

Complicaciones hemorrágicas en el primer año de tratamiento con Acenocumarol.

Hemorrhagic complications in the first year with Acenocumarol therapy.

Raquel Fernández-González, Jose Luis Jiménez-Martínez,
 María Teresa Alves-Perez, Ana María Lorenzo-Vizcaya, Amara González-Noya

Complejo Hospitalario Universitario Ourense

Resumen

Objetivo: Describir la incidencia de complicaciones en pacientes que iniciaron tratamiento con Acenocumarol, así como analizar los factores asociados, la etiología de las complicaciones y mortalidad de dichos pacientes.

Método: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes de entre aquellos que iniciaron Acenocumarol en 2015.

Resultados: 124 pacientes fueron incluidos. El 56,5% eran hombres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de complicaciones y las comorbilidades estudiadas. Tampoco se encontró relación entre el desajuste de los niveles de INR y la intercurencia de una complicación. Los pacientes con desajustes de INR presentaron un mayor número de ingresos hospitalarios.

Conclusiones: La prevalencia de complicaciones hemorrágicas en el primer año fue del 12%, siendo mayor en los primeros meses tras el comienzo con Acenocumarol

Palabras clave: complicaciones, hemorragia, Acenocumarol.

Abstract

Objective: To describe the incidence of bleeding complications during treatment with Acenocumarol, as well as associated factors, etiology of this complications and patient's mortality.

Method: Retrospective, observational and descriptive review. A randomly sample of patient was collected from those who started Acenocumarol in 2015.

Results: 124 patients were included. 56,5% were men. No statistically significant differences were found between the occurrence of complications and comorbidities. There was also no relation between the mismatch of the INR levels and the intercourse of a complication. There was also no relation between the mismatch of the levels of INR and the presence of complications.

Conclusions: Bleeding complications prevalence during first year were 12%, being greater in the first months after starting with Acenocumarol

Keywords: complication, bleeding, Acenocumarol.

Introducción

El Acenocumarol es el anticoagulante oral más utilizado en nuestra comunidad, con un uso cada vez más extendido por el importante papel que desempeña en la prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad tromboembólica¹, siendo la fibrilación auricular no valvular el motivo de prescripción más frecuente.

Se trata de un fármaco no exento de complicaciones, siendo conocido el aumento de riesgo de hemorragias que conlleva². Este aumento de riesgo hemorrágico tiene una gran variabilidad inter e intra-individual, y se asocia a factores como genética, dieta, enfermedades concomitantes e interacciones con otros fármacos, por lo que requiere un estrecho control.

El grado de anticoagulación se calcula a partir del tiempo de protrombina y se expresa con el International Normalized Ratio (INR)³, valores de INR elevados se asocian a mayor riesgo de hemorragia y mortalidad³.

A pesar de ser un tema extensamente estudiado en estudios clínicos, hay pocos resultados en el uso del Acenocumarol en la práctica clínica habitual⁴; por lo que el objetivo del presente trabajo es analizar la incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes con inicio reciente de dicho tratamiento.

Método

Se recogió una muestra aleatoria de pacientes entre aquellos que habían iniciado tratamiento con Acenocumarol durante el año 2015.

Se recogieron de cada paciente incluido en el estudio los siguientes datos clínicos; el sexo, la edad, la fecha de inicio de Sintrom, el motivo de anticoagulación, comorbilidades asociadas (HTA, Diabetes Mellitus, insuficiencia cardiaca, EPOC y neoplasia), complicación hemorrágica que requiriera ingreso, la fecha de la misma y el tipo de complicación, retirada de Acenocumarol, grado de ajuste de INR y desenlace; el número de defunciones y si la causa de la misma se atribuye a una complicación por el uso de Acenocumarol. Los niveles de INR se obtuvieron por muestra capilar.

En todos los pacientes se registraron los eventos adversos en el primer año, y se realizó un seguimiento hasta diciembre de 2017.

Tamaño muestral

Se estimó el tamaño muestral en función de la prevalencia de complicaciones del total de pacientes a tratamiento con Sintrom, estimándose en 124 los pacientes necesarios para el estudio.

Aspectos éticos

El presente estudio se ha realizado respetando la normativa nacional y europea en materia de investigación clínica, siguiendo las recomendaciones éticas internacionales, la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo donde las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mediana [mínimo-máximo]. Para conocer la normalidad de las variables se realizaron los test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizaron pruebas paramétricas / no paramétricas para determinar la asociación potencial entre las variables de estudio (Chi-Cuadrado, Estadístico exacto de Fisher, U de Mann-Whitney). Se realizaron estudios de la supervivencia usando para ello tablas de Kaplan Meier. En todos los análisis consideramos estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0.05$. Los análisis se realizaron utilizando SPSS 22.0, Epidat 4.1 y Stata 14.1.

Resultados

Se registraron 124 pacientes, de los cuales 70 (56,5%) eran hombres, siendo la mediana de edad al comienzo con Sintrom de 79,8 años [36,15-95,31]. El motivo principal de inicio Acenocumarol fue la fibrilación auricular no valvular en 89 casos (71,8%), en 17 (13,7%) lo fue el tromboembolismo pulmonar, en 10 (8,1%) la trombosis venosa profunda y en 8 (6,5%) la fibrilación auricular valvular.

Entre las comorbilidades analizadas 80 casos (64,5%) presentaban hipertensión arterial (HTA), 23 (18,5%) diabetes mellitus (DM), 20 (16,1%) insuficiencia cardiaca, 19 (15,3%) cardiopatía isquémica, 19 (15,3%) patología tumoral y 12 (9,7%) EPOC.

Del total de pacientes analizados tenían controles de INR en rango 80 (64,5%) pacientes. Entre aquellos que tenían un mal control de INR, 22 (50%) tenían niveles infraterapéuticos, 18 (40,9%) presentaban alteraciones entre sobredosificación-infradosificación y 4 (9,1%) un mal control debido a la supradosificación.

De todos aquellos pacientes con mal control del INR únicamente se cambió a anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) a 2 pacientes, estando todos ellos en el primer año tras el inicio de la anticoagulación oral.

15 pacientes presentaron una complicación que requirió ingreso, de los cuales 12 requirieron una hospitalización, 2 pacientes requirieron dos ingresos, siendo necesario un tercer ingreso en 1 paciente.

El motivo más frecuente fue la hemorragia digestiva (5 pacientes), seguida de hemorragia cerebral (2 pacientes) y hematuria (2 pacientes); otras causas de ingreso fueron hematoma de partes blandas (2 pacientes), hemoptisis (1 paciente) y 2 hematomas a otros niveles, uno de ellos tras implante de marcapasos. Un paciente presentó un Ictus con transformación hemorrágica.

El valor medio de INR en el momento de la complicación fue de 2,84 siendo la mediana del tiempo transcurrido desde el comienzo con Acenocumarol al primer ingreso por complicación de 4,66 [0,16-12] meses.

Aunque no se encontró relación entre la presencia de valores desajustados en los controles e ingresar por problemas con Acenocumarol ($p=0,123$), sí se observó que un 53,3% de los pacientes que ingresaron con problemas con el mismo no lo tenían ajustado, frente al 33% de los que no ingresaron. Además, de entre aquellos que ingresaron y tenían desajustes de INR, la mayoría lo fue por oscilaciones infra-supra, mientras que aquellos que tenían desajustes y no ingresaron presentaban valores de INR infraterapéuticos, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,730$). No se encontró relación entre el sexo, la edad, motivo de anticoagulación o patologías asociadas y el ingreso por complicación con Acenocumarol (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis descriptivo, número y porcentaje (%), de las características de los pacientes en función de la presencia/ausencia de complicación tras el comienzo con Sintrom. *P-valor: Chi-cuadrado. † Prueba U-Mann-Whitney. ‡ Prueba exacta de Fisher.

	No Complicación n(%) n=109	Complicación n(%) n=15	p-valor*
Sexo Mujer	47(43,1%)	7(46,7%)	0,795
Edad mediana[mínimo-máximo]	79,35 [36,15-95,04]	82,15[43,42-95,31]	0,356†
PATOLOGÍAS PREVIAS			
HTA	70(64,2%)	10(66,7%)	0,853
DM	19(17,4%)	4(26,7%)	0,291‡
Cardiopatía isquémica	17(15,6%)	2(13,3%)	0,588‡
Insuficiencia Cardiaca	16(14,7%)	4(26,7%)	0,202‡
EPOC	11(10,1%)	1(6,7%)	0,558‡
Patología tumoral	15(13,8%)	4(26,7%)	0,175‡
controles INR desajustados	36(33,0%)	8(53,3%)	0,123
Éxitus	8(7,3%)	3(20,0%)	0,130‡
Patología tumoral	15(13,8%)	4(26,7%)	0,175‡
controles INR desajustados	36(33,0%)	8(53,3%)	0,123
Éxitus	8(7,3%)	3(20,0%)	0,130‡

Sólo se retiró Acenocumarol a 5 pacientes tras el ingreso, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en las variables de estudio entre aquellos en los que fue necesaria la retirada y los que continuaron con Acenocumarol. Durante el seguimiento 11 pacientes fallecieron, siendo en 2 de ellos la complicación por Acenocumarol la causa del éxitus. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes fue 29,6 meses IC95% (28,37-30,89).

De las variables en estudio, ninguna de ellas se asoció con la mortalidad a excepción de la edad, siendo la media de los

fallecidos 86,15(+6,29) años, estadísticamente superior a aquellos que no fallecieron 76,47(+11,48) años.

Discusión

Los datos obtenidos reflejan una prevalencia del 12% de complicaciones hemorrágicas en los primeros meses a tratamiento con Acenocumarol, valor superior al obtenido en otros trabajos similares donde la incidencia acumulada en un año es de 6.8%⁵. Esta mayor prevalencia podría deberse a la edad más avanzada de los pacientes recogidos en nuestra serie, comparados con otras, si bien es cierto que no se demostró relación estadísticamente significativa entre la edad y la interurrencia de complicaciones. Además observamos que fallecen más aquellos con mayor edad, hecho que resulta esperable, pero que podría sugerir un uso más cauto de anticoagulación en edades avanzadas.

La complicación más frecuente fue la hemorragia digestiva, dato concordante con otros estudios⁴. Se observa una mayor incidencia en los primeros meses², con una media en este trabajo de 4,66; siendo la complicación más temprana a los 4 días tras el comienzo con Acenocumarol.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas y el evento hemorrágico. Pero, si bien no se demostró una relación entre los desajustes del INR y la aparición de complicaciones, sí se observa una mayor proporción de pacientes con desajustes en el INR entre aquellos que ingresan.

De entre aquellos que ingresaron, un 53.3% tenían mal control, frente a un 67% de pacientes con buen control entre aquellos que no presentaron complicaciones. Además, de entre aquellos que ingresaron y tenían desajustes de INR, la mayoría LO fue por oscilaciones infra-supra, mientras que los que tenían desajustes y no ingresaron presentaban valores de INR infraterapéuticos, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,730$).

En nuestro trabajo, los niveles de INR eran superiores a 3.0 en el momento de la complicación en 6 pacientes (40%).

Para finalizar otro dato que llama la atención en el presente análisis es la baja prevalencia de cambio a ACOD entre los pacientes con mal control de INR, que podría justificarse por el hecho de que los pacientes analizados se encontraban en los primeros meses de tratamiento. Por lo que quizá se consideró temprano para realizar el cambio de anticoagulante.

Bibliografía

1. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Semin Hematol* 2014; 51:102.
2. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy*. *Lancet* 1996; 348:423.
3. Oden A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073.
4. Gomes T, Mandani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013; 185:E121.
5. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012; 125:1095.