

Artículo original

Diagnóstico de Anemia en pacientes anticoagulados con Acenocumarol (*Diagnosis of Anemia in Acenocoumarol anticoagulated patients*)

Por Bioq. Analía A. Fernández, ⁽¹⁾Bioq. Susana Raselli, ⁽¹⁾Bioq. Cristina Avellaneda, ⁽¹⁾Bioq. Miriam Kremer, ⁽¹⁾Bioq. Mirta Romero, ⁽¹⁾Bioq. Jorge Lindstrom, ⁽¹⁾ Dra. Diana Lotero ⁽²⁾ Dra. Malena Moscatelli, ⁽²⁾ Dr. Luis E. Beligoy⁽²⁾.
ferale_9@hotmail.com

(1) Bioquímicos.

(2) Médicos Hematólogos. Servicio de hematología del Hospital "Dr. Julio C. Perrando". Av. 9 de Julio 1100. Código Postal 3500. Tel.: 03624427233. Interno 1413/1257.

Resumen:

Objetivos: Determinar la prevalencia de anemia en pacientes anticoagulados con acenocumarol en edades comprendidas entre 65 - 85 años. Caracterizar el tipo de anemia y evaluar si esta es un factor de riesgo para presentar manifestaciones de sangrado.

Metodología: Se realizó un estudio transversal y prospectivo en el cual se estudió a pacientes anticoagulados en edades entre 65 y 85 años, durante los meses de Junio a Diciembre del año 2011.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 139 pacientes anticoagulados con acenocumarol, las patologías más frecuentes fueron Fibrilación Auricular Crónica, Reemplazo de Válvula Mecánico, Trombosis Venosa Profunda, Miocardiopatía Dilatada, Insuficiencia Cardíaca. Se determinó la prevalencia de anemia en dicho grupo y en un grupo control de pacientes sin tratamiento anticoagulante en el mismo rango etario, la misma en pacientes anticoagulados fue de 26,6% y en el grupo control fue de un 22%, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Se constató que 6 pacientes anticoagulados presentaron manifestaciones de sangrado menores, como ser hematuria, epistaxis; de los cuales 4 eran anémicos, el odds ratio es 6,0606, con un Intervalo de confianza del 95% (1,0612 a 34,6130) y el valor de $p < 0,0427$.

Conclusión: no hay diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de anemia en el grupo estudiado y el grupo control. En este estudio se observó que la anemia es un factor de riesgo para desarrollar manifestaciones de sangrado en este tipo de pacientes.

Palabras claves: anemia, anti-coagulación, manifestaciones de sangrado, patologías cardíacas.

Abstract:

Objectives: Determine the prevalence of anemia in patients anticoagulated with acenocoumarol aged 65 - 85 years. Characterize the type of anemia and to assess whether this is a risk factor for expressions of bleeding.

Methodology: A cross-sectional and prospective study in which in anticoagulated patients were studied between the ages of 65 and 85 years during the months of June to December 2011 was performed.

Results: The study included 139 patients anticoagulated with acenocoumarol, the most frequent pathologies were chronic atrial fibrillation, mechanical valve replacement, deep vein thrombosis, dilated cardiomyopathy, Heart Failure. The prevalence of anemia in this group was determined and a control group of patients without anticoagulant treatment in the same age range, the prevalence of anemia in anticoagulated patients was 26.6% and in the control group was 22%, no was no statistically significant difference between groups.

Was verified that 6 anticoagulated patients had minor bleeding manifestations, of which 4 were anemic, the odds ratio is 6.0606 with a confidence interval of 95% (from 1.0612 to 34.6130) $p < 0.0427$.

Conclusion: there is no statistically significant difference between the prevalence of anemia in the study group and the control group. This study found that anemia is a risk factor for developing manifestations of bleeding in these patients.

Keywords

Anemia, anticoagulant, acenocoumarol, bleeding manifestations, cardiac pathologies

Resumen gráfico

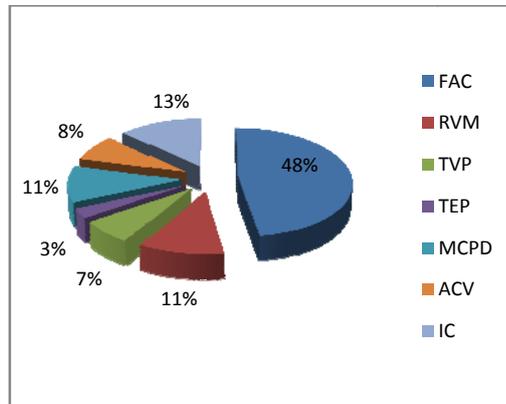


Gráfico N° 1. Representación de patologías presentes en pacientes anticoagulados en edades entre 65 y 85 años.

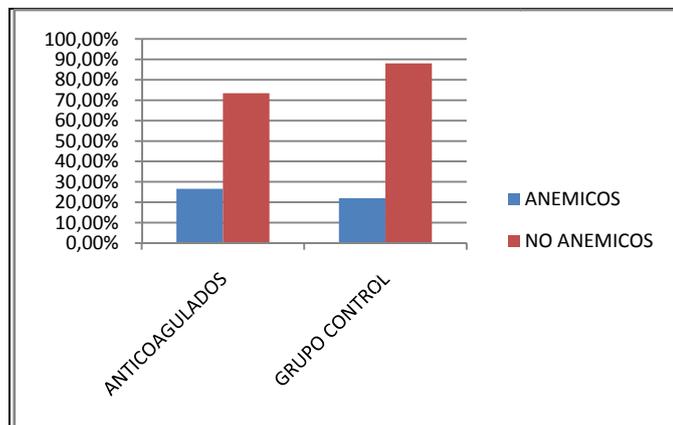


Gráfico N° 2. Representación de prevalencia de anemia en pacientes anticoagulados y grupo control.

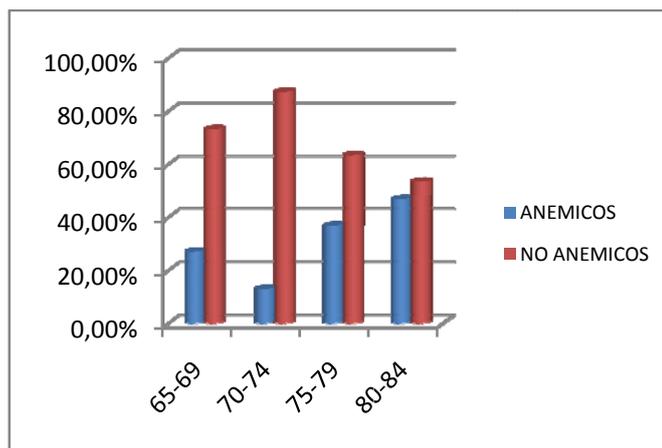


Gráfico N° 3. Distribución de pacientes anémicos y no anémicos divididos en rangos etarios.

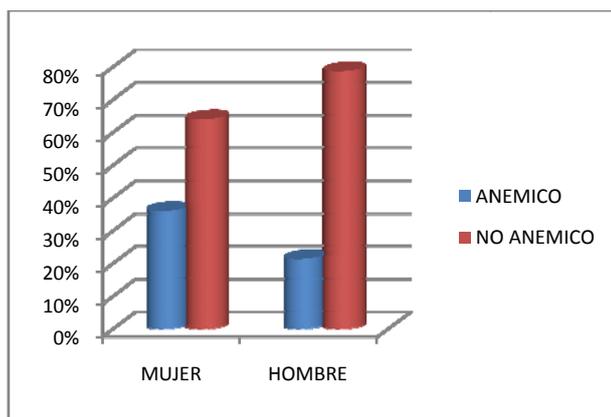


Gráfico Nº 4. Distribución de pacientes anémicos y no anémicos clasificados en sexo.

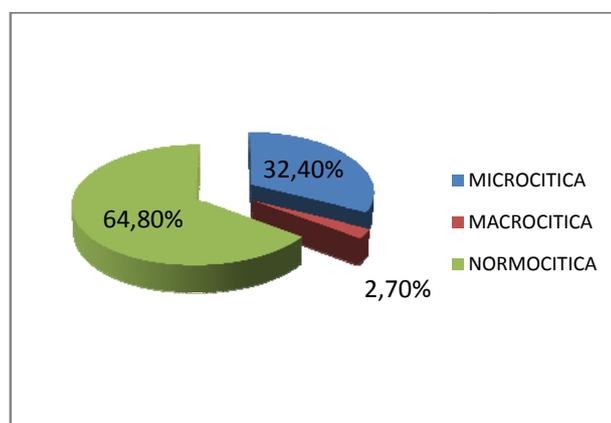


Gráfico Nº 5. Representación de pacientes clasificados por el tipo de anemia que presentan según el VCM y HCM.

Tabla Nº1. Distribución del tipo de anemia en pacientes anticoagulados en edades de 65 a 85 años.

TIPO DE ANEMIA	CANTIDAD DE PACIENTES	PORCENTAJES
DEFICIENCIA DE HIERRO	5	25 %
DEFICIENCIA DE VT B12	1	5 %
ANEMIA PROCESOS CRONICOS	8	40 %
ANEMIA FERROPENICA + PROCESOS CRONICOS	4	20 %
NO CLASIFICADAS	2	10 %

Tabla Nº2. Distribución de pacientes anticoagulados anémicos y no anémicos que presentaron o no manifestaciones de sangrado.

	CON SANGRADO	SIN SANGRADO
ANEMICOS	4	33
NO ANEMICOS	2	100

Se define anemia como la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en la sangre. Los límites de referencia varían según la edad, sexo, condiciones ambientales y hábitos nutricionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido dichos límites para la población adulta, considerando anemia a una concentración de Hb < a 12 g/dl para las mujeres y < a 13 g/dl para los hombres. (1, 2)

Los índices hematimétricos son de vital importancia en la clasificación morfológica de la anemia. A través del volumen corpuscular medio (VCM) se las clasifica en: microcíticas las que presentan un VCM < 82 fl, normocítica entre 82- 98 fl y macrocítica < 98 fl. Este parámetro constituye un valor medio, por lo tanto no informa sobre la heterogeneidad de la población eritrocitaria, la cual está representada por la amplitud de la curva de distribución eritrocitaria (ADE) que nos da un índice aproximado de la anisocitosis presente. (1)

De acuerdo a la capacidad de respuesta eritrocitaria la anemia puede clasificarse fisiopatológicamente según el recuento de reticulocitos en: regenerativas aquellas en las que la respuesta reticulocitaria esta aumentada (por ej. hemolisis o hemorragia aguda) o arregenerativas, donde la respuesta es normal o baja (por ej. aplasia medular, metástasis). (1)

Los hombres sanos presentan una declinación en la concentración de Hb con la edad de alrededor de 1 g/dl entre los 70 – 88 años debido a la disminución en la producción de andrógenos; en las mujeres sanas ocurre una disminución de 0,2 g/dl también en el mismo rango etario. (2)

Las principales causas de anemia en los adultos son : deficiencia de hierro, folatos, vitamina B12, enfermedades crónicas, enfermedad renal, enfermedades hereditarias, anemia hemolítica autoinmune, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis y anemia aplásica. (2)

La prevalencia de anemia en individuos mayores de 65 años es alrededor del 10% incrementándose al 20% en aquellos mayores de 85 años. El 11% de los hombres y el 10,2% de las mujeres mayores de 65 años son anémicos, esta prevalencia fue establecida por estudios epidemiológicos en Estados Unidos de América. (3, 5)

Patologías como la Insuficiencia Cardíaca, Miocardiopatía Dilatada, Fibrilación Auricular Crónica, Reemplazo Valvular Mecánico, Trombosis Venosa Profunda y Tromboembolismo Pulmonar tienen indicación de tratamiento anticoagulante con cumarínicos; se ha observado que en este tipo

de pacientes la presencia de anemia está asociada a alto riesgo de mortalidad, agravando la patología de base y aumentando el riesgo de sangrado. (7, 8) La duración del tratamiento anticoagulante dependerá de la patología en cuestión y varía de 3 a 6 meses a indefinido siendo influenciado también por la persistencia de factores de riesgo por ejemplo cáncer avanzado.

Uno de los eventos más importantes y graves asociado a la anticoagulación oral, pudiendo obedecer a diversos motivos, es la hemorragia que puede ser menor (petequias, gingivorragia, hematuria macroscópica, etc.) o mayor (sangrado cerebral, accidente cerebrovascular hemorrágico, disminución del Hto en 4 puntos, requerimiento transfusional, etc.). (8, 9) Entre los factores que se asocian a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante se encuentran: edad > 65 años, existencia de comorbilidades como ser anemia, insuficiencia renal, hipertensión arterial mal controlada, alcohol, hepatopatías, poli-medicación, alteraciones mentales. (9)

La anemia en personas mayores es una condición de comorbilidad que podría agravar las consecuencias funcionales de Diabetes, Enfermedad Renal, Hipertensión Arterial y otras condiciones asociadas a la edad. (10, 11) Por ello el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de anemia en pacientes mayores de 65 años anticoagulados con Acenocumarol en la Provincia del Chaco.

Es necesario caracterizar el tipo de anemia y evaluar si la misma es un factor de riesgo para complicaciones hemorrágicas en este tipo de pacientes, de manera de diseñar estrategias de prevención y control de esta patología ya que está asociada a complicaciones hemorrágicas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, en el cual se estudió a los pacientes mayores de 65 años, de ambos sexos, anticoagulados con Acenocumarol durante los meses de Julio a Diciembre del año 2011, que se controlaron en el Servicio de Hematología del Hospital Dr Julio C. Perrando de la Ciudad de Resistencia, Chaco.

Se determinó la prevalencia de anemia en pacientes anticoagulados comparando los resultados obtenidos con un grupo control de pacientes mayores de 65 años, de ambos sexos que no estén en tratamiento anticoagulante oral.

Criterios de Inclusión: pacientes anticoagulados con Acenocumarol en edades comprendidas entre 65 y 85 años, de ambos sexos, que tengan 6 semanas de tratamiento como mínimo, que estén en rango de anticoagulación y con patologías como ser Fibrilación Auricular Crónica (FAC), Reemplazo Valvular Mecánico (RVM), Trombosis Venosa Profunda (TVP), Tromboembolismo Pulmonar (TEP), Miocardiopatía Dilatada (MCPD), Insuficiencia Cardíaca (IC) y con procesos crónicos.

Criterios de Exclusión: pacientes que tengan menos de seis semanas de tratamiento anticoagulante oral, y pacientes que cursen post-operatorios de cirugías recientes.

La extracción de sangre se realizó por punción venosa, la muestra se recolectó en tubos comerciales con anticoagulante EDTA tripotásico para la realización del hemograma completo, y para el coagulograma se utilizaron tubos comerciales con anticoagulante Citrato de sodio 3,2 %. Se obtuvo suero por centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos para la determinación del perfil ferrocínético, vitamina B12 y folatos. El hemograma se realizó con el contador hematológico automático Sysmex XS 1000i (Roche) con metodología óptica e impedancia, con sus respectivos controles de calidad interno alto, normal y bajo. El frotis de sangre periférica se coloreó con May Grumwald – Giemsa. El recuento de reticulocitos se realizó por método manual en frotis coloreados con colorante Azul Brillante de Cresilo. El coagulograma se realizó con coagulometro automático Sysmex CA-560 con sus controles de calidad interno normal y patológico (Siemens). Para caracterizar el tipo de anemia se efectuaron las determinaciones de hierro, TIBC, saturación de transferrina (método colorimétrico, en auto-analizador Hitachi, Boehringer), dosaje de vitamina B12, folatos séricos y ferritina por enzimoimmunoanálisis en micropartículas (MEIA) con el auto-analizador Axim (Abbot). Las manifestaciones de sangrado que presentaron los pacientes estando en rango de anticoagulación fueron evaluadas clínicamente y se clasificaron en mayores y menores.

Análisis Estadístico

Se expresó en porcentaje el número de pacientes con anemia en los distintos grupos etarios, sexo y grupo anticoagulados y grupo control. El grado de asociación entre Anemia y Sangrado se determinó usando el odds ratio. Para determinar si la asociación es significativa se usó el Test chi-cuadrado corregido por Yate o Fisher, con

un intervalo de confianza del 95%, $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativa.

Resultados

Se incluyeron en el presente estudio 139 pacientes anticoagulados con Acenocumarol, en edades comprendidas entre 65 y 85 años que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Las patologías más frecuentes fueron Fibrilación Auricular Crónica, Trombosis Venosa Profunda, Miocardiopatía Dilatada en las cuales el RIN deseado es de 2 a 3 y Reemplazo Valvular Mecánico en el cual el RIN deseado es de 2,5 a 3,5. Todos los pacientes incluidos estaban en rango de anticoagulación según patología que presentaban. (Gráfico N° 1)

La prevalencia de anemia en pacientes anticoagulados con Acenocumarol en edades comprendidas entre 65 y 85 años controlados en el Servicio de Hematología, en el período de tiempo estudiado fue de 0,266 (26,6%) y la prevalencia de anemia en pacientes que no están bajo tratamiento anticoagulante oral es de 0,22 (22%). No hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, el Test chi-cuadrado es de 0,7298 con un valor de $p=0,392941$ ($p > 0,05$) (Gráfico N° 2)

Del total de pacientes anticoagulados 89 (64%) eran hombres y 50 (36%) mujeres. Al dividir a los pacientes en rangos etarios observamos que en el rango de 65 – 69 años un 26,9% son anémicos; en el rango de 70-74 años un 12,8% son anémicos; en el rango de 75-79 años un 36,7% son anémicos y en el rango de 80 - 84 años un 46,7% son anémicos. En la bibliografía se hace mención que el grado de anemia aumenta conforme aumenta la edad, en este grupo de pacientes se observó lo mismo salvo el grupo de 70 – 74 años donde el porcentaje de pacientes anémicos fue menor. (Gráfico N° 3)

Al dividir a los pacientes por sexo observamos que presentaron anemia 19 pacientes del sexo masculino, lo que corresponde a un 21,34% y 18 pacientes del sexo femenino lo que representa un 36% (Gráfico N° 4)

Analizando los datos obtenidos observamos que 37 pacientes presentaron anemia, lo que corresponde a un 26,6% del total. De los cuales 1 paciente presentó anemia macrocítica, 12 presentaron anemia microcítica e hipocrómica y 24 anemia normocítica – normocrómica teniendo en cuenta los valores del volumen corpuscular medio y de la hemoglobina corpuscular media (gráfico N° 5)

Se realizaron las determinaciones de ferremia, transferrina, ferritina, porcentaje de saturación de hierro a 19 pacientes; vitamina B12 a

1 paciente de sexo femenino quien presentó un VCM mayor a 99 fl, y ácido fólico sérico a 1 paciente. Los 17 pacientes anémicos faltantes dejaron de concurrir al Servicio de Hematología; 1 por suspensión de la anticoagulación, se constató el fallecimiento de 3 de ellos; 2 pacientes de sexo masculino con Ca de próstata y Ca de colon, y 1 paciente de sexo femenino por fallo cardíaco.

En el frotis de sangre periférica de los pacientes anémicos se observó en 12 pacientes hipocromía que fue de leve a moderada, frecuente a regulares microcitos, algunos eliptocitos y en 1 paciente hipocromía y macrocitos, en 8 pacientes se observó anisocromía leve.

Del total de pacientes a los que se le realizó el perfil ferrocínético y dosajes de B12 y ácido fólico, 1 paciente presentó Anemia por Déficit de Vitamina B12, la cual fue de 121 pg/ml (VR: 208,0 – 963,5). Se observó en 5 pacientes Ferritina menor de 12 ng/ml, TIBC aumentada, Ferremia disminuida y porcentaje de saturación menos del 15% por lo tanto se los diagnósticos como Anemia Ferropénica.

Se clasificó a 5 pacientes dentro de Anemia de los Procesos Crónicos ya que tuvieron Ferritina por encima de 298 ng/ml (VR: 12- 250 ng/ml), 4 pacientes tienen Ferritina dentro del rango normal, Ferremia baja, porcentaje de saturación disminuido y TIBC aumentada, en estos casos estarían asociados Anemia Ferropénica y Anemia de los Procesos Crónicos; sería necesario realizar el dosaje del Receptor Soluble de Transferrina o Hefcidina para diferenciar ambas etiologías, o confirmar que coexisten, pero no lo tenemos disponibles.

Tienen un perfil de hierro normal 5 pacientes, de los cuales 3 tienen enfermedades crónicas como ser Diabetes Mellitus tipo II, Lupus Eritematoso Sistémico e Insuficiencia Renal Crónica, es decir que se los podría agrupar dentro de Anemia de los Procesos Crónicos. (Tabla N°1)

En este grupo de pacientes se observó que 6 de ellos tienen anemia puramente carencial, a los cuales se instauró tratamiento, con sulfato ferroso por vía oral (5 pacientes) y vitamina B12 a 1 paciente. Los mismos están bajo control clínico y de laboratorio.

Durante el interrogatorio a los pacientes anticoagulados se constató que 6 de ellos presentaron manifestaciones menores de sangrado como ser epistaxis unilateral y bilateral, gingivorragia, hematuria, sangre oculta en materia fecal y hematoma en miembro inferior derecho, todos estos pacientes estaban en rango de anticoagulación y 4 de ellos presentaban anemia, lo que representa un 10,81% de los pacientes

anémicos. El odds ratio es 6,0606, con un intervalo de confianza del 95% (1,0612 a 34,6130), y el valor de $p=0,0427$.

Se utilizó el Test chi-cuadrado para determinar si esta asociación es estadísticamente significativa, el test arrojó un valor de 5,1488, el valor de $p=0,023263$ por lo tanto es una asociación estadísticamente significativa (Tabla N° 2)

Los pacientes quienes presentaron sangrado y no son anémicos tienen como comorbilidad Hipertensión Arterial, la que es la principal causa de sangrado en este tipo de pacientes.

Discusión

En este estudio determinamos que la prevalencia de anemia en adultos mayores anticoagulados y no anticoagulados es mayor al 20% a diferencia de lo observado por W. P. J. den Elzen y col (3) donde la prevalencia fue del 10% y asciende al 20% en mayores de 85 años.

Observamos que no hay diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de anemia entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados, por lo tanto concluimos que recibir tratamiento anticoagulante no es un factor de riesgo para desarrollar anemia.

A diferencia de otros autores encontramos que la prevalencia de anemia en hombres fue 21,34% y en mujeres un 36% en el rango etario de 65 a 85 años dato mayor a lo proporcionado por K. V. Patel y J. M. Guralnik (11) quienes observaron anemia en un 9 – 18% en los hombres y 8 – 13% en las mujeres y que asciende a más de 20% en personas mayores de 85 años.

Se determinó que en el grupo estudiado hay asociación entre anemia y manifestaciones de sangrado al igual que Lamas Ferrero y col (12) donde observaron que en pacientes anticoagulados la anemia es un factor de riesgo para manifestaciones de sangrado, la diferencia con nuestro estudio es que ellos evaluaron a pacientes con manifestaciones de sangrado fuera de rango de anticoagulación.

En este grupo de pacientes anticoagulados no hubo manifestaciones mayores de sangrado, debido a que estaban en rango de anticoagulación.

Se observó que hay un porcentaje mayor de pacientes con Anemia de los Procesos Crónicos (40%) y un 25% de los pacientes tienen Anemia Ferropénica, 10% Anemia no clasificable, 20% Anemia Ferropénica asociada a Anemia de los Procesos Crónicos y un 5% de Anemia por déficit de vitamina B12, datos similares a los observados por

Jack M. Guralnik y col (10) y G. Osorio y G. Barrientos (13) en su revisión Anemia del adulto mayor.

La presencia de anemia es un factor de riesgo para que se produzcan manifestaciones de sangrado en este tipo de pacientes, debido a esto en el Servicio de Hematología del Hospital Dr. Julio C. Perrando se estableció por protocolo que junto al control de la anticoagulación se realizará un hemograma completo a todo paciente que esté en el rango etario de 65 a 85 años, de manera de evaluar si hay o no anemia y realizar los estudios necesarios para establecer la etiología de manera de instaurar el tratamiento adecuado.

Como medidas de prevención se realiza asesoramiento a los pacientes en relación a la dieta y los cuidados que deben tener y se le entregan boletines informativos.

Agradecimientos

Agradecemos a las Dras. Ana Carolina Donadio y Gabriela González Achával por la revisión del manuscrito, y al personal técnico y secretarías administrativas del Servicio de Hematología del Hospital Dr. Julio C. Perrando, y del Laboratorio de Salud Pública de la Provincia del Chaco.

Referencia Bibliográfica

1. J. Sans – Sabrafen; C. BessesRaebel; J. L: Vives Corrons. Hematología Clínica 5ª Edición 2006. Editorial Elsevier. Pág. 107 – 110.
2. R. Hoffman; E. J. Benz jr; et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 4 thEdition Editorial Mc Graw Hill. 2005
3. W. P. J: den Elzen, MSC; R. G. J. Westendorp; M. Frólich; et al. Vitamin B12 and folate and Risk of anemia in Old age. ArchIntermed 2008; 168 (20): 2238 – 2244
4. K. V. Patel. Epidemiology of anemia in OlderAdults. SemHematol 2008; 45: 210 – 217
5. E. A. Price; S. L. Schrier: anemia in the Elderly: Introduction. SemHematol 2008; 45: 207 – 209.
6. E. Riva; M. Tettamanti; P. Mosconi; G. Apolone; et al. Association of Mild anemia with Hospitalization and Mortality in the Elderly: The Health and anemia Population – Based study. Haematologica 2009; 94: 22 - 28
7. H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman; et al. Anemia and Mortality in Heart failure Patients: a systematic Review and Meta-analysis. Journal American CollegeCardiology 2008; 52: 818 – 827
8. S. Manzano – Fernández; F. Marí; et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Major Bleeding complication and Mortality in Patients with indication for oral anticoagulation undergoing Coronary Stenting. CHEST 2009; 135: 983 – 990
9. M. J. Montero Fernández. Anticoagulación oral en Atención Primaria. Farmacéutica de la Gerencia de atención Primaria de Tokolo: Pag. 6 – 8.
10. J. L. Guralnik; R. S. Eisenstaedt; Ferrucci, et al. Prevalence of Anemia in Persons 65 years and Older in the United States: Evidencefor High Rate of Unexplained anemia. BLOOD 2004; 104(8): 2263 – 2268.
11. K. V. Patel and J. M. Guralnik. Prognostic Implication of anemia in Olderadults. Haematologica 2009; 94; 1- 2
12. J. Lamas Ferreiro; R. Puerta Louro, et al: Ingresos con sobre coagulación como efecto adverso del tratamiento anticoagulante. Factores de riesgo de sangrado. Rev. Clin. Esp 2013; 213 (Especcong): 850
13. G. Osorio, G. Barrientos. Anemia en el adulto mayor. Servicio de Medicina. Hospital Barros Luco - Trudeau