

Estudio de seguridad de heparina sódica 5000 UI/mL en pacientes en edad geriátrica

Safety Study of Heparin Sodium 5000 IU/mL in Geriatric Patients

Nancy Burguet Lago^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4413-1294>

Allelen Campaña Burguet² <https://orcid.org/0000-0002-8191-5346>

Yenilen Troche-Concepción³ <https://orcid.org/0000-0002-4069-1446>

¹Unidad de Desarrollo e Innovación-Empresa Laboratorios AICA. La Habana, Cuba.

²Universidad de Logroño. La Rioja, España.

³Unidad de Desarrollo e Innovación-Empresa Laboratorios AICA. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: nburguet@aica.cu

RESUMEN

Introducción: En Cuba, en el año 2018, se realizó la reformulación de heparina sódica 5000 UI/mL, como mejora continua de calidad. Es un producto con menos de cinco años en el mercado nacional, por lo que se debe evaluar su seguridad en la práctica clínica habitual.

Objetivo: Evaluar la seguridad de heparina sódica 5000 UI/mL en pacientes en edad geriátrica a través de notificaciones espontáneas.

Métodos: Estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de serie de casos. El universo incluyó 17 pacientes en edades comprendidas entre 60 y 86 años promedio, que se trataron con heparina sódica 5000 UI/mL. Se analizó tipo de evento, sistemas de órganos afectados y sexo del paciente. Se evaluaron también antecedentes patológicos, vía, dosis de administración y motivo de prescripción médica. Se clasificaron en intensidad, causalidad y frecuencia.

Resultados: Se notificó un 0,03 % de eventos adversos en pacientes con edad geriátrica. Se destaca el sangramiento como evento principal. Los sistemas de órganos más afectados fueron piel y genitourinario (35,2 %). Predominó el sexo masculino. Los antecedentes patológicos condicionaron la aparición de dichos eventos. La vía, dosis de administración y motivo de prescripción cumplieron con lo descrito en el resumen de las características del producto. Los eventos adversos clasificaron como leves, probables y frecuentes. Solo un paciente mostró efecto adverso grave con desenlace favorable para la vida.

Conclusiones: El uso de heparina sódica 5000 UI/mL constituye un producto seguro para pacientes en edad geriátrica por lo que no representa un problema de salud.

Palabras clave: heparina sódica; notificaciones espontáneas; edad geriátrica; eventos adversos.

ABSTRACT

Introduction: In Cuba, in 2018, the reformulation of heparin sodium 5000 IU/mL was carried out as a continuous quality improvement. It is a product with less than five years in the national market, so its safety in routine clinical practice should be evaluated.

Objective: To evaluate the safety of heparin sodium 5000 IU/mL in geriatric patients through spontaneous notifications.

Methods: Observational, descriptive and cross-sectional case series study. The universe included 17 patients aged between 60 and 86 years on average, who were treated with heparin sodium 5000 IU/mL. The type of event, organ systems affected and sex of the patient were analyzed. The pathological history, route, dose of administration and reason for medical prescription were also evaluated. They were classified in severity, causality and frequency.

Results: 0.03% of adverse events were reported in geriatric patients. Bleeding was the main event. The most affected organ systems were skin and genitourinary (35.2 %). Male sex predominated. Pathologic antecedents conditioned the occurrence of these events. The route, dose of administration and reason for prescription were as

described in the Summary of Product Characteristics. Side effects were classified as mild, probable and frequent. Only one patient showed serious adverse effect with favorable outcome for life.

Conclusions: The use of heparin sodium 5000 IU/mL constitutes a safe product for patients of geriatric age so it does not represent a health problem.

Keywords: heparin sodium; spontaneous reports; geriatric age; adverse events.

Recibido: 01/06/2022

Aprobado: 09/04/2023

Introducción

La mitad de las reacciones adversas a medicamentos se registran en pacientes en edad geriátrica; esto responde a la polifarmacia descrita para pacientes que pertenecen a ese grupo etario, a la complejidad de los tratamientos, los cambios fisiológicos del envejecimiento, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos y la influencia de las enfermedades; así como los problemas funcionales y los aspectos sociales.⁽¹⁾

En Cuba, en el año 2018, se realizó la reformulación del producto heparina sódica 5000 UI/mL como parte de la mejora continua de calidad, en estudio de estabilidad vida estante realizado a diferentes lotes de este inyectable. Se evidenció disminución del pH a los seis meses.⁽²⁾ Se produce en la Unidad Empresarial de Base (UEB) Laboratorios Liorad que pertenece a la Empresa Laboratorios AICA⁺ y se comercializa para uso exclusivo de hospitales.

Por ser un producto con menos de cinco años en el mercado nacional, se debe evaluar su seguridad en la práctica clínica habitual. El objetivo fue evaluar la seguridad de heparina sódica 5000 UI/mL en pacientes en edad geriátrica a través de notificaciones espontáneas.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de serie de casos por el método de evaluación de notificaciones espontáneas de sospechas de eventos adversos en Cuba. El período de observación abarcó desde junio de 2018 hasta diciembre de 2021. La información fue solicitada como parte de una consulta al Centro Estatal de Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

El universo estuvo constituido por 17 pacientes en edades comprendidas entre 60 y 86 años, que se trataron con heparina sódica 5000 UI/mL, que aparecen reportados en la base de datos nacional (FarmaVigiC) de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFV) del Ministerio de Salud Pública, validada por la autoridad reguladora nacional. Se respetó el anonimato de los pacientes y el estudio siguió los principios de la ética en la investigación de salud.⁽³⁾

En este estudio se tuvieron en cuenta las variables tipo de evento, sistemas de órganos afectados y sexo del paciente. Se evaluaron también los antecedentes patológicos y motivo de prescripción médica.

Resultados

Durante el tiempo objeto de estudio se reportaron en la base de datos nacional FarmaVigiC un total de 48 956 notificaciones, de las cuales 17 (0,03 %) corresponden a pacientes en edad geriátrica que presentaron alguna reacción después de haber recibido tratamiento con heparina sódica 5000 UI/mL.

Los eventos adversos agrupados según tipo de efecto adverso en la base de datos, para pacientes en edad geriátrica, mostraron como reacciones sangramiento rectal, hematoma, hematoma subcutáneo, hematuria, metrorragia, habones, náuseas,

temblor, urticaria y vómitos. También se reportan otros tipos de eventos adversos como *rash*, diarrea, sudoración y decaimiento.

Los resultados de los sistemas de órganos afectados se muestran en orden decreciente: piel y genitourinario 35,3 % respectivamente, digestivo (17,3 %) y el hemolinfopoyético y el sistema nervioso central (SNC) evidenciaron igual número de reportes (5,9 %).

El sexo masculino fue el factor fisiológico que más condicionó la aparición de eventos adversos.

El análisis de los antecedentes patológicos mostró, de manera general, que los pacientes que presentaron eventos adversos también presentaban cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica (ERC).

La vía de administración que más se utilizó fue la intravenosa; se empleó en 14 pacientes, lo que representa un 82,3 %. Otra de las vías aplicada fue la subcutánea en 3 (17,7 %) de los 17 pacientes de los que se reportaron reacciones adversas. En este estudio se pudo apreciar que la cantidad de dosis administrada varía desde 5000 U como dosis única hasta 30 000 U en dosis cíclica o diaria.

En cuanto a los motivos de la prescripción de heparina sódica 5000 UI/mL, se aplicó en pacientes con angina inestable, enfermedad tromboembólica, trombosis venosa profunda, como anticoagulante, hemodiálisis, sangramiento uterino anormal y bronconeumonía pos-COVID-19. Los resultados de intensidad muestran que el mayor número de reportes aparecen clasificados como leves (tabla 1).

Tabla 1 - Clasificación de los eventos adversos según relación de intensidad

Relación de intensidad	No.	%
Leve	9	52,9
Moderada	7	41,2
Grave	1	5,9
Total	17	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC).

En cuanto a la relación de causalidad, se evidencia que el mayor porcentaje de reacciones está dentro del grupo de probables (tabla 2).

Tabla 2 - Clasificación de los eventos adversos según relación de causalidad

Relación de causalidad	No.	%
Probable	11	64,7
Posible	3	17,6
Condicional	2	11,8
Definitiva	1	5,9
Total	17	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC).

El análisis de la relación de frecuencia muestra que el mayor porcentaje de reacciones está dentro del grupo de frecuentes (tabla 3).

Tabla 3 - Eventos adversos clasificados según relación de frecuencia

Relación de frecuencia	No.	%
Frecuente	11	64,7
Rara	3	17,6
Ocasional	2	11,8
No descrita	1	5,9
Total	17	100.0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC).

Discusión

Los bajos porcentajes obtenidos (0,03 %) pueden responder al método empleado, lo cual coincide con lo planteado por *Tarragó* y otros⁽⁴⁾ que hacen referencia a que la obtención de porcentajes tan bajos puede estar relacionada con el fenómeno de la infranotificación, descrita como principal desventaja que presenta el método de las notificaciones espontáneas empleado en el estudio.

A pesar de que el sistema cubano de farmacovigilancia dispone de una infraestructura creada para la recolección de notificaciones espontáneas a través de un modelo oficial, un formulario estandarizado de recogida de datos que evalúa, codifica y registra en la base de datos nacional la información procedente de las notificaciones; no está libre del fenómeno de la infranotificación.⁽⁵⁾

Los tipos de eventos adversos reportados aparecen dentro de los descritos en la literatura. La sistematización del tema plantea que la heparina es un medicamento con muchos efectos secundarios, de los cuales la hemorragia es la principal complicación en pacientes a los que se les ha aplicado tratamiento con este medicamento. Alrededor del 30 % de los pacientes que lo usan reportan problemas con las plaquetas/células de la sangre (trombocitopenia).^(6,7) Descritas dentro de las más comunes están escalofríos, fiebre y urticaria. Dentro de las raras aparece asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas, vómitos, *shock* y reacciones anafilactoides. Además, escozor y ardor de manera especial en la región plantar.^(6,7,8)

En cuanto a los resultados de los sistemas de órganos afectados, la afectación en piel coincide con lo que aparece reportado en la literatura científica consultada que hace referencia a los posibles efectos en la piel como una complicación que puede resultar de la terapia con heparina.^(6,7) El caso del sistema genitourinario responde a que la eliminación de la heparina es renal, generalmente en forma de metabolitos; se trata de pacientes en edad geriátrica, por lo que este sistema se encuentra deteriorado.

Al evaluar la variable sexo, los resultados no concuerda con lo reportado en la literatura que hace referencia a que las mujeres tienen un riesgo de 1,5 a 1,7 veces superior de sufrir los eventos adversos de los medicamentos en comparación con el sexo masculino.⁽⁹⁾

Esta discrepancia biológica se basa en gran medida en diferencias en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos que dependen del sexo. Las mujeres a menudo reciben dosis más altas de medicamentos en términos de mg/kg. En promedio, los hombres pesan más que las mujeres. Sin embargo, solo unos pocos medicamentos se dosifican por peso, tal es

el caso de la cantidad de una dosis de heparina que depende de un número de factores entre los que se encuentran el peso corporal del paciente; esta puede ser la causa de los resultados al evaluar el comportamiento del sexo.

El análisis de los antecedentes patológicos coinciden con lo reportado en la literatura que plantea que las pluripatologías pueden influir en la reacción del organismo ante la administración de un nuevo medicamento.⁽¹⁾

Las vías de administración empleadas están descritas en el Resumen de las características del producto (RCP), al igual que la cantidad de dosis; la variación en esta responde a que la dosis de heparina debe ser individualizada y ajustada según los tiempos de coagulación de cada paciente.⁽⁷⁾

En cuanto a los motivos de la prescripción de heparina sódica 5000UI/mL, en todos los casos se cumplió con las indicaciones de este producto que aparecen en la RCP. Se reporta un caso en el que se empleó para una bronconeumonía pos-COVID-19; de manera indirecta cumple con lo especificado en la RCP. El motivo de su uso en este caso era evitar trombos y este producto está indicado para el tratamiento profiláctico y curativo de accidentes tromboembólicos.⁽⁷⁾

Al evaluar la intensidad, los resultados varían de lo consultado en la literatura científica que reporta que la mayoría de las notificaciones según intensidad se clasifican dentro de las moderadas.⁽⁹⁾ Los resultados son muy importantes; los clasificados como leves se manifiestan generalmente en la práctica clínica habitual, lo que permite conocer el perfil de seguridad del medicamento en estudio. Aunque la mayoría de los eventos adversos detectados no clasifican como graves, se debe estar atento a la detección de sospechas de eventos adversos y evitarlos, si es posible, con la ayuda de protocolos de seguimiento farmacoterapéutico específicos.⁽⁹⁾

En cuanto a los resultados de causalidad, concuerdan con el estudio realizado por Casas y otros⁽¹⁰⁾ en el cual casi la totalidad de las reacciones fueron catalogadas como probables en la mayoría de los reportes. A la clasificación de probable siguieron las clasificadas como posibles, las condicionales y por último las definitivas.

El análisis de la relación de frecuencia evidencia que el mayor porcentaje de reacciones está dentro del grupo de frecuentes, resultados que coinciden con el estudio realizado por Santos y otros.⁽⁹⁾

Los resultados de intensidad, causalidad y frecuencia corroboran lo importante de detectar, evaluar, comprender y prevenir los eventos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos porque existe evidencia de que el 62,3 % de los eventos adversos son potencialmente prevenibles.⁽⁴⁾

López y otros⁽¹¹⁾ hacen referencia que pese a todas las ventajas que ofrecen los medicamentos, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte; lo que reafirma la necesidad de realizar estudios de la seguridad de un medicamento y de manera especial en poblaciones vulnerables como los pacientes en edad geriátrica, sobre todo en los primeros años en el mercado, para definir el perfil de seguridad del medicamento en la práctica clínica habitual.

Se concluye que el uso de heparina sódica 5000UI/mL, en el tiempo objeto de estudio para pacientes en edad geriátrica, no representa un problema para la salud pública al detectarse pocos eventos adversos. Es un producto seguro.

Referencias bibliográficas

1. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria Farmacéuticos Comunitarios. 2020;12(4):30-36. DOI: [10.33620/FC.2173-9218.\(2020/Vol12\).004.04](https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.(2020/Vol12).004.04)
2. Burguet N, Troche Y, Baeza AN, Toledo G, Herrera Y. Desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5.000 UI/mL en solución. Revista Ars Pharmaceutica. 2020 [acceso 08/12/2021];61(2):127-133 Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/61631>
3. Martí AN, Burguet N, Valcárcel N. Caracterización del proceso de capacitación en farmacovigilancia en un hospital de cuidados terciarios. Revista EDUMECENTRO.

- 2020 [acceso 21/01/2022];12(4):122-140 Disponible en:
http://www.revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/viewFile/1558/pdf_534
4. Tarragó SS, Gravier R, Gil L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Revista Horizonte sanitario. 2019 [acceso 08/12/2021];17(1):7-15. Disponible en:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v18n1/2007-7459-hs-18-01-7.pdf>
5. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia R, Calvo DM, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. Revista Cubana de Farmacia. 2017 [acceso 21/01/2022];51(1). Disponible en:
<http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192>
6. Centro de Información Médica. Consultas de Salud. Los efectos secundarios de la heparina. 2016 [acceso 13/02/2022]. Disponible en:
<https://www.elblogdelasalud.info/centro-informacion-medica/los-efectos-secundarios-de-la-heparina/6186>
7. Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resumen de las características del producto. La Habana: CECMED; 2018 [acceso 13/02/2022]. Disponible en
<https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/medicamentos/heparina-sodica-5000-UI/mL>
8. Amhasefer. Sustituto de heparina. 2021 [acceso 08/12/2021] Disponible en:
<https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v63n3/2340-9894-ars-63-03-244.pdf>
9. Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Revista Cubana de Salud Pública. 2018 [acceso 21/01/2022];44(1):71-85. Disponible en:
<https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2018.v44n1/71-85/es>
10. Casas S, Ramos I, Roldán R. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres". Rev. MEDISAN. 2016 [acceso 08/12/2021];20(8):1077-1083. Disponible en:
<https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/793/html>

11. López C, Viga C, Aguzzi A, Leonardi G, Leonardi A, López V. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba. 2018 [acceso 08/12/2021];272-3. Disponible en: https://redib.org/Record/oai_articulo2394545-farmacovigilancia-hacia-una-mayor-seguridad-en-el-uso-de-medicamentos

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Nancy Burguet Lago.

Investigación: Nancy Burguet Lago.

Metodología: Nancy Burguet Lago.

Visualización: Nancy Burguet Lago.

Redacción: Nancy Burguet Lago.

Borrador original: Nancy Burguet Lago.

Curación de datos: Allelen Campaña Burguet.

Análisis formal: Allelen Campaña Burguet.

Revisión - edición: Yenilen Troche Concepción.