FoliaDOC

Año XX N°3 / Diciembre 2017

Novedades en Farmacovigilancia Medicamentos Anticoagulantes y Antiagregantes Plaquetarios

La formación de coágulos intravasculares es un mecanismo frecuente de enfermedad, tanto por obstrucción arterial en el infarto agudo de miocardio (IAM) y en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, como por obstrucción venosa en la trombosis venosa profunda. De allí la utilidad de los medicamentos que inhiben diferentes aspectos de la hemostasia, clasificados en antiagregantes plaquetarios (que inhiben la agregación plaquetaria, como aspirina y clopidogrel) y anticoagulantes (que interfieren con la cascada de la coagulación, como la heparina), los clásicos anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) como warfarina y acenocumarol, y los más recientes anticoagulantes orales directos (AOD), que no son antagonistas de la vitamina K, como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

El principal efecto adverso de estas clases farmacológicas deriva de su propio mecanismo de acción y se traduce en un aumento de hemorragias digestivas e intracraneales, las que por su gravedad deben ser tenidas en cuenta al momento de evaluar la relación beneficio/riesgo para cada indicación.

Repasaremos alguna evidencia publicada durante 2017 sobre los riesgos específicos de cada clase farmacológica.

Nuevos y viejos anticoagulantes orales: eficacia y riesgo de hemorragia digestiva[1]

En pacientes con fibrilación auricular (FA) se pueden utilizar los AOD para la prevención del ACV, como alternativa a los AVK y a la aspirina. Se realizó un estudio con el objetivo de evaluar el riesgo de hemorragia mayor y accidente cerebrovascular en pacientes con FA que utilizan AOD, AVK o aspirina.

En una cohorte retrospectiva de más de 30.000 pacientes con FA, se identificaron los nuevos usuarios de AOD, AVK o de aspirina en baja dosis, y se los siguió desde la primera prescripción del fármaco antitrombótico hasta la aparición de un ACV o de una hemorragia mayor. Los análisis se ajustaron por el historial de comorbilidades y el uso de otros fármacos.

Los AOD mostraron igual eficacia que los AVK para la prevención del ACV isquémico, pero duplicaron el riesgo de hemorragia mayor (HR: 2.07; IC95%: 1.27-3.38), debido principalmente al aumento de hemorragias digestivas, que estuvo restringido a las mujeres. La aspirina, por su parte, mostró un riesgo de sangrado similar al de los AVK, pero fue menos eficaz para prevenir los ACV.

En conclusión: los anticoagulantes orales directos (AOD) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) son igualmente efectivos en la prevención del ACV, pero los AOD se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia digestiva, particularmente en mujeres. La aspirina no fue efectiva en la prevención del ACV en la FA.

Anticoagulantes orales directos y hemorragia digestiva[2]

En otro estudio se evaluó la seguridad comparativa de los AOD entre sí. Se siguieron 3 cohortes de pacientes con FA no valvular que recibieron alguno de los AOD (rivaroxabán vs dabigatrán: 31.574 pacientes, apixabán vs dabigatrán: 13.084 pacientes y apixabán vs rivaroxabán: 13.130 pacientes).

Las características basales de las tres cohortes estaban bien equilibradas. Los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron un riesgo mayor de hemorragia digestiva que los que recibieron dabigatrán (HR: 1.20;

IC95% 1.00-1.45), mientras que el apixabán se asoció con un riesgo menor que dabigatrán (HR: 0.39; IC95% 0.27-0.58; P <0,001) y que rivaroxabán (HR: 0.33; IC95% 0.22-0.49; P <0,001). Las tasas de sangrado para los tres fármacos fueron más elevadas en los mayores de 75 años, pero el riesgo de apixabán fue menor que el de dabigatrán (HR: 0.45; IC95% 0.29-0.71) o el de rivaroxabán (HR: 0.39; IC95%: 0.25-0.61).

En síntesis: este estudio poblacional de pacientes que recibieron AOD, concluye que el apixabán tuvo el perfil de seguridad gastrointestinal más favorable, el dabigatrán intermedio y el rivaroxabán el menos favorable.

Fármacos antitrombóticos y hematoma subdural[3]

La incidencia de hematoma subdural (HSD) está aumentando, lo que podría estar relacionado con el aumento del uso de fármacos antitrombóticos. Esta investigación explora la asociación entre el uso de estos fármacos y el riesgo de HSD en la población general. Es un estudio de casos y controles de más de 10.000 pacientes que presentaron un primer episodio de HSD, emparejados por edad, sexo y año calendario con 400.000 controles de la población general de Dinamarca.

El 47.3% de los pacientes con HSD estaban tomando medicamentos antitrombóticos. Todos los antitrombóticos se asociaron, en forma estadísticamente significativa a mayor frecuencia de HSD, incluyendo (en orden creciente de riesgo): dosis bajas de aspirina, clopidogrel , AOD y AVK. El riesgo de HSD fue mayor cuando se utilizaron combinaciones de antitrombóticos, como aspirina en dosis baja con AVK, o clopidogrel con AVK.

En conclusión: el uso de las diferentes clases de fármacos antitrombóticos se asocia con un mayor riesgo de hematoma subdural.

Riesgo de sangrado por aspirina en mayores de 75 años[4]

La recomendación de tratamiento antiplaquetario de por vida después de un evento vascular isquémico se basa en ensayos clínicos realizados sobre todo en menores de 75 años. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo, el momento de ocurrencia y los resultados finales de la hemorragia digestiva en pacientes de todas las edades tratados con antiplaquetarios para prevención secundaria.

En una cohorte prospectiva de más de 3.000 pacientes tratados con fármacos antiplaquetarios (principalmente aspirina, sin uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones [IBP]) después de un primer ataque isquémico transitorio, ACV isquémico o IAM, seguidos durante 4.2 años, un 13% tuvo un primer episodio hemorrágico (54% gastrointestinales, 11% intracraneales y 35% en otro sitio de sangrado). El riesgo de los distintos tipos de hemorragia aumentó abruptamente en los mayores de 75 años, incluyendo hemorragia grave, hemorragias mortales y hemorragias gastrointestinales altas graves. El número de individuos de 85 años o más años que es necesario tratar (NNT) en forma rutinaria con IBP para prevenir una hemorragia gastrointestinal superior discapacitante o mortal durante 5 años fue de 25.

En síntesis: en pacientes mayores de 75 años tratados con aspirina sin uso rutinario de IBP, el riesgo de sangrado es mayor que el encontrado en los ensayos clínicos, con un riesgo sustancial de hemorragia digestiva alta discapacitante o mortal. El NNT estimado para el uso rutinario de IBP para prevenir tales hemorragias es bajo y se debe alentar su uso asociado.

Otros medicamentos asociados a sangrado: hemorragia intracraneal por antidepresivos[5]

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal espontánea (HIE), un efecto que, en teoría, está relacionado con la inhibición de la recaptación de serotonina y la relación de esta monoamina con la agregación plaquetaria.

El efecto se estudió en una gran cohorte basada en la población, con más de 1.300.000 adultos que comenzaban a usar un antidepresivo. Se identificaron los casos de HIE, realizando un estudio caso-control anidado con hasta 30 controles apareados. Se evaluó el efecto del uso actual de ISRS en comparación con antidepresivos triciclícos (ATC) y se compararon los ISRS fuertes vs débiles.

Durante el seguimiento se identificaron 3.036 casos de HIE. El uso actual de ISRS se asoció en forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de HIE en relación con los ATC, sobre todo durante los primeros 30 días de uso, aunque se tradujo en muy pocos eventos adicionales. De manera similar, el riesgo se incrementó en un 25% con inhibidores fuertes en comparación con los débiles y fue mayor durante los primeros 30 días de uso. El uso concomitante de anticoagulantes aumentó el riesgo en forma sustancial, aunque sin alcanzar significación estadística.

En conclusión: el uso de ISRS y, más en general, de antidepresivos con fuerte inhibición de la recaptación de serotonina, se asocia con un mayor riesgo de HIE, particularmente en los primeros 30 días de uso y cuando se usa en pacientes tratados con anticoagulantes orales.

Bibliografía

1. Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, Bos J, Kramers C, de Boer A, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: a cohort study. Br J Clin Pharmacol. 1 de agosto de 2017;83(8):1844-59.

2. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. Gastroenterology. 1 de abril de 2017;152(5):1014-1022.e1.

3. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. JAMA. 28 de febrero de 2017;317(8):836-46.

4. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. The Lancet. 29 de julio de 2017;390(10093):490-9.

5. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin J-F. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. JAMA Neurol. 1 de febrero de 2017;74(2):173-80.

FUNDACIÓN FEMEBA

Fundación FEMEBA
Personería Jurídica Res nº 2841/97
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Números anteriores:
http://www.fundacionfemeba.org.ar/farmacologia/folia-doc

Contacto:
farmacol@femeba.org.ar

FoliaDOC

Editores Responsables
- Dr. Guillermo Cobián (Fundación FEMEBA)
- Prof. Dr. Héctor 0. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Directora
- Prof. Dra. Perla M. de Buschiazzo

Redacción y Coordinación
- Dr. Martín Cañás
- Dr. Martín Urtasun