora/tolerancia 8. No se retira y RA mejora por el Tr.	(+2) (-2) (+1) (- 2) (0) (0) (+1) (+1)	
IV. Efecto re-exposición, si existe: 1. Positiva: aparece la RA 2. Negativa: no aparece la RA 3. No hay o información insuficiente 4. RA mortal o irreversible 5. RA previa similar	(+3) (-1) (0) (0) (+1)	
V. Existencias de causas alternativas: 1. Explicación alternativa + verosímil 2. Explicación alternativa +/-verosímil 3. No hay información para establecerla 4. No hay información suficiente para descartarla	(-3) (-1) (0) (+1)	
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA (p.ej.: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica, etc.)	(+1)	
VII. Exploraciones complementarias (p.ej. niveles séricos del fármaco, pruebas alérgicas, etc.)	(+1)	
TOTAL		
Relación de Causalidad		

Relación de Causalidad

Definida: ≥ 8 ; Probable: 6-7; Posible: 4-5; Condicional: 1-3; Improbable: ≤ 0

Anexo No. 3

Título: Carta de consentimiento Informado para participar en el estudio de tesis.

Carta de consentimiento Informado para participar en el estudio de tesis.

Título del Protocolo: “FARMACOVIGILANCIA DE WARFARINA EN PACIENTES QUE INICIAN EL TRATAMIENTO DE ANTICOAGULANTES EN LA UNIDAD DE CIRUGIA CARDIOVASCULAR DE GUATEMALA –UNICAR-“

Investigadora: Andrea Maria Solórzano Arriola.

Sede donde se realizará el estudio: UNICAR

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación de tesis para optar por el título de Química Farmacéutica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Objetivo principal de la investigación: El objetivo principal de esta investigación es identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de warfarina en los pacientes que inician tratamiento ambulatorio con anticoagulantes orales en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala – UNICAR- y poder de esta manera ayudar a la detección de reacciones adversas (reacciones no deseadas), logrando conocer cuáles son aquellas más frecuentes y/o graves que afectan a los pacientes que se atienden en la unidad.

Antecedentes: En los estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que junto a los diferentes beneficios que produce

la terapia con anticoagulantes orales, también se encuentran sus reacciones adversas o efectos no deseados, los cuales se pueden reportar con cualquier medicamento. Es por eso que se cambian los tratamientos de acuerdo a las necesidades de cada paciente. La farmacovigilancia permite un conocimiento más detallado de los riesgos y beneficios de la terapéutica con diferentes medicamentos, lo que sin duda se traduce en una atención más efectiva para cada paciente. Es de aquí de donde deriva la importancia de este estudio ya que permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento del mismo.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, su procedencia, escolaridad y acerca de la aparición de reacciones adversas, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad de las mismas, mediante entrevistas (una al iniciar el tratamiento de anticoagulantes orales con warfarina y luego cada semana que usted regrese durante el primer mes). Esto para llevar un control adecuado de la terapia y poder observar si usted presenta o no, algún efecto adverso al medicamento.

Aclaraciones:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en el caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Carta de Consentimiento Informado

Yo, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

He explicado a _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Anexo No. 4

Título: Hoja de recolección de datos, elaborado por Andrea Solórzano.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**PARTE I: DATOS PERSONALES**

Fecha: _____

Nombre: _____

Sexo: **F** **M**

Edad: _____ Fecha de Nacimiento: _____

Peso/IMC: _____

Diagnóstico: _____

Médico de Cabecera: _____

Dirección: _____

Número de contacto telefónico: _____

Estado civil: **S** ___ **C** ___ **V** ___ **D** ___ Ocupación: _____

Registro: _____

PARTE II: TRATAMIENTO CON WARFARINA

Problema de Salud	Dosis	Frecuencia							Fecha
		L	M	M	J	V	S	D	

PARTE III: OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

No.	Problema de Salud	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Fecha de inicio
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

PARTE IV: DATOS DE LABORATORIO

Prueba	Valor Normal	Fecha de Resultado	
		/	/
TP	12 – 16 seg.		
INR	2 – 3		

PARTE V: ESTILO DE VIDA

1. ¿Toma licor? Si ____ No ____

2. ¿Qué tipo de licor? _____

3. ¿Cuántas veces al mes? _____

4. ¿Consume vitaminas? _____

5. ¿Consume minerales? _____

6. ¿Consume algún remedio casero?

7. ¿Consume alimentos con alto contenido de potasio?

PARTE VI: SIGNOS Y SINTÓMAS OBSERVADOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

PARTE IX: PRIMER SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO TELEFÓNICO. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS. ELABORADO POR ANDREA SOLORZANO

Reacción adversa	Observaciones	Grado			
		I	II	III	IV
Gas					
Dolor abdominal					
Hinchazón					
Cambio en el sabor de las cosas					
Caída del cabello					
Escalofríos					
Urticaria					
Sarpullido					
Naúseas					
Dificultad para respirar o tragar					
Cansancio					
Fiebre					
Infección					
Perdida de apetito					
Sintomas de gripe					
Amarilleamiento de ojos o piel					
Necrosis o gangrena					
Hemorragia (hemoptisis, sangrado de encías o nariz, hematomas, sangrado en heces u orina).					
Síndrome del dedo del pie azul					

PARTE X: SEGUNDO SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO TELEFÓNICO. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS. ELABORADO POR ANDREA SOLORZANO

Reacción adversa	Observaciones	Grado			
		I	II	III	IV
Gas					
Dolor abdominal					
Hinchazón					
Cambio en el sabor de las cosas					
Caída del cabello					
Escalofríos					
Urticaria					
Sarpullido					
Naúseas					
Dificultad para respirar o tragar					
Cansancio					
Fiebre					
Infección					
Perdida de apetito					
Sintomas de gripe					
Amarilleamiento de ojos o piel					
Necrosis o gangrena					
Hemorragia (hemoptisis, sangrado de encías o nariz, hematomas, sangrado en heces u orina).					
Síndrome del dedo del pie azul					

PARTE XI: TERCER SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO TELEFÓNICO. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS. ELABORADO POR ANDREA SOLORZANO

Reacción adversa	Observaciones	Grado			
		I	II	III	IV
Gas					
Dolor abdominal					
Hinchazón					
Cambio en el sabor de las cosas					
Caída del cabello					
Escalofríos					
Urticaria					
Sarpullido					
Naúseas					
Dificultad para respirar o tragar					
Cansancio					
Fiebre					
Infección					
Perdida de apetito					
Sintomas de gripe					
Amarilleamiento de ojos o piel					
Necrosis o gangrena					
Hemorragia (hemoptisis, sangrado de encías o nariz, hematomas, sangrado en heces u orina).					
Síndrome del dedo del pie azul					

PARTE XII: SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO AL MES. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS. ELABORADO POR ANDREA SOLORZANO

Reacción adversa	Observaciones	Grado			
		I	II	III	IV
Gas					
Dolor abdominal					
Hinchazón					
Cambio en el sabor de las cosas					
Caída del cabello					
Escalofríos					
Urticaria					
Sarpullido					
Naúseas					
Dificultad para respirar o tragar					
Cansancio					
Fiebre					
Infección					
Perdida de apetito					
Sintomas de gripe					
Amarilleamiento de ojos o piel					
Necrosis o gangrena					
Hemorragia (hemoptisis, sangrado de encías o nariz, hematomas, sangrado en heces u orina).					
Síndrome del dedo del pie azul					

Anexo No. 5**Título:** Grado de la severidad de las Reacciones Adversas

Grado I	Leve. No interfiere con las actividades normales.
Grado II	Moderado. Interfiere con ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo.
Grado III	Severo. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia.
Grado IV	Muy severo. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

:

Anexo 6

Título: Hoja de Análisis de Interacciones, elaborado por Andrea Solórzano.

Interacción farmacológica					
No.	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Tipo de interacción	¿Al retirarlo se detiene la interacción? Si/No
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Interacción alimenticia					
No.	Tipo de alimento	Frecuencia de consumo	¿Tipo de interacción?	¿Al retirarlo se detiene la interacción? Si/No	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Medidas tomadas para las interacciones encontradas:

Anexo No. 7

Título: Clasificación de los signos y síntomas observados en los pacientes con tratamiento de warfarina

Signos y síntomas	Clasificación
Gases y pérdida del apetito.	Gastrointestinales
Visión borrosa, cambio en el sabor de las cosas, amarilleamiento de ojos o piel.	Sentidos
Urticaria, sarpullido, caída del cabello, lesiones cutáneas.	Dermatológicas
Infecciones, síntomas de gripe.	Infecciosas
Escalofríos	Sistema nervioso central y órganos sensoriales
Dolor abdominal, cansancio, fiebre, náuseas, dificultad para respirar o tragar.	Síntomas y observaciones clínicas entre otros.
Hinchazón, síndrome del dedo del pie azul.	Circulatorio
Hematomas, prolongación en el período menstrual, sangrado de encías, sangrado por hemorroides, entre otros.	Hemorrágicos