

Contribución a la seguridad en la utilización de heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal

E. GEA RODRÍGUEZ, N. BARRAL VIÑALS, P. MANSO MARDONES, O. INDO BERGES

Servicio de Farmacia. Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Principado de Andorra

Resumen

Objetivos:

1. Promover un uso seguro y apropiado de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal.

2. Analizar los resultados del programa de intervención farmacéutica.

Material y métodos: Se presentan los datos de un estudio prospectivo de 16 meses de duración. Se incluye toda la población adulta de un hospital general de 41.792 estancias/año. Se implementa un programa de seguimiento intensivo de las prescripciones de heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal. Este programa identifica los pacientes a través del sistema informatizado de unidosis y es asistido por un soporte informático, que calcula el aclaramiento de creatinina según la fórmula Cockcroft-Gault a partir de una interfase entre los datos de laboratorio, de farmacia y admisiones y por un algoritmo que determina el tipo de intervención farmacéutica que se debe realizar en función del grado de insuficiencia renal y según la indicación de utilización de las heparinas de bajo peso molecular ya sea con fines profilácticos o de tratamiento.

Resultados: Se han identificado 221 pacientes, que se corresponde a 2,9% del total de ingresados y al 25,5% de los pacientes en insuficiencia renal. Las respuestas fueron valorables en 128 pacientes (61%). El grado de aceptación del programa medido según las intervenciones farmacéuticas aceptadas por el facultativo fue proporcional a la severidad de la insuficiencia renal y a la intensidad del tratamiento. Se obtuvo el 70% de aceptación en los tratamientos con aclaramiento < 30 ml/min, el 41,8% en los tratamientos de 30-60 ml/min, en las profilaxis el 31,5% en alto riesgo y el 21,4% en bajo riesgo.

Conclusiones:

1. El impacto del programa mejora la seguridad en la prescripción.

La poca literatura y la creencia sobre la seguridad de las hepa-

rinas de bajo peso molecular explican la respuesta frente a la Intervención farmacéutica.

3. Los sistemas informáticos integrados son imprescindibles para implementar programas intensivos de atención farmacéutica.

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular. Insuficiencia renal. Informatización.

Summary

Objectives:

1. To promote safe and appropriate use of low molecular weight heparins in patients with renal failure.

2. To analyze results from a pharmaceutical intervention program.

Material and methods: Data from a prospective, 16-month study are presented. The entire adult population of a general hospital with 41,792 stays/year is included. An intensive monitoring program for low molecular weight heparin prescriptions in patients with renal failure is implemented. This program identifies patients using a computerized unit dose system, and is aided by a software able to calculate creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula from an interface between laboratory, pharmacy and admissions data, and by an algorithm to establish a recommended pharmaceutical intervention according to renal failure severity and low molecular weight heparin indication, either with prophylactic or therapeutic purposes.

Results: In all, 221 patients were identified, corresponding to 2.9% of admitted patients and 25.5% of patients with renal failure. Answers were assessable for 128 patients (61%). Extent of program acceptance according to physician-accepted pharmaceutical interventions was proportional to renal failure severity and therapy intensiveness. An acceptance of 70% was obtained for treatments with clearance < 30 mL/min, of 41.8% for treatments with 30-60 mL/min, of 31.5% for prophylaxis, and of 21.4% for low-risk patients.

Conclusions:

1. Program repercussions improve prescription safety.

2. Scarce literature and a belief in low molecular weight heparin safety account for responses regarding pharmaceutical intervention.

3. Integrated computerized systems are essential for the implementation of intensive pharmaceutical care programs.

Key words: Low molecular weight heparin. Renal failure. Computerization.

Recibido: 05-06-2003

Aceptado: 03-07-2003

Correspondencia: Elvira Gea Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Av. Fiter i Rossell 1-13. Escaldes-Engordany. Principado de Andorra. e-mail: saas.farmacia@andorra.ad

El presente trabajo se presentó como comunicación póster en el Congreso de la SEFH celebrado en Barcelona en 2002.

INTRODUCCIÓN

La formación de un trombo puede ocurrir a cualquier nivel del árbol vascular (venas, arterias, microcirculación) y en las cavidades cardíacas. Según su tamaño y localización, los trombos pueden ocluir parcial o totalmente la luz vascular, disminuyendo en grado variable el flujo sanguíneo y produciendo fenómenos isquémicos e incluso el infarto del órgano (1,2).

En la trombosis arterial, las alteraciones vasculares y la activación plaquetaria juegan el papel más importante en la génesis del trombo, mientras que en la trombosis venosa lo hacen la estasis del flujo sanguíneo y las alteraciones de los mecanismos de la coagulación (1).

A nivel coronario, la trombosis arterial es responsable de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto de miocardio transmural) y a nivel cerebral lo es de la aparición de ictus, accidentes cerebrovasculares transitorios y demencia multinfarto, mientras que la trombosis arterial de los miembros inferiores es responsable de cuadros de claudicación intermitente y de gangrena. Otra complicación de la trombosis arterial es el embolismo distal del material trombótico (1).

La enfermedad tromboembólica venosa incluye los procesos derivados de la trombosis venosa profunda (TVP), entendiéndose por tal la obstrucción por un trombo del sistema venoso profundo de una extremidad y sus complicaciones más frecuentes, el embolismo pulmonar (EP) y el síndrome postflebítico.

La TVP y el EP presentan una complicación común y grave, en ocasiones fatal, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados. Estudios prospectivos han demostrado que un 10% de los pacientes ancianos hospitalizados por un problema médico desarrollan una TVP en la primera semana de su ingreso. Se ha calculado que en los EE.UU. la incidencia anual media de TVP es de 49 casos y la de EP de 23 por cada 100.000 habitantes. Ello se traduce en 300.000-600.000 admisiones hospitalarias anuales y en que el EP contribuya o sea responsable directo de 50.000-100.000 defunciones anuales. En cualquier caso, la incidencia real de TVP es difícil de conocer, ya que en un 50% de los casos el cuadro puede ser asintomático (1-3).

El conocimiento de la génesis de los trombos explica la efectividad de los fármacos anticoagulantes (heparina no fraccionada o HNF, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales) en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (3,4).

La HNF presenta una importante incidencia de reacciones hemorrágicas, es incómoda de administrar y exige monitorizar de forma intensiva la dosificación. Utilizando diversas técnicas de fraccionamiento de la heparina, se ha conseguido purificar y sintetizar polímeros más homogéneos, a los que se denomina heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (2-4).

Las heparinas de bajo peso molecular tienen aprobadas

las indicaciones de uso en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica y de los síndromes coronarios agudos (5-7).

Presentan una baja incidencia de reacciones hemorrágicas, explicado por su mecanismo de acción principal (anti Xa) y su vía de administración de elección es la subcutánea (2-5).

Su actividad se relaciona con los niveles de anti Xa y su farmacocinética tras su administración por vía subcutánea responde a una alta biodisponibilidad, a una baja unión a proteínas plasmáticas, a una biotransformación hepática y a una eliminación de la sustancia activa y de sus metabolitos, fundamentalmente, por filtración glomerular.

La semivida de eliminación, calculada en base a la actividad anti Xa, se prolonga en pacientes con hepatopatías y nefropatías (2-5).

A diferencia de las creencias de que la dosificación de las heparinas de bajo peso molecular responden bien a unos estándares que se basan en la indicación y en el peso del paciente, recientes publicaciones (4-8,9) evidencian la necesidad de individualizar las dosis. Recomiendan que se realice en función de los niveles de anti Xa o que en el ajuste estándar se incluya la variable de la función renal, con el objetivo de reducir los efectos secundarios, derivados de la acumulación del fármaco, como es fundamentalmente la hemorragia.

Siguiendo las recomendaciones de la "Agence Française de Sécurité Sanitaire" (10), el Servicio de Farmacia del Hospital Nostra Senyora de Meritxell propuso un algoritmo para ajustar el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en el paciente con Insuficiencia renal.

OBJETIVOS

1. Promover un uso seguro y apropiado de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con Insuficiencia renal
2. Analizar los resultados del programa de intervención farmacéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan los datos de un estudio prospectivo de 16 meses de duración (enero 2001-abril 2002). Se ha estudiado toda la población adulta hospitalizada de un hospital general de 41.792 estancias por año y 6,1 día de estancia media, incluyendo la Unidad de Cuidados Intensivos.

El Servicio de Farmacia ha implementado un programa de seguimiento intensivo de las prescripciones de heparina de bajo peso molecular en pacientes con Insuficiencia renal. Este programa identifica los pacientes a través del sistema informatizado de unidosis y es asistido por un soporte informático, que calcula el aclara-

miento de creatinina según la fórmula Cockcroft-Gault a partir de una interfase entre los datos de laboratorio, de farmacia y admisiones y por un algoritmo que determina el tipo de intervención farmacéutica que se debe realizar en función del grado de insuficiencia renal y según la indicación de utilización de las heparinas de bajo peso molecular ya sea con fines profilácticos o de tratamiento (Figs. 1 y 2).

El citado algoritmo y las recomendaciones se han basado en la alerta de farmacovigilancia emitida por la "Agence Française de Sécurité Sanitaire".

Este algoritmo fue aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y se incluyó en el protocolo de heparinas de bajo peso molecular.

La respuesta se ha considerado no valorable cuando el aclaramiento superaba los 30 ml/min, era alta hospita-

ria, exitus o se suspendía la prescripción en las 24-48 h posteriores.

Tres meses antes de iniciar el programa, se realizó un estudio que pretendía conocer el número de pacientes subsidiarios de intervención por el programa y los hábitos prescriptores de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda y sus complicaciones.

Se realizó un corte y los resultados mostraron que el 41% de los pacientes ingresados tenían incluido en su tratamiento heparina de bajo peso molecular, el 96% de los cuales de forma profiláctica, siendo mayoritaria la de bajo riesgo. Los tratamientos eran con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg/12 h. Serían subsidiarias de intervención farmacéutica según el programa, 3 pacientes (7%), todos ellos pertenecientes al grupo de profilaxis de bajo riesgo.

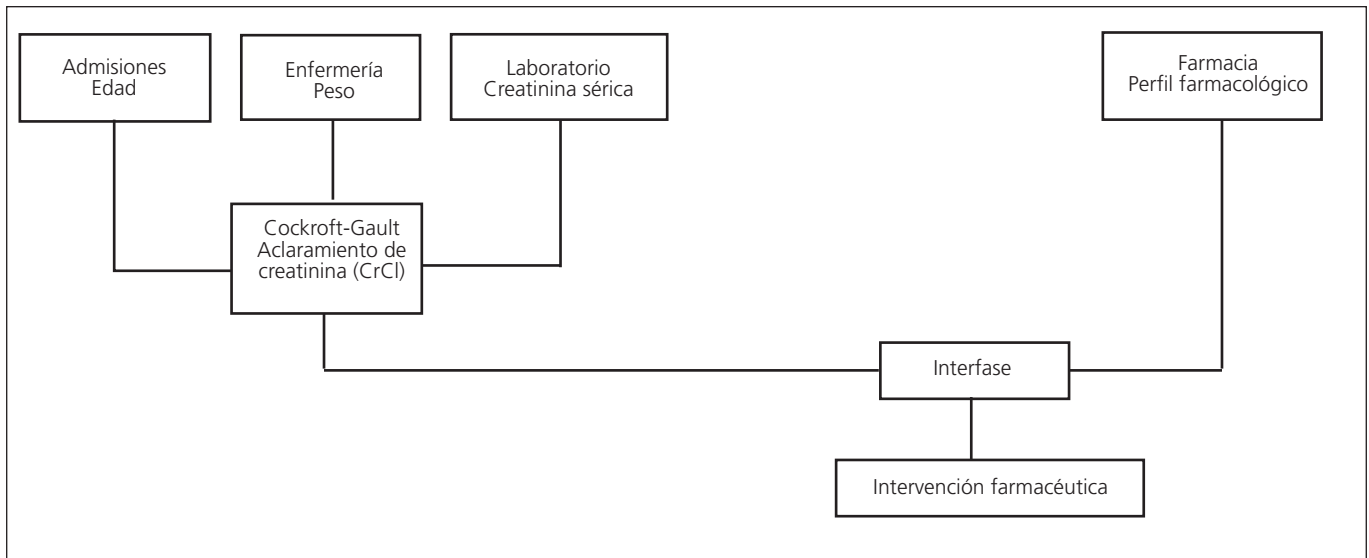


Fig. 1.- Flujo de información.

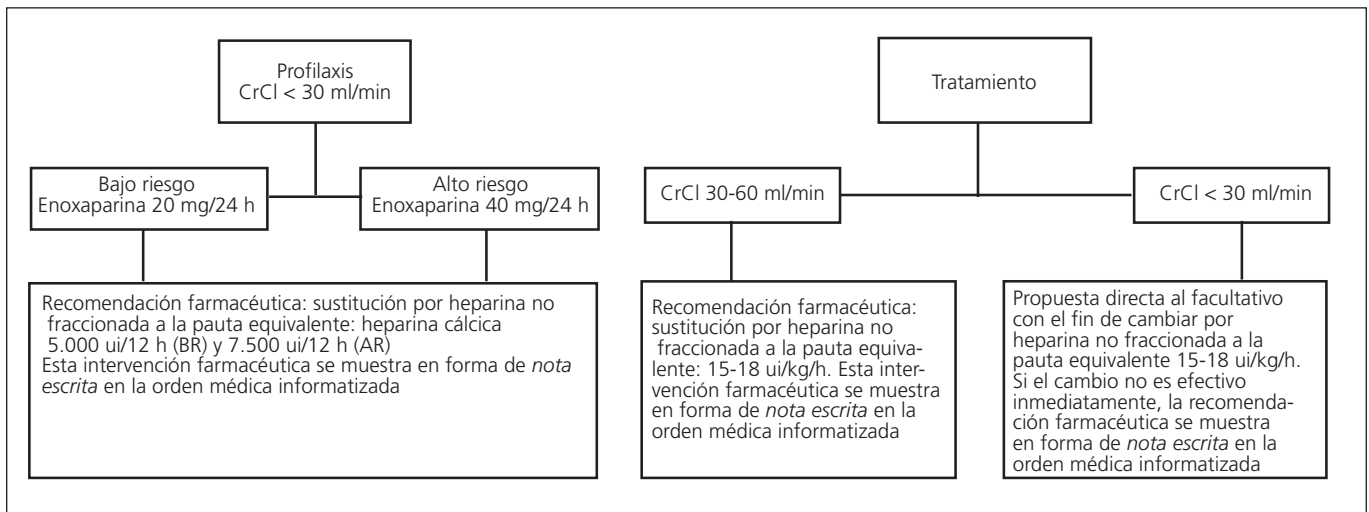


Fig. 2.- Algoritmo.

RESULTADOS

Se han identificado 221 pacientes, que se corresponde a 2,9% del total de ingresados y al 25,5% de los pacientes en insuficiencia renal. La distribución de los pacientes de acuerdo con el uso de heparina de bajo peso molecular fue el 43% por tratamiento y el 57% por profilaxis, de los cuales el 76% de bajo riesgo (enoxaparina 20 mg) y 24% de alto riesgo (enoxaparina 40 mg).

A partir del tercer mes de programa, se identificaron 11 tratamientos que el facultativo ajustó directamente desde la primera prescripción, sospechando por la clínica y por el valor de creatinina sérica un aclaramiento próximo a 30 ml/min y a los 210 pacientes restantes se les realizó una intervención farmacéutica.

Las respuestas fueron valorables en 128 pacientes (61%) el 39% restante no fueron evaluadas según los criterios mencionados en el apartado de métodos.

La tasa general de prescripciones ajustadas al programa fue de un 38,8%.

El grado de aceptación del programa medido según las intervenciones farmacéuticas aceptadas por el facultativo fue proporcional a la severidad de la insuficiencia renal y a la intensidad del tratamiento.

Se obtuvo el 70% de aceptación en los tratamientos con aclaramiento < 30 ml/min, el 41,8% en los tratamientos de 30-60 ml/min, en las profilaxis el 31,5% en alto riesgo y el 21,4% en bajo riesgo (Fig. 3).

DISCUSIÓN

Cada vez hay más líneas de trabajo enfocadas a reducir los riesgos derivados del uso de medicamentos, en gene-

ral, encuadradas en la idea de tener conciencia de los errores de medicación y en la puesta en marcha de programas dirigidos a mejorar la seguridad de la farmacoterapia.

Dentro de esta línea encaja el trabajo que presentamos.

De la revisión bibliográfica podemos comentar, que hemos encontrado dos artículos realizados en EE.UU. que enfocan el tema de forma similar a nosotros, obteniendo mejores resultados de aceptación de las recomendaciones del farmacéutico en el trabajo de Smith y cols. (8), posiblemente pueda explicarse a que ellos realizan la intervención farmacéutica sólo si el aclaramiento es < 30 ml/min. El otro trabajo, el de Dannehoff (9) muestra unos resultados similares a nosotros en los tratamientos/profilaxis correctamente ajustados después de la intervención farmacéutica activa.

Reforzando esta idea, Davidson (4) en un *simposium* en 2002, sobre controversias en el tratamiento de la enfermedad tromboémbolica, enfatiza la idea de individualizar las dosis de heparina de bajo peso molecular.

CONCLUSIONES

—El impacto del programa mejora la seguridad en la prescripción.

—La poca literatura y la creencia sobre la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular explican la respuesta frente a la intervención farmacéutica.

—Los sistemas informáticos integrados son imprescindibles para implementar programas intensivos de atención farmacéutica.

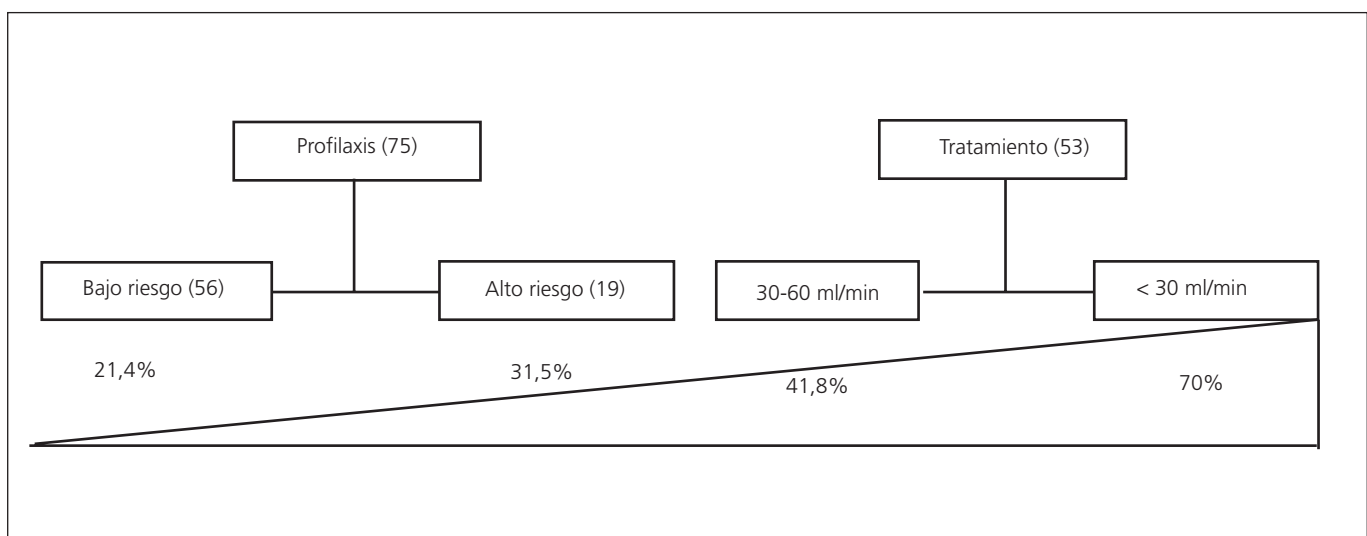


Fig. 3.- Aceptación de las intervenciones farmacéuticas.

Bibliografía

1. Tamargo J, Delpon, E. La Trombosis en la etiopatogenia de los síndromes vasculares. Evaluación del medicamento. Enoxaparina SCM, 2002.
2. Fernández A. Enoxaparina: eficacia y seguridad clínica. Evaluación del medicamento. Enoxaparina. SCM, 2002.
3. Prevention of venous thrombosis and pulmonar embolism. Consensus conference. JAMA 1986; 6: 744-8.
4. Resúmenes del simposio sobre controversias en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, 2002.
5. Enoxaparina. Drug evaluation. Micromedex, 2000-2002.
6. Catálogo de especialidades farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002.
7. Vademecum Vidal, 2003.
8. Smith AL, et al. Low molecular weight heparins in renal dysfunction: prescription for disaster or opportunity for quality pharmaceutical care? ASHP,2002.
9. Dannehoff MA. Medication error potential of lovenox in therapeutic dose. ASHP. 2000
10. Information importante de pharmacovigilance: heparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique. Agence française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, 2000.