



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**Revisión sistemática de las reacciones adversas
de los anticoagulantes**

Tesina

Diplomado en Farmacia Clínica

**Que para obtener el título de:
Química Farmacéutico Biológica**

Presenta:

María Antonieta Solís Chávez

Asesor:

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez



MÉXICO D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis padres

Gracias por la educación, disciplina, apoyo, comprensión, consejos y amor que me han dado a lo largo de mi vida, simplemente soy el resultado del gran esfuerzo que han realizado.

A Alejandro

Gracias por el apoyo total que incondicionalmente me diste, sin ti me hubiera sido difícil llegar hasta aquí.

A mis hermanos

Gracias por la comprensión, consejos y ayuda que me han dado.

A la Dra. Martha Sánchez

Gracias por todo el tiempo, paciencia, opiniones, y consejos que me otorgo al igual que por todos los conocimientos que me compartió.

A cada uno de los profesores

Que participaron en mi desarrollo profesional durante mi carrera, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora.

A mis amigos

Que estuvieron conmigo y compartimos tantas experiencias y desveladas, gracias a cada uno por hacer que mi estancia en la facultad sea inolvidable.

A Azary

Tu trazaste mi camino..... Gracias.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
Marco teórico	5
Reacciones adversas.....	5
Antecedentes.....	5
Epidemiología.....	6
Clasificación.....	6
Predisposición.....	7
Hemostasia.....	8
Tratamiento.....	9
Tratamiento trombolítico.	9
Tratamiento anticoagulante.....	10
Tratamiento antiagregante.....	12
Fármacos para el control de la hemostasis.....	13
Indicación terapéutica.....	15
Control y seguimiento.....	16
Revisiones sistemáticas.....	17
Problema de investigación	18
Objetivos	19
Método	20
Resultados	22
Discusión	38
Conclusión	41
Referencias	42

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son de importancia porque deben tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial de una amplia variedad de patologías, ya que pueden afectar a cualquier sistema del organismo o relacionarse con cualquier tipo de enfermedad. Una reacción adversa debida a medicamentos es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco o una combinación de varios fármacos, en condiciones normales de empleo, y esta presuntamente relacionada con el fármaco.¹

La reacción adversa que se asocia con los anticoagulantes, suele ser un riesgo de sangrado que puede estar influenciado por varios factores como; la edad, el sexo y la interacción farmacológica. Estos anticoagulantes actúan directamente en la hemostasia; la cual es un sistema de defensa de gran especialización que ha permitido al hombre evolucionar y adaptarse a las diferentes condiciones de vida y esto lo ha logrado debido a que en ciertas circunstancias puede ejercer mayor función procoagulante para disminuir hemorragias o bien ejercer mayor efecto anticoagulante y disminuir la tendencia trombótica.

La hemostasia cuenta con diversos mecanismos antitrombóticos que interaccionan en forma dinámica y regulan la formación del coagulo. Estos mecanismos reguladores funcionan a través de ciertas proteínas con la función de inhibir los mecanismos procoagulantes. Así existen inhibidores de los mecanismos de la hemostasia primaria y secundaria. Como son los anticoagulantes parenterales, anticoagulantes orales, y agentes fibrinolíticos.² De los cuales existe un gran número de publicaciones en las que reportan diversas reacciones adversas, por lo tanto una revisión sistemática es un método de estudio confiable para presentar de una manera general las RAM que se presentan con los anticoagulantes.

MARCO TEÓRICO

Reacciones adversas

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”.³ Cabe mencionar la diferencia que existe entre una reacción adversa y un evento adverso (que es cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento) y una complicación, la cual se define como un término utilizado para describir problemas médicos adicionales, que se desarrollan después de un procedimiento conocido como riesgo del procedimiento a un tratamiento o enfermedad.⁴

Antecedentes

Durante siglos se ha sabido que las RAM son causa importante de morbilidad y mortalidad, ya en el año 400 A de C, Hipócrates recomendó que los fármacos nunca se prescribieran sin antes haber examinado detenidamente al paciente. En 1785, cuando William Withering describió los beneficios de la digital, también identificó casi todos sus efectos adversos y demostró cómo podía minimizarse su toxicidad, ajustando cuidadosamente su dosis. Con el desarrollo y síntesis de nuevos fármacos a comienzos del siglo XX, los gobiernos comenzaron a implicarse en diversos aspectos del control de los medicamentos. En 1922, Medical Research Council inicio una investigación formal sobre la ictericia debido al empleo de arsénico para tratar la sífilis. El desastre de la talidomida a principios de la década de 1960, cuando se descubrió un gran número de casos de focomelia (una atrofia congénita importante de los miembros) en los niños expuestos al fármaco durante la gestación, fue el detonante para que se desarrollara una legislación sobre la seguridad de los fármacos en todo el mundo. En 1963, se creó el Committee on Safety of drugs (CSD) en el RU (Reino Unido) y al año siguiente el mismo organismo implantó el primer sistema en el mundo para notificar reacciones adversas a medicamentos. En 1971, el CSD cambio su nombre por el de Committee on safety of Medicines (CSM). Recientemente se ha anunciado que las funciones del CSM serán asumidas en el futuro por un nuevo organismo, la Commission for Human Medicines.¹

Epidemiología

Muchos investigadores han estudiado la incidencia de las RAM en diversos ámbitos. Un estudio en Harvard Medical Practice en 1984 permitió observar que el 3,7 % de 30.195 pacientes ingresados en hospitales de urgencia presentaron acontecimientos adversos. Datos posteriores de estos autores del estudio de Harvard sugirieron que la incidencia de acontecimientos adversos por fármacos (AAF) era del 6 % y que la incidencia de AAF potenciales era del 5 % en las 4.031 admisiones médicas y quirúrgicas, a lo largo de un periodo de 6 meses. De todos los acontecimientos observados, el 1 % fueron mortales, el 12 % fueron potencialmente mortales, el 30 %, graves y el 57 % fueron de importancia clínica. El 28 % de los AAF se consideraron evitables, con una mayor proporción de reacciones potencialmente mortales y graves en dicha categoría. Los grupos farmacológicos implicados con mayor frecuencia fueron los siguientes: analgésicos, antibióticos, sedantes, citotóxicos, fármacos cardiovasculares, anticoagulantes, antipsicóticos, antidiabéticos y electrolitos.

La elevada proporción de las RAM clasificadas como evitables en estudios recientes sugiere que no es poco frecuente la prescripción inapropiada, se ha sugerido que las admisiones hospitalarias debidas a fármacos serían responsables de 5.700 fallecimientos anuales (aproximadamente el doble de las cifras de muertes anuales por accidentes de tráfico).

Clasificación

Reacciones de tipo A

Las reacciones de tipo A incluyen respuestas tanto normales como aumentadas, pero no deseadas, a los fármacos en cuestión. Las reacciones de tipo A son dependientes de las dosis y predecibles, y a menudo se detectan antes de la comercialización del fármaco, tienen una elevada morbilidad y baja una mortalidad, y responden a la reducción de dosis.¹

En este caso, la propia actividad farmacológica de la molécula es responsable de la reacción adversa.⁵

Reacciones de tipo B

Las reacciones de tipo B no guardan relación con las acciones farmacológicas conocidas de los fármacos en cuestión. Estas reacciones se deben habitualmente a mecanismos inmunológicos y farmacogenéticos. Las reacciones de tipo B por regla no guardan relación con la dosis y, aunque comparativamente son poco frecuentes, constituyen una causa más probable que las anteriores de enfermedad grave o de mortalidad, y responde cuando se retira el fármaco.

Predisposición (susceptibilidad)

Los principales factores que influyen en la probabilidad de que el paciente presente una RAM son:

Edad

Los adultos mayores presentan una mayor predisposición a las RAM; ya que se observa que la polifarmacia es un factor de riesgo para la aparición de las reacciones adversas.¹ En la tercera edad, hasta un 75 % de personas hacen uso habitual de uno o varios medicamentos, algunos de los cuales, por su menor metabolismo en el parénquima hepático junto a una disminución de la filtración glomerular, contribuyen a una mayor incidencia de RAM en esta fase de la vida.⁵

La naturaleza de las RAM notificadas es muy diversa, aunque la insuficiencia hepática es la más frecuente.¹

Las RAM son menos propensas en niños que en adultos, pero algunas de sus manifestaciones (erupciones maculopapulosas) pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con ciertos cuadros clínicos frecuentes en la primera infancia (enfermedades exantemáticas); porque, la piel del niño se muestra más permeable que la del adulto tras la aplicación de medicamentos, y con algunos de éstos puede producirse una absorción importante capaz de producir manifestaciones sistémicas.⁵

Sexo

En general, las mujeres parecen presentar un riesgo más elevado de sufrir RAM que los varones. Se ha calculado que las pacientes femeninas presentan un riesgo entre 1,5 y 1,7 veces mayor que los pacientes varones. Las razones de esta disparidad no están claras, pero entre ellas se incluyen las diferencias de tipo farmacocinético, los factores hormonales e inmunológicos y las diferencias en el patrón de consumo de medicamentos.¹

Hemostasia

La hemostasia constituye un sistema biológico dinámico donde intervienen elementos celulares y plasmáticos que interactúan continuamente entre sí para mantener la sangre fluida dentro de los vasos; para llevar a cabo estas funciones deben interactuar de manera equilibrada.

En este sistema participan plaquetas, endotelio, leucocitos, eritrocitos, factores plasmáticos (factor de Von Willebrand, fibronectina, prostaglandinas, factores de coagulación, cininas, trombomodulina, proteínas C y S, antitrombina III, etc.).

El sistema de la hemostasia se divide en:

- a) Hemostasia primaria
- b) Hemostasia secundaria o coagulación.

La formación de trombos ocurre en tres fases: a) exposición de la sangre circulante a la superficie trombogena, como lo es el endotelio vascular dañado como resultado de la rotura de la placa aterosclerótica, b) una secuencia de sucesos relacionados con las plaquetas que incluyen la adhesión plaquetaria, activación y agregación de las plaquetas, con liberación de sustancias que promueven aun más la agregación y ocasionan vasoconstricción y c) activación del sistema de coagulación. La trombina juega un importante papel en la formación de fibrina, la cual forma uniones cruzadas que constituyen la base para la formación del trombo. Una vez formado, el trombo puede destruirse mediante fibrinólisis estimulada por la plasmina.

Entre los fármacos antitrombóticos usados en la actualidad figuran los inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes y agentes fibrinolíticos.⁶

Los estudios experimentales sobre la trombosis son indispensables para dilucidar la etiología y patogenia de las trombosis y para tratar de descubrir procedimientos para su prevención y curación.⁷

Tratamiento

Los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, ya que la trombosis coronaria es el proceso que los desencadena.⁸

La eficacia de los agentes trombolíticos y antitrombóticos depende en gran medida de la profundidad y de la extensión de la lesión arterial. Los trombos arteriales sobre la lesión endotelial superficial pueden prevenirse mediante aspirina, pero para acelerar la trombólisis y reducir los índices de reoclusión se requiere una inhibición plaquetaria más específica. La inhibición adicional de la trombina es necesaria para prevenir la trombosis sobre la lesión arterial superficial que supone la rotura de la placa.⁹

El rol de la anticoagulación en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) crónica ha sido siempre un área de interés y controversia. Tradicionalmente, el objetivo de la anticoagulación es la prevención de eventos embólicos, pero recientemente se ha demostrado que previene eventos cardiovasculares en pacientes con infarto al miocardio (IAM) previo, el cual constituye la mayoría de los casos de pacientes con IC.¹⁰

A la hora de elegir un tratamiento antitrombótico, debemos de saber integrar las conclusiones obtenidas con relación a un nuevo fármaco y fármacos concomitantes, y las características específicas de nuestros pacientes (edad, severidad de la enfermedad, riesgo de trombosis contra hemorragia, patología asociada, alimentación, etc.), y valorar cuidadosamente, por un lado, los beneficios de la medicación y, por otro, los daños y riesgos de la misma y su coste.

La medicación antitrombótica puede actuar por 3 mecanismos¹¹:

- a) acelerando la lisis del coágulo ya formado (medicación *trombolítica*).
- b) inhibiendo el proceso de la coagulación plasmática (medicación *anticoagulante*);
- c) inhibiendo la función plaquetaria (medicación *antiagregante*)

Tratamiento *trombolítico*

En los ensayos clínicos aleatorizados la eficacia del tratamiento trombolítico en el infarto agudo al miocardio (IAM) ha quedado perfectamente demostrada en pacientes menores de 75 años. Por eso, las directrices ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) sobre el tratamiento del infarto agudo al miocardio, recomiendan el uso de trombolíticos para los pacientes menores de 75 años que acudan al hospital con un infarto agudo al miocardio de menos de 6-12 horas de evolución, signos electrocardiográficos de elevación de segmento ST o de bloqueo de rama izquierda y sin ninguna contradicción. Sin embargo, las pruebas no son tan convincentes entre los

pacientes de 75 años y, en consecuencia, las recomendaciones ACC/AHA sobre el tratamiento trombolítico son menos enérgicas.¹²

Los adultos mayores obtienen con los anticoagulantes las mismas ventajas que los individuos jóvenes, pero son más vulnerables a las hemorragias graves y a las interacciones medicamentosas. Por tanto se aconseja una vigilancia más estrecha y una medicación anticoagulante menos enérgica.¹³

El riesgo de hemorragia es mayor durante los primeros meses de la terapia anticoagulante. El aumento del riesgo inicial es probablemente debido a un sangrado de las lesiones pre-existentes. Después de los primeros meses de la terapia, el riesgo de sangrado parece disminuir con la duración del tratamiento, como se demostró en un meta-análisis de estudios realizados en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) que habían recibido al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante oral.

Otro factor a considerar es la edad ya que influye en el riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante. De acuerdo con un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios (ECA), el riesgo de sangrado aumenta el 1% al año a los 20 años, hasta el 2% a la edad de 70 años, y alcanza el 3.5% a los 90 años.

El riesgo de sangrado también aumenta con la presencia de enfermedades concomitantes como: la hipertensión, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca grave, enfermedad de úlcera péptica y el cáncer. El cáncer aumenta el riesgo de sangrado por cerca de 4 veces. Esto se debe en parte a la presencia de lesiones vasculares, causadas por el cáncer en sí mismo, que son susceptibles a la hemorragia. Además, los pacientes con cáncer puede ser trombocitopénicos y / o tener una coagulopatía que también aumenta su riesgo de sangrado.¹⁴

La heparina ejerce un efecto antitrombótico evitando el crecimiento del trombo. Aunque no evita directamente el desarrollo, o disuelve el trombo, permite al sistema fibrinolítico actuar sin oposición y reducir más fácilmente el tamaño de la carga tromboembólica. Aunque se puede evitar el crecimiento del trombo, la recurrencia precoz puede ocurrir incluso en el marco de un nivel adecuado de la anticoagulación.¹⁵

Tratamiento *anticoagulante*

La complicación más importante de los anticoagulantes orales (ACO) es la hemorragia. Existe una gran relación entre el nivel de INR (índice de normalización internacional) y el riesgo de sangrado (INR >5 aumenta mucho el riesgo). También influye la propia enfermedad del paciente y el uso concomitante de (AAS) ácido acetilsalicílico u otros AINEs (antiinflamatorio no esteroideo). El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores se incrementa en personas mayores (>65 años), historia de ACV (accidentes cerebro vasculares isquémicos) o de hemorragia gastrointestinal, la presencia de FA (fibrilación auricular), insuficiencia renal o anemia. Si se produce sangrado con un INR <3, hay que buscar la causa subyacente. Otras complicaciones más raras son la necrosis cutánea, asociada más comúnmente a un déficit de proteína C, y más

raramente de proteína S (también en individuos no deficientes), alopecia, diarrea, náuseas, urticaria y prurito.¹¹

El tratamiento con warfarina debe iniciarse tan pronto como el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada), esté en el rango terapéutico y se haya mantenido durante 3 días consecutivos.

La hemorragia es el principal efecto secundario asociado con el tratamiento trombolítico y generalmente ocurre en sitios de intervenciones invasivas como la arteriografía pulmonar o la colocación de la línea arterial. Así, cuando se administra un tratamiento trombolítico, se deben minimizar las intervenciones invasivas. La complicación más devastadora asociada con esta forma de tratamiento es el desarrollo de hemorragia intracraneal. Los ensayos clínicos sugieren que esto sucede de forma significativa en menos del 1 % de los pacientes.¹⁵

La hemorragia cerebral parenquimatosa es una de las complicaciones más graves del tratamiento con anticoagulantes orales, con mortalidad asociada en más de 50 %. La magnitud de la prolongación del INR correlaciona y predice la expansión del hematoma, las secuelas funcionales y la mortalidad. Por lo anterior una intervención temprana y oportuna para revertir la coagulopatía y limitar la extensión del hematoma, mejorará de manera significativa la evolución de los enfermos disminuyendo la morbi-mortalidad.

El estrecho índice terapéutico de los anticoagulantes orales, en especial de la warfarina requiere que la intensidad de la anticoagulación se mantenga dentro de un índice de normalización internacional (INR) entre 2.0 a 3.0 para minimizar el riesgo de sangrado. La farmacocinética de estos anticoagulantes es dependiente de interacciones medicamentosas, lo que condiciona que se requiera de una evaluación estrecha y constante del INR y del TP, en especial en enfermos geriátricos y de muy alto riesgo para hemorragia, lo que lleva a constantes modificaciones de la dosificación.¹⁶

La anticoagulación eficaz de la terapia con warfarina requiere dosis óptima. Un programa internacional de normalización de las pruebas de tiempo de protrombina se ha desarrollado con el fin de alcanzar la dosis correcta y eficiente de la anticoagulación. El riesgo de hemorragia con warfarina se puede reducir considerablemente sin afectar la eficacia, mediante el uso de una dosis por debajo del rango terapéutico.¹⁷

Para tratar a los pacientes con warfarina se requiere, el acceso a un laboratorio para monitorear el TTPA, y un compromiso importante por parte del paciente y su familia, porque cuando se administra correctamente, es segura y efectiva.¹⁸

Tratamiento *antiagregante*

Existen diversos fármacos antitrombóticos usados en la actualidad, entre ellos, los inhibidores de la agregación plaquetaria como la aspirina, dipiridamol, abciximab, cilostazol, clopidogrel, anticoagulantes como el acenocumarol y la warfarina; agentes fibrinolíticos, alteplasa, tenecteplasa y antitrombóticos como la heparina de bajo peso molecular.¹⁹

Se ha demostrado que algunas preparaciones de lípidos de distintos grados de pureza, tales como esfingomiélin bruta, y fracciones de glicerofosfátido, una fracción fosfátida de serina purificada obtenida de tejidos cerebrales, y la dl-esfingosina sintética, tienen poder anticoagulante.²⁰

Entre los compuestos que inhiben solamente las reacciones de liberación y la agregación irreversible de las plaquetas, están los agentes antiinflamatorios no esteroideos, cuyo ejemplo más característico es el ácido acetilsalicílico (aspirina).

Desde 1968 se conoce que la aspirina inhibe la reacción de liberación del ADP (adenosindifosfato) plaquetario, demostrándose a la vez que el núcleo activo en este fenómeno es el grupo acetilo, siendo los salicilatos menos eficaces en este sentido.

Recientemente se ha comprobado que la aspirina produce una alteración irreversible de la agregación plaquetaria, lo que significa que la anomalía se mantiene por lo menos de cinco a siete días después de suspender la medicación, es decir, durante la vida media de los trombocitos; algunos autores estiman que también se pueden alterar los megacariocitos.

La mínima cantidad de aspirina que altera la función plaquetaria es de 150 mg en una sola dosis, lo que determina el alargamiento del tiempo de sangría entre uno y cinco días. El 33 % de los donantes de sangre refieren la ingesta de aspirina en las doce horas precedentes a la donación, sin embargo, esto no ha representado ningún problema para el receptor, debido a que del 10 a 20 % de plaquetas normales es suficiente para sustentar una hemostasis normal.²¹ También se ha demostrado que, bajas dosis de aspirina (75 mg / día) puede proteger contra el cáncer colorrectal, de acuerdo con los resultados de un estudio de casos-controles.²²

En dosis terapéuticas, los salicilatos obstaculizan la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de hemorragia.²³

El ácido acetilsalicílico (AAS) interactúa con la úlcera péptica en varias formas. En primer lugar, las dosis reducidas de estos medicamentos (por ejemplo, 30 a 80 mg/día de ácido acetilsalicílico) causan disfunción plaquetaria que incrementa el riesgo de hemorragia de cualquier lesión dentro del intestino, entre ellas la úlcera péptica. Dosis un poco más altas causan erosiones gástricas agudas, en general superficial, que producen hemorragia gástrica, la cual es oculta o de importancia clínica menor, casi siempre.

La mucosa se adapta poco a poco a esta lesión aguda, con lo que se minimizan sus efectos. Se requieren dosis mucho más altas (por ejemplo, 14 a 21 tabletas de AAS/semana), por periodos prolongados (mayores de 2 a 4 semanas), para que el ácido acetilsalicílico cause úlceras crónicas focales. Sin embargo aun no es claro si estas dosis o dosis menores de AAS/AINES, causan complicaciones de úlceras pépticas inducidas por *Helicobacter pylori* o si incrementan las complicaciones de la úlcera. En los estudios sobre incidencia, uno de cada cuatro usuarios crónicos de AAS/AINES tienen úlcera (úlceras gástricas 15 %, úlceras duodenales 10 %).²⁴

Fármacos para el control de la hemostasis

Existen diversos fármacos para cada tipo de mecanismo de acción los cuales se mencionaran, sin embargo solo se hablara de aquellos de mayor importancia.

Trombolíticos

Entre los trombolíticos actualmente usados se encuentran la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular como son la enoxaparina, dalteparina, nadroparina entre otras.

Heparina

El trombolítico de elección es la heparina, de la cual se reporta que provoca síndrome de trombocitopenia que se relaciona con la aparición de anticuerpos anti heparina-factor 4 plaquetario que activan plaquetas y células endoteliales, entre otras, y mediadores de la inflamación, todas responsables de eventos que culminan con la formación paradójica de trombos.

La heparina es una molécula electronegativa que, una vez en la sangre y los tejidos, envuelve al factor 4 plaquetario (F4P). Proteína básica de los gránulos α de las plaquetas, es una citocina con alta afinidad por la heparina, forman complejos inmunogénicos capaces de generar un grupo heterogéneo de anticuerpos anti H-F4P algunos funcionales, activadores de plaquetas y células endoteliales.²⁵

La heparina funciona cuando se une a la antitrombina III e inactiva los factores IIa, IXa y Xa, interrumpe la formación de trombina y la coagulación.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) causan menos sangrado que la heparina no fraccionada (HNF) por diferentes razones: 1) producen menor inhibición de la función plaquetaria, por su menor unión a plaquetas; 2) no incrementan la permeabilidad vascular como la HNF ; y 3) es menos probable que interfieran en la interacción entre las plaquetas y las paredes vasculares, por su menor afinidad por las células endoteliales, a las formas de alto peso molecular del factor de Von Willebrand y por las plaquetas.²⁶

Anticoagulantes

Los anticoagulantes comercializados son el acenocumarol y la más utilizada la warfarina la cual inactiva la vitamina K en los microsomas hepáticos e interfiere así con la formación de los factores de coagulación II (trombina), VII, IX y X. Normalmente la warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos, los enantiómeros S y R. De éstos el S es cinco veces más potente como anticoagulante. La warfarina inhibe la reducción de la vitamina K y por tanto no se lleva a cabo la carboxilación del ácido glutámico y por tanto se bloquea la producción de protrombina.²⁷

Antiagregantes

Entre los antiagregantes utilizados se encuentran el dipiridamol, la ticlopidina, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico mejor conocido como aspirina.

La aspirina acetila una molécula de serina de la enzima ciclooxigenasa que impide la transformación de ácido araquidónico en sus derivados ciclo-oxigenados. La ciclooxigenasa existe como dos isoenzimas; la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, actúan en sitios diferentes (la COX-1 en el retículo endoplásmico y la COX—2 en la membrana nuclear)

La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, así como de mantener la función renal normal, de la integridad de la mucosa gástrica y de algunas funciones de la coagulación.

La COX-1 inicia el camino de los tromboxanos pero especialmente del destinado a producir tromboxano A₂; también inhibe, la prostaciclina I₂ encargada de impedir que las plaquetas se adhieran a los endotelios, esta doble acción se denomina “la paradoja o dilema”.

La COX-2 se expresa solo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores, sin embargo la interleucina-1 el TNF, los mitógenos, los lipopolisacáridos y los radicales libres, inducen su expresión.²⁸

Indicación terapéutica

Trombolíticos

La indicación de los antitrombóticos como son la HNF Y la HBPM son para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (excepto las formas graves de tromboembolia pulmonar) y en situaciones en que los anticoagulantes orales estén contraindicados.²⁹

También se indica en el infarto agudo al miocardio, en el síndrome coronario agudo y en procedimientos coronarios percutáneos.⁶

Se recomienda administrar la HNF en infusión IV, con una dosis basada en la utilización de un nomograma ajustado al peso del paciente, administrando primeramente un bolo de 80 U/Kg seguido de una tasa de infusión de 18 U/Kg/h.

Las HBPM varían en cuanto a la dosis y esto depende de la patología que se va a tratar y a la HBPM que se va a utilizar, sin embargo, las dosis van desde 100 U/Kg cada 12 horas hasta 225 U/Kg/12h.²⁹

Anticoagulantes

Los ACO (Anticoagulantes Orales) se indican para la prevención de tromboembolismo arterial, fibrilación auricular (FA), prótesis valvulares cardíacas, infarto agudo al miocardio (IAM), prolapso de la válvula mitral, prevención del tromboembolismo venoso, tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).

Los ACO se administran por vía oral; el acenocumarol se encuentra en comprimidos de 1 y 4 mg y la warfarina en comprimidos de 10 mg.³⁰

Antiagregantes

Tienen un efecto positivo en el corazón, sobre todo en el manejo del infarto agudo al miocardio. Su uso está aprobado para prevenir eventos tromboembólicos en personas con infarto agudo del miocardio previo, ataques isquémicos transitorios y enfermedad cerebrovascular isquémica.

El colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan el consumo diario de aspirina, a dosis de 75 a 325 mg/día.

El clopidogrel es una alternativa al uso de la aspirina y debe considerarse en pacientes con infarto agudo al miocardio y enfermedad cerebrovascular que no hayan sido beneficiados con el uso de la aspirina (por intolerancia o falla al tratamiento.)³¹

Control y seguimiento

Trombolíticos

La HNF requiere un monitoreo cuidadoso para asegurar un efecto adecuado, el cual se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que debe oscilar entre 1.5 y 2.5 veces el del control. El aumento aun mayor de TTPa eleva el riesgo de hemorragia cerebral sin conseguir ninguna ventaja sobre la sobrevida⁶

Anticoagulantes

El tratamiento ACO requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su monitorización se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:

$INR = \frac{TP \text{ plasma del paciente en segundos}}{TP \text{ plasma control en segundos}}$ ISI.

Es conveniente realizar un control del INR a los 3-4 días de comenzar con la anticoagulación oral.

La pauta de ajuste de dosis es:

- Pacientes con INR > terapéutico pero menor de 5: suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando este en rango terapéutico.
- INR entre 5 y 9: si no hay sangrado significativo, igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1 a 2.5 mg vía oral). Si se requiere revertir rápidamente la anticoagulación (por

ejemplo: por una urgencia quirúrgica), administrar de 2 a 4 mg de vitamina K vía oral hasta reducción del INR (lo que ocurrirá en 24 horas).

- Pacientes con INR mayor de 9 y menor de 20: suspender anticoagulante, administrar de 3 a 5 mg de vitamina K vía oral. Monitorizar INR y ajustar dosis (se puede administrar una dosis de vitamina k si es necesario).
- Pacientes con INR mayor de 20 con sangrado severo: suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg por infusión intravenosa lenta, complementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protrombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K cada 12 horas.³⁰

Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas (RS) son aquellas que resumen y analizan la evidencia respecto de una pregunta específica en forma estructurada, explícita y sistemática. Típicamente, se explicita el método utilizado para encontrar, seleccionar, analizar y sintetizar la evidencia presentada. Existen 2 tipos de revisiones sistemáticas:³²

- a) RS Cualitativas: cuando se presenta la evidencia en forma descriptiva, sin análisis estadístico.
- b) RS Cuantitativas o Meta análisis: cuando mediante el uso de técnicas estadísticas, se combinan cuantitativamente los resultados en un solo estimador puntual.

Las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios identifican todos los estudios que han abordado una pregunta en particular y un meta análisis combina los resultados de éste mediante el uso de métodos que minimizan el sesgo.

Las revisiones sistemáticas tienen la ventaja de que a pesar de su longitud y su aparente complejidad, son relativamente fáciles de interpretar.

Debido a que las revisiones sistemáticas son amplias, sin duda son una base mucho más fiable para la toma de decisiones que los artículos de revisión tradicional, con su citación selectiva de los artículos y la sistemática de la opinión de los expertos, por lo que muchos consideran que las revisiones sistemáticas son la mejor fuente de información para decisiones clínicas.³³

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las funciones del sistema hemostásico consisten en evitar la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos intactos y minimizar la cantidad perdida en caso de una lesión con rotura. Son igualmente importante los factores que evitan la formación inapropiada de coágulos y permiten que el sistema se active sólo cuando y donde es necesario. Las anomalías de uno o más de los componentes en el proceso de la formación del coágulo pueden conducir a una hemorragia excesiva. La falla en la regulación de la formación excesiva del coágulo conduce a una trombosis.³⁴

Algunos autores refieren que la complicación de las reacciones adversas más grave de los anticoagulantes orales es la hemorragia gastrointestinal,¹⁰ sin embargo otros autores dicen que la hemorragia cerebral parenquimatosa es la más grave.¹⁶

También hay inconsistencia al encontrar que algunos artículos redactan que el riesgo de complicaciones hemorrágicas se incrementa en personas mayores de 65 años,¹¹ y otros sólo señalan que las pruebas no son tan convincentes entre los pacientes de 75 años y que el tratamiento trombolítico es menos vigoroso,¹² sin embargo, Harrison dice que los adultos mayores obtienen las mismas ventajas que los individuos jóvenes.¹³

Otros dicen que el riesgo aumenta desde los 20 años, así progresivamente hasta los 90 años, y que el riesgo de hemorragia es mayor durante los primeros meses de la terapia anticoagulante.¹⁴

En cuanto a la epidemiología nos señalan que la hemorragia está relacionada con la mortalidad en más de 50%,¹⁶ y por el contrario otros autores nos hablan de que los ensayos clínicos sugieren que esto sucede en menos del 1% de los pacientes.¹⁵

Debido a tantas discrepancias sobre el tema, es de gran interés realizar una revisión sistemática para determinar las reacciones adversas de estos medicamentos y grupo de edad en el cuál los pacientes son más vulnerables.

OBJETIVOS

Realizar una revisión sistemática de las reacciones adversas de los anticoagulantes orales, los antiplaquetarios y los trombolíticos

Determinar cuáles son las principales reacciones adversas de los anticoagulantes, los antiplaquetarios, y los trombolíticos por tipo de fármaco, grupo de edad y sexo.

METODOLOGÍA

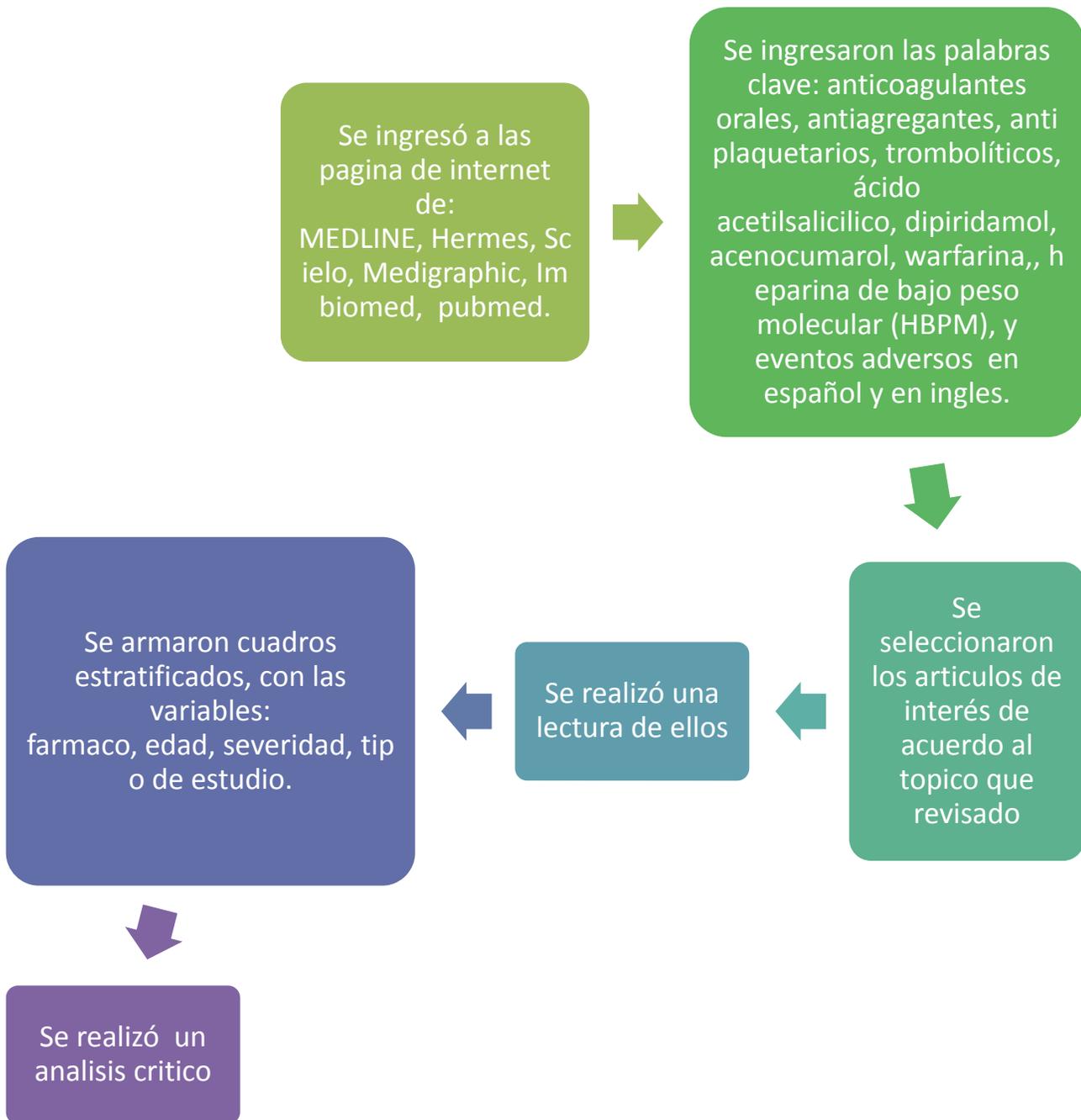
Se llevó a cabo un estudio documental en la búsqueda de artículos que hablaran de reacciones adversas de los anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos ingresando las palabras clave: *anticoagulants, antiplatelet, oral anticoagulants, thrombolytic, acetylsalicylic acid, dipyridamole, acenocumarol, warfarin, molecular weight heparin*, y cada una de ellas con las palabras: *and adverse reactions* o *and adverse events*, que cumplieron con los criterios de inclusión: Estudios epidemiológicos, descriptivos analíticos, prospectivos, retrospectivos, ensayos clínicos, cohortes, estudios realizados en humanos, artículos en inglés y en español, del año 2000 al 2010.

Y se excluyeron los artículos donde la conclusión era ambigua o donde no había rigor metodológico (cuasi experimentos).

Después de seleccionados los artículos se dividieron por tipo de fármaco y se realizaron cuadros de análisis anotando los siguientes datos: Autor, año, patología, para lo cual se indicó el medicamento y la reacción adversa, grupos de edad de los pacientes o voluntarios; diseño del estudio y fármaco utilizados, tamaño muestral; resultados relevantes de reacciones adversas.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTICOAGULANTES

DIAGRAMA DE FLUJO



RESULTADOS

De la base de datos PubMed se obtuvieron 12664 resultados con las palabras clave mencionadas, sin embargo, al agregar limitantes: *clinical trial*, *meta análisis*, *randomized controlled trial* (tipo de artículos), 10 años (tiempo de publicación), *humans* (sólo estudio en humanos), *english*, *spanish* (artículos en esos dos idiomas) y *link to free full text* se obtuvieron en total 710 resultados de los cuales se hizo una revisión del *abstract* eliminando aquellos que no se relacionaban con el tópico o en los cuales no se permitía ver el texto completo quedando así un total de 21 artículos.

Así mismo, en la base de datos de Artemisa se ingresaron las mismas palabras clave, sin embargo, no contiene una búsqueda con conectores ni con limitantes, obteniendo así 284 resultados y al hacer una lectura de los resúmenes se encontraron 2 artículos que cumplían con el criterio. Lo mismo pasó en la base de datos de Scielo con 16 resultados y finalmente con 9, en la base de medigraphic se encontraron 38 resultados de los cuales 10 fueron útiles, y por último de Imbiomed, 56 artículos se encontraron delimitando los resultados a 10 artículos, cabe mencionar que en estas bases de datos, varios artículos fueron descartados porque se encontraban repetidos en la base de PubMed o no cumplían los criterios.

Posteriormente de los 52 artículos que se obtuvieron de la búsqueda antes mencionada, 29 se eliminaron ya que 3 eran artículos repetidos encontrados en diferentes buscadores, 1 era de revisión sistemática y 10 eran artículos de revisión bibliográfica, los cuales no cumplen con los criterios de inclusión al igual que 3 más de meta análisis, 4 artículos más referían a los anticoagulantes, sin embargo no aportaban información relevante a los resultados esperados y por último se eliminaron 2 artículos de caso clínico ya que un solo caso no aportaba resultados impactantes y 5 artículos que no incluían datos cuantitativos con los cuales poder realizar un análisis más estricto. Quedando así 23 artículos de interés, 13 de anticoagulantes orales, 4 de antiplaquetarios y 6 de heparina de bajo peso molecular.

Después se sistematizó la información presentando del cuadro 1 al 3 el análisis sistemático por grupo de fármaco.

Cuadro 1. Reacciones adversas de los anticoagulantes.

Autor, Año (Referencia)	Patología/Reacción adversa	Edad (media)	Diseño estudio/Fármaco	n = tamaño de la muestra	Resultados
Turan TN, et al; 2009 ³⁵	Estenosis intracraneal/hemorragia	65 años	Aleatorizado doble ciego, multicéntrico/aspirina vs warfarina vs placebo	n = 299 Aspirina= 260 Warfarina =39	Hubo una menor tasa de accidentes cerebrovasculares en el tratamiento de warfarina (9%) que en los de tratamiento con aspirina (17%) No hubo diferencia significativa para la hemorragia en los sujetos asignados a la aspirina o la warfarina (5.6 vs 7.7%) Se encontró que la tasa de 1 año de muerte por accidente cerebrovascular o vascular es del 15% en los pacientes que estaban en terapia antitrombótica.
Pernod G, et al; 2008 ³⁶	Tromboembolismo venoso/ hemorragia	62 años	Prospectivo, multicéntrico, abierto aleatorizado/ educación al tratamiento ACO vs grupo control	n= 202 Experimental=60 Control= 142	15 casos de hemorragia (5%) incluyendo 2 eventos de sangrado mayor, tres eventos hemorrágicos en el grupo experimental (1.9%) versus 12 (8.5%) en el grupo control
Pérez Valdés A, et al ; 2007 ³⁷	Enfermedades cerebrovasculares/hemorragia	64años	Descriptivo de tipo prospectivo/warfarina, aspirina.	n= 275 Aspirina= 175 Warfarina =100	En el uso de warfarina y aspirina en la prevención de ictus isquémicos secundarios se encontró que la diferencia en cuanto a la aparición de hemorragias resultó pequeña e inapreciable estadísticamente (2.2% grupo con warfarina y 1.5 % en el de aspirina, al año)
Reyes Muñoz E, et al; 2008 ³⁸	Trombosis venosa profunda/equimosis y epistaxis	29 años	Revisión de expedientes clínicos de pacientes embarazadas del 2000-2005./acenocumarina	n=41	Las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento fueron: un caso de hematuria macroscópica, tres casos de equimosis y epistaxis, dos casos (4.4%) fueron referidos por las pacientes y no se logró comprobar el episodio hemorrágico.

Continuación

Romero R, et al; 2009. ³⁹	NA/hemorragias menores	66 años	Estudio retrospectivo observacional de corte longitudinal/acenocumarol cambiaron a warfarina.	n= 233	Las complicaciones observadas durante el tiempo con acenocumarol y posteriormente con warfarina, bajo el efecto de ambos fármacos no se observaron en el periodo de seguimiento hemorragias mayores y no hubo diferencia significativa en el porcentaje de hemorragias menores, las que se presentaron en 8 pacientes (4.26%) y 7 pacientes (3.72%) para el grupo en control con acenocumarol y warfarina respectivamente.
Fitzmaurice DA, et al; 2005 ⁴⁰	NA/hemorragias	≥ 18 años	Ensayo controlado multicéntrico abierto aleatorizado/anticoagulante vs tx a largo plazo /warfarina	n= 617 Warfarina =337 Tx a largo plazo= 280	En los sujetos con tratamiento se obtuvo una hemorragia cerebral fatal, 2 hemorragias gastrointestinales, un caso de epistaxis mientras que en el grupo con tratamiento rutinario a largo plazo se encontró 1 hemorragia cerebral fatal, 2 hemorragias gastrointestinales, 1 caso de hematuria.
Oppenkowski TP, et al; 2003 ⁴¹	NA/hemorragia	NA	Análisis clínico de 12 meses en 10 centros de atención primaria con tratamiento de anticoagulantes orales/warfarina	n= 367	Todos los eventos adversos fueron episodios hemorrágicos, los eventos adversos graves que comprende cada uno son sangrado cerebral, infarto intracraneal (murió de hemorragia cerebral) hemorragia gastrointestinal, (paciente murió después de una combinación de septicemia, endocarditis infecciosa, y accidentes cerebrovasculares), y epistaxis (paciente falleció un mes después del carcinoma de bronquios). 33 sujetos con evento adverso de hemorragia, 29 sujetos con evento adverso no serio y 4 con evento adverso grave.
Hillman MA, et al; 2005. ⁴²	NA/hemorragias	69años	Estudio prospectivo aleatorio simple ciego/warfarina	n= 117	Hubo 5 incidencias de eventos adversos relacionados con la warfarina: hemorragia, hemorragia gastrointestinal, hematuria, epistaxis, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTICOAGULANTES

Continuación

Fitzmaurice DA, et al; 2002 ⁴³	NA	63 años	Ensayo controlado aleatorio de la autogestión del paciente/warfarina	n=206	Hubo siete reportes de eventos adversos menores (dos por falta de aire, dos contusiones inexplicables, una hematuria, y una menorragia).
Salazar Sotolongo Y, et al; 2003 ⁴⁴	Enfermedad tromboembólica venosa/gastritis hemorrágica	NA	Análisis de la consulta de control de la terapia anticoagulante/acenocumarol/warfarina	n=100	Los efectos adversos más frecuentes observados con el tratamiento con ACO fue un caso de episodios mayores (gastritis sangrante) que representa al 0.094 % de todos los pacientes/año, por otro lado se produjeron 11 casos de episodios menores (1.034%). dentro de los cuales los hematomas fueron los más frecuentes (n=7), seguidos de la hematuria (n=3) y la gingivorragia (n=1).
Quijada JL, ; 2010 ⁴⁵	Fractura de cadera/hemorragias	84 años	Estudio observacional y prospectivo/ factores que aumentan la probabilidad de complicaciones/acenocumarol	n=225	La ingesta de AO aumenta la incidencia de complicaciones en pacientes con fracturas de cadera. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue de 1.3% (n=3) para hemorragia gastrointestinal y de 1.3 % (n=3) hemorragia cerebro-vascular.
Tiago Luiz L, et al, 2010 ⁴⁶	Fibrilación atrial/hemorragias	58 años	Estudio de cohorte no concurrente/warfarina vs femprocumona	n= 127	El 29.1% de todos los pacientes presentó sangrado. La incidencia total de eventos hemorrágicos fue de 15.4 eventos/ 100 pacientes/ año. La principal causa de gran sangrado fue úlcera péptica activa. Un total de 17 pacientes (5.5%) de la cohorte presento evento embólico, de forma que la incidencia fue de 2.57 eventos/100 pacientes/año. dos pacientes que tomaban warfarina estaban tomando aspirina durante el episodio de sangrado y un paciente estaba usando aspirina y clopidogrel durante el evento hemorrágico en el grupo.
Meyer DM, et al; 2008 ⁴⁷	Ataque isquémico transitorio/hemorragia	64 años	Abierto prospectivo, no aleatorizado/anticoagulante vs control/clopidogrel y aspirina	n=40	Una sola hemorragia intracraneal sintomática (2.5%) como reacción adversa, se detectó 43 horas después del tratamiento.

Cuadro 2. Reacciones adversas de los antiplaquetarios.

Autor, Año (Referencia)	Patología/Reacción adversa	Edad (media)	Diseño estudio/fármaco	n=tamaño de la muestra	Resultados
Pérez Valdés A, et al ; 2007 ³⁷	Enfermedades cerebrovasculares/hemorragia	64 años	Descriptivo de tipo prospectivo/warfarina, aspirina.	n= 275 Aspirina=175 Warfarina=100	En el uso de warfarina y aspirina en la prevención de ictus isquémicos secundarios se encontró que la diferencia en cuanto a la aparición de hemorragias resulto pequeña e inapreciable estadísticamente (2.2% grupo con warfarina y 1.5% en el de aspirina, al año).
Sacco R.L, et al; 2008 ⁴⁸	Accidente cerebrovascular isquémico/hemorragia	66 años	Estudio doble ciego, factorial, aleatorio/aspirina más dipiridamol vs clopidogrel	n=1814 Aspirina más dipiridamol =916 Clopidogrel =898	Los principales eventos hemorrágicos fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron aspirina más dipiridamol de liberación prolongada (38 casos) que en los que recibieron clopidogrel. La hemorragia intracraneal fue significativamente más frecuente en los pacientes que recibieron aspirina más dipiridamol de acción prolongada. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en la frecuencia de la muerte, cualquier evento hemorrágico o púrpura trombocitopénica trombótica o neutropenia. Aspirina más dipiridamol 413 (45%) y clopidogrel 375 (42%).
Pirmohamed M, et al; 2004 ⁴⁹	NA/Hemorragia	76 años	Estudio prospectivo observacional/aspirina	n=18820	La hemorragia gastrointestinal fue el efecto adverso más común ocurrido en 157 de sujetos por la dosis de aspirina. Se tuvo que el 54%de sujetos con hemorragia gastrointestinal fallecieron debido a la combinación de aspirina con otros fármacos.

Continuación

SpriggN,etal; 2008.⁵⁰

Accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio/hemorragia

62 años

Estudio prospectivo, aleatorio, de centro único, observacional, ciego, controlado /aspirina,clopidogrel,dipiridamol vs aspirina

n=17
Terapia triple= 9
Aspirina= 8

Un paciente murió en el grupo de terapia triple (aspirina, clopidogrel y dipiridamol) de leucemia mieloide aguda; ningún paciente murió en el grupo de aspirina. Cuando los eventos hemorrágicos fueron analizados como datos ordinales (sin sangrado, menor sangrado, mayor sangrado), las tasas aumentaron significativamente en el grupo de terapia triple. Del mismo modo, hubo un aumento significativo en el número y la gravedad de las reacciones adversas, (ordenado como: ningún evento, evento adverso, efecto adverso grave no mortal, y muerte).

Cuadro 3. Reacciones adversas de la heparina de bajo peso molecular.

Autor, Año (Referencia)	Patología/Reacción adversa	Edad (media)	Diseño estudio/Fármaco	de n=tamaño de la muestra	Resultados
Shindewolf M, et al; 2009 ⁵¹	NA/hipersensibilidad cutánea	60 años	Estudio cohorte/enoxaparina	de n=320	La respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado que llevo a lesiones cutáneas, se considera una reacción adversa común a la heparina. La cual se presentó en 24 pacientes.
Barras MA. et al; 2009 ⁵²	Tromboembolismo/c ontusión superficial	≥ 18 años o NA	Ensayo controlado aleatorizado/enoxaparina vs referencia	n=103	La enoxaparina reduce significativamente los principales eventos isquémicos en comparación con la HNF, el estudio demostró que la dosificación individualizada disminuye la probabilidad de un sangrado o moretones, eventos que fueron más notables en sujetos con obesidad e insuficiencia renal, por lo que fue descrito la probabilidad de sangrado como una función de la exposición del fármaco especialmente en pacientes con obesidad e insuficiencia renal. Se tuvieron 40 eventos de contusión superficial y 27 casos de hemorragias mayores con contusión superficial.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTICOAGULANTES

Continuación

Guzmán Valdivia-Gómez G, et al; 2002 ⁵³	Tromboembolia pulmonar/hemorragia	59 años	Multicéntrico, prospectivo, transversal y descriptivo/enoxaparina	n=96	En relación a la hemorragia mayor en el postoperatorio, un paciente (1.1%) lo presentó en el primer día de tratamiento, y otro paciente (1.1%) en el segundo día, a partir del tercer día ya no hubo esta complicación. 18 pacientes (19.1%) presentaron sangrado menor que se presentó desde el primer día hasta el día número 11. En cuatro pacientes se identificaron reacciones adversas (4.2%), el tipo de reacciones adversas que se presentaron fueron, dos pacientes tuvieron hemorragia mayor, uno tuvo dolor en el sitio de la aplicación de la enoxaparina al cuarto día y uno presentó prurito en manos y pies a los seis días.
Cruz Vázquez FJ, et al; 1998 ⁵⁴	Trombosis venosa profunda/equimosis	67 años	Investigación clínica, prospectivo, longitudinal, abierto/enoxaparina	n= 120	La complicación más frecuente fue la presencia de pequeñas equimosis en el sitio de aplicación en 70 pacientes. La hemorragia tras operatoria fue la habitual para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. El efecto antitrombótico prevalece sobre el efecto anticoagulante, el cual es mínimo, por este motivo la aplicación de enoxaparina desde el ingreso del paciente no aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas pre, tras ni posoperatorias. Los pacientes con fracturas múltiples, obesos, de edad avanzada y con otros factores de riesgo conocidos siguen siendo más propensos a presentar este tipo de complicaciones. Se encontraron complicaciones tromboembólicas en 9 pacientes de los cuales 8 presentaron trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores, 3 de presentación crucial y 5 sural.

Continuación

<p>Figueroa Gama R, et al; 2004⁵⁵</p>	<p>Enfermedad tromboembólica venosa/sangrado</p>	<p>66 años</p>	<p>Multicéntrico, clínico abierto no comparativo y observacional/HBPM</p>	<p>n= 161</p>	<p>Dos casos presentaron sangrado mayor a lo habitual y requirieron de un paquete globular en el tras operatorio y otro al día siguiente. Respecto al hematoma en el sitio de aplicación, ninguno fue mayor de 3 cm. Tres casos presentaron sangrados mayores al promedio normal y fueron los que presentaron baja de Hb y Hto, en ningún caso se detectaron reacciones adversas claras ya que los casos con sangrados mayores al promedio normal no requirieron de suspender la enoxaparina y menos de nuevas transfusiones y su periodo de rehabilitación fue igual al de promedio general.</p>
<p>WesterK,et al; 2007⁵⁶</p>	<p>NA/hemorragia</p>	<p>82 años</p>	<p>Revisión de expedientes de pacientes seleccionados al azar fallecidos/AAS, warfarina,dipiridamol</p>	<p>n=1547</p>	<p>Las reacciones adversas más comunes fueron las hemorragias de las cuales el 86 % fue por agentes antitrombóticos, el ácido acetilsalicílico de la sustancia más común (43%) seguido de warfarina (16%), dalteparina (14%) citalopram (12%) y dipiridamol (8%), en todos los casos donde los agentes antitrombóticos estaban implicados, de una hemorragia se sospechó que contribuyó a la muerte.</p>

Haciendo un análisis de esta información se encontró que los artículos que nos hablan de la HBPM se refieren en particular a la enoxaparina en un 67% y el resto no indican ninguno en especial. Para el caso de los artículos que hablan sobre antiplaquetarios se reporta en un 50% la aspirina y el resto es una combinación de antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol, clopidogrel) y los artículos que se refieren a los anticoagulantes orales reportan a la warfarina en un 69%. Así mismo, se encontró que los anticoagulantes producen con mayor frecuencia las hemorragias como reacción adversa con un 77%.

En la figura 1 podemos observar que existe más información de la warfarina que de cualquier anticoagulante oral.

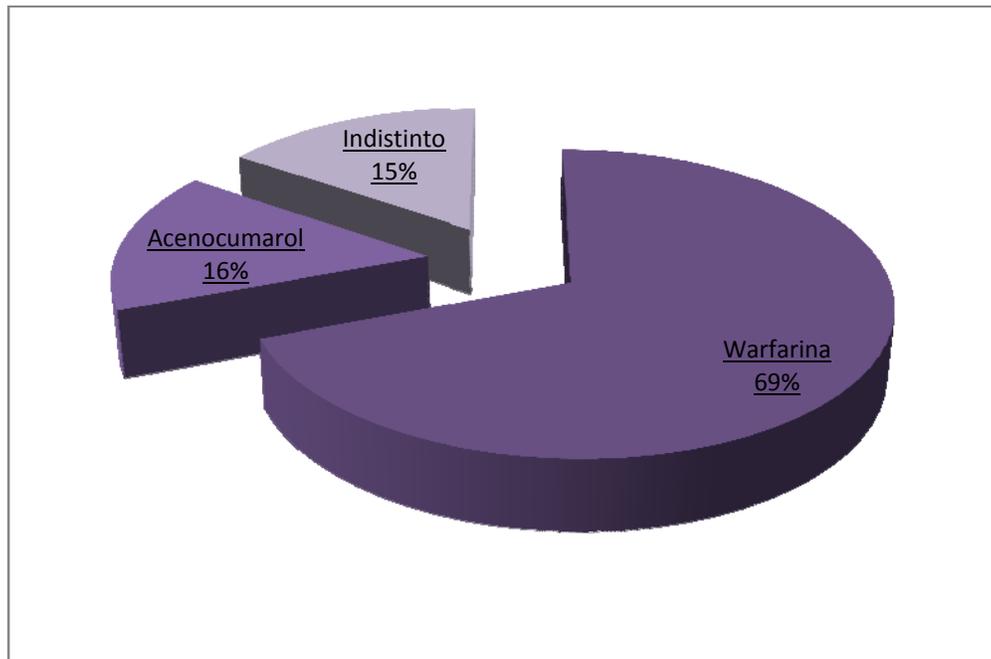


Figura 1. Artículos sobre anticoagulantes orales reportados por fármaco.

En la figura 2 podemos ver que los ACO provocan el mayor porcentaje de hemorragias y que la HBPM provoca otras reacciones adversas (lesiones cutáneas, hematomas, prurito) con la misma frecuencia que las hemorragias.

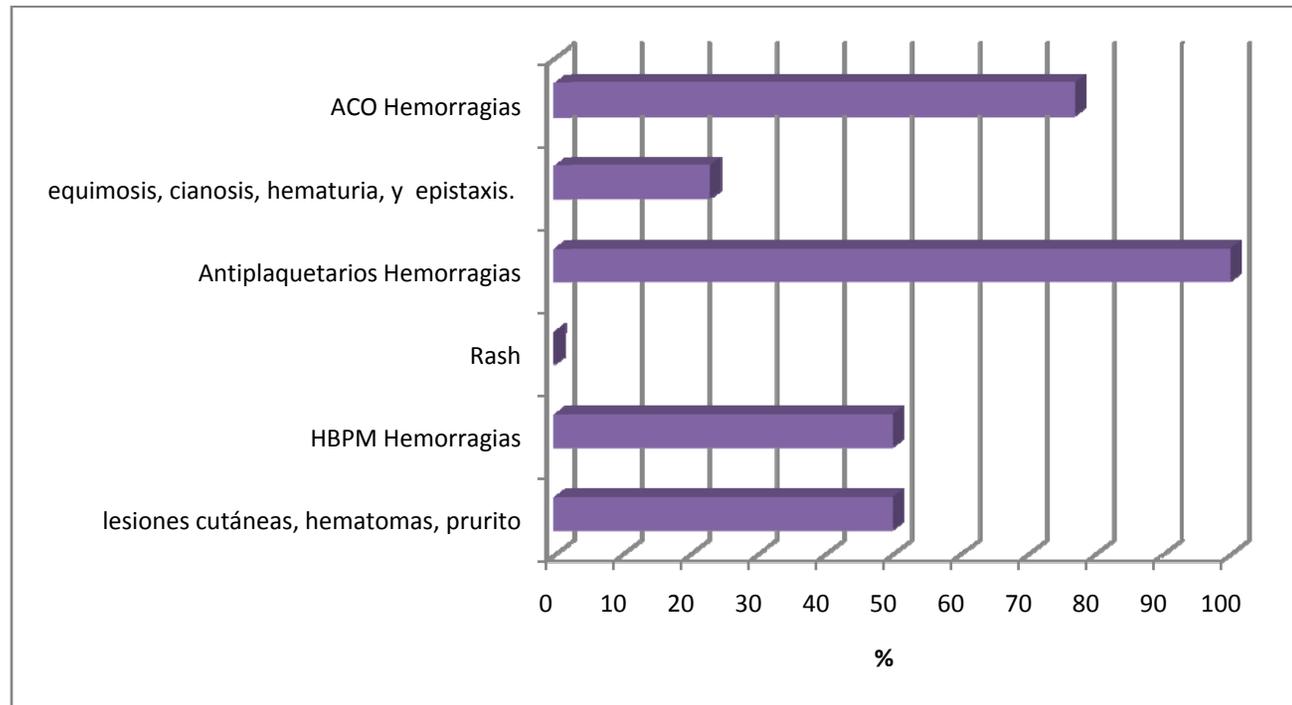


Figura 2. Hemorragias reportadas por grupo de fármaco.

En la figura 3 encontramos que el artículo de Western Kent al. fue el que reportó el mayor porcentaje de hemorragias producidas por la terapia con aspirina.

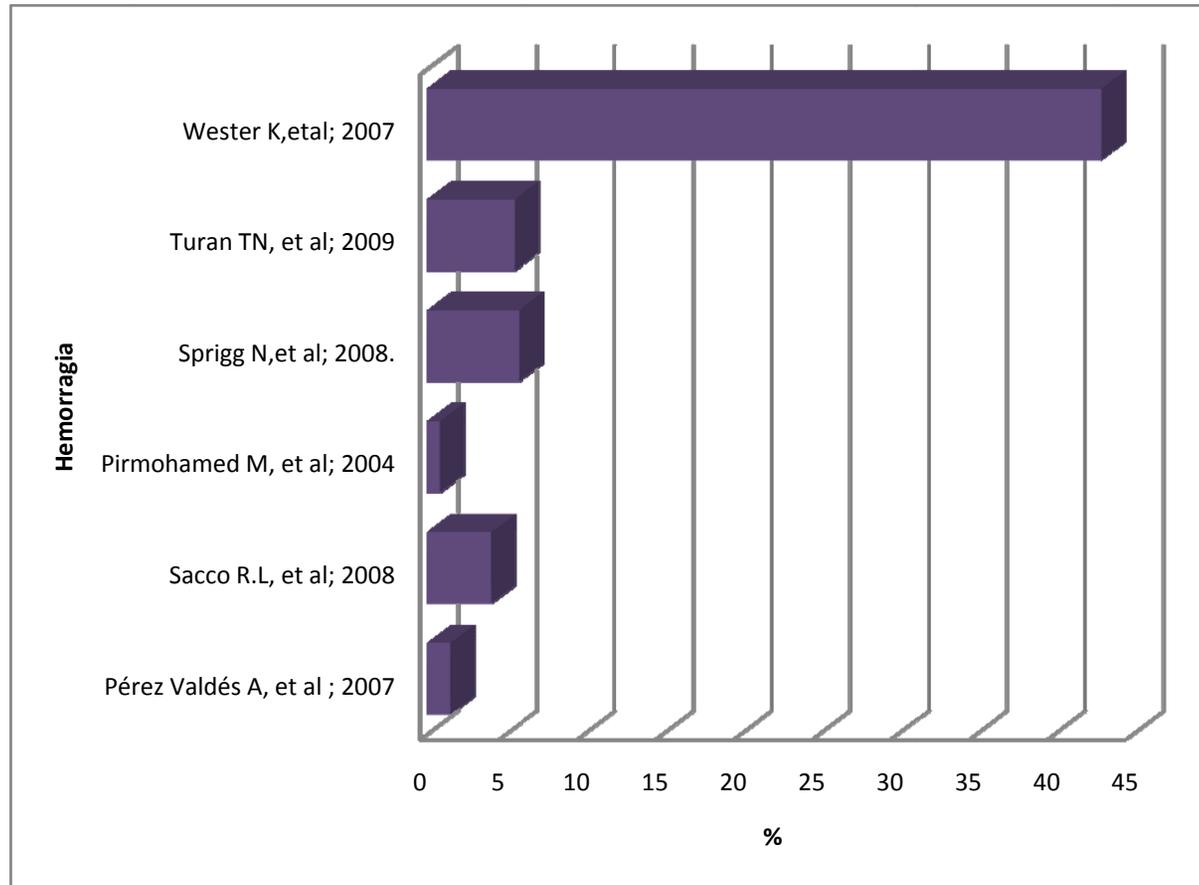


Figura 3. Porcentaje de hemorragias ocasionadas por aspirina.

En la figura 4, se observa que solo 2 autores reportan más del 20% de hemorragias como consecuencia del tratamiento con anticoagulantes orales.

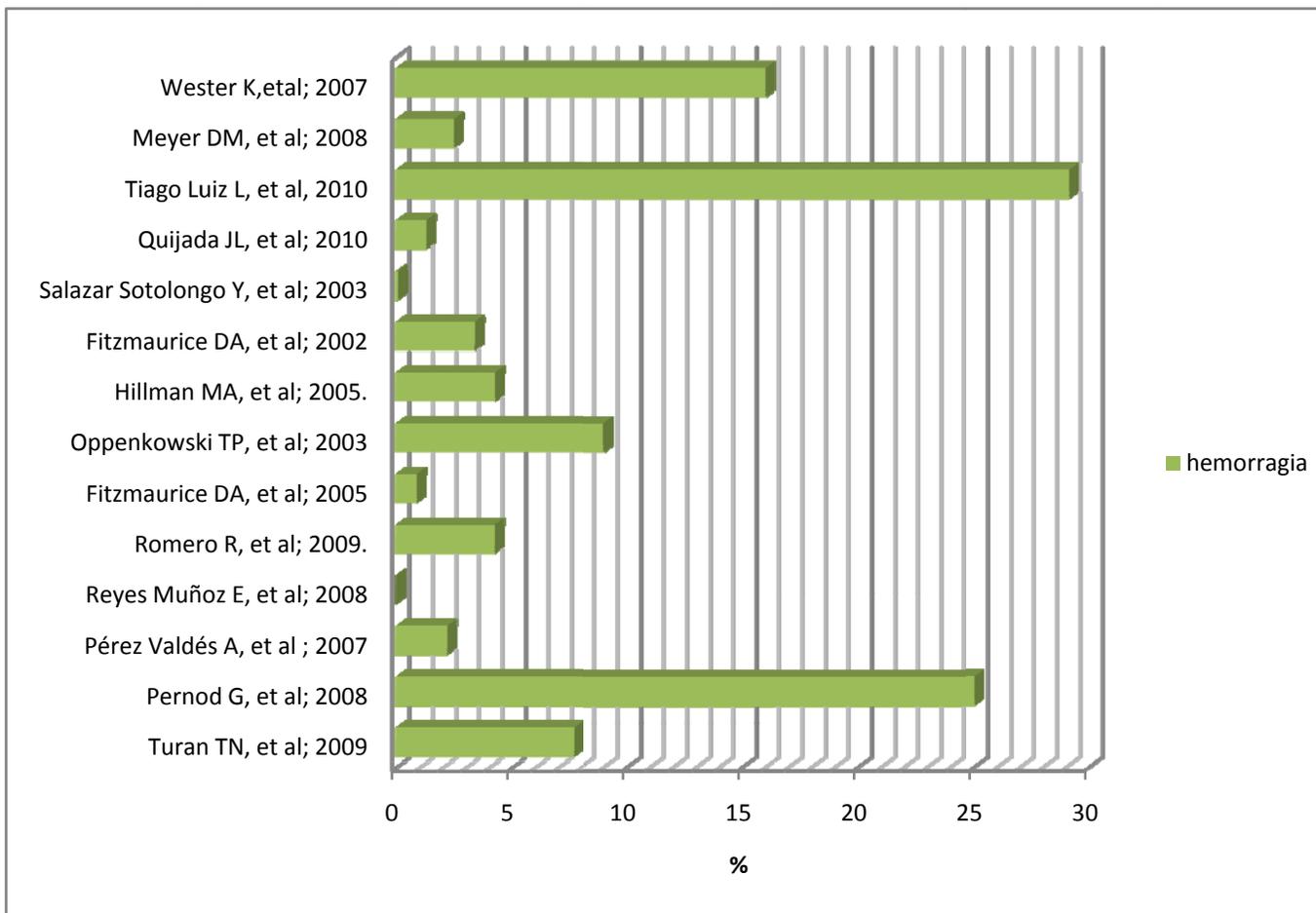


Figura 4. Porcentaje de hemorragias ocasionadas por anticoagulantes orales.

En la figura 5, observamos que los artículos reportan un porcentaje de hemorragias mayor del 15% debido a HBPM.

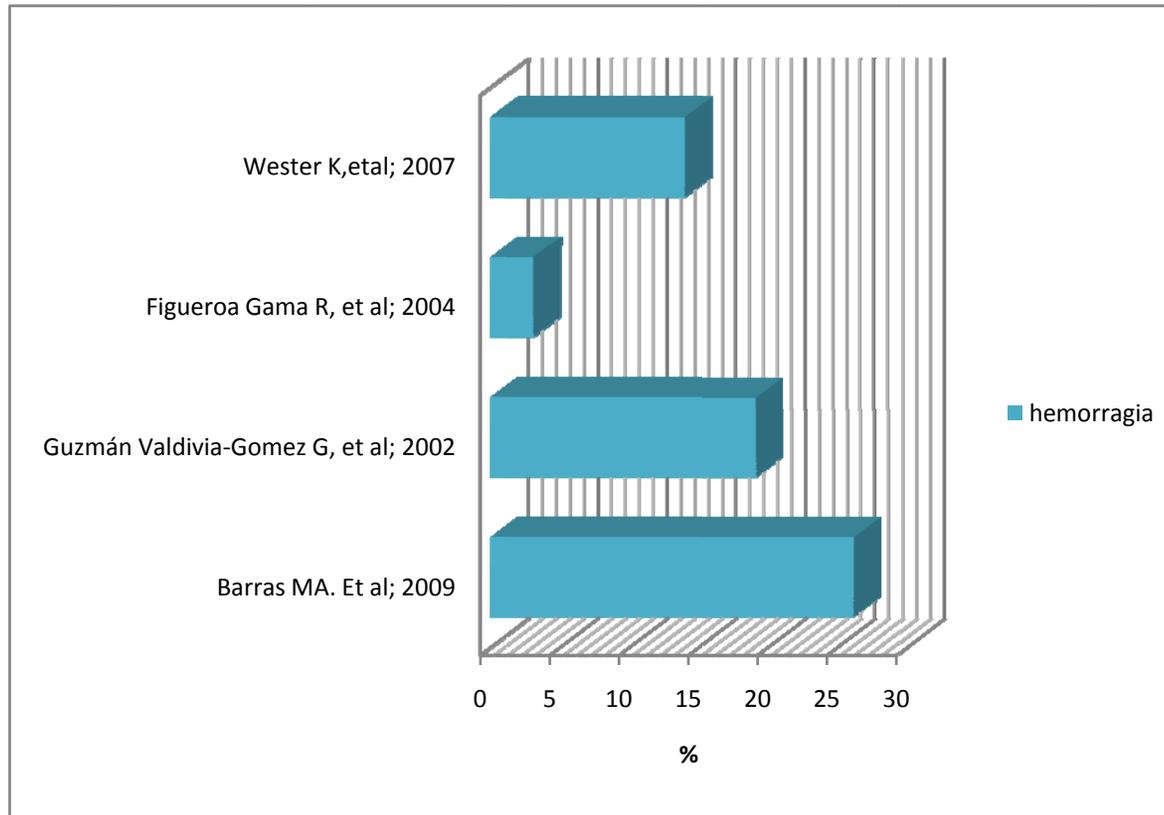


Figura 5. Porcentaje de hemorragias ocasionadas por HBPM.

En la figura 6 vemos que hay una discrepancia en cuanto a la presencia de hematomas como reacción adversa de la HBPM.

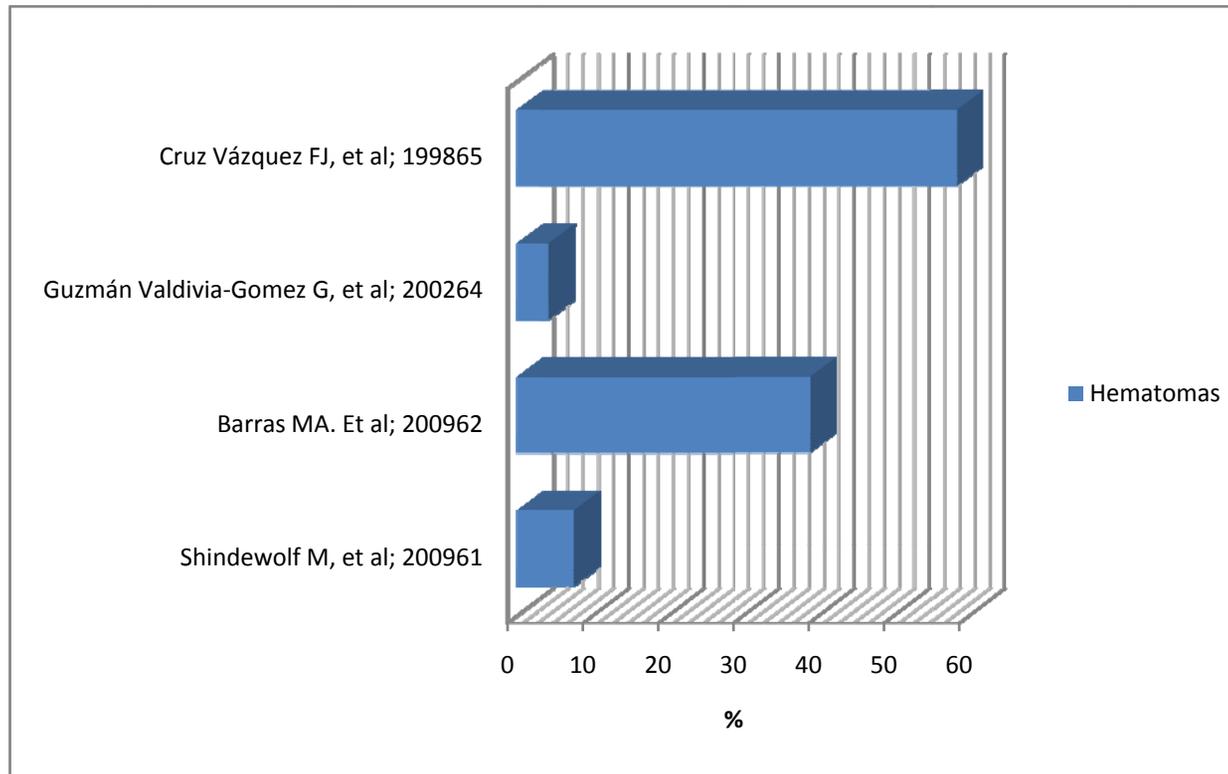


Figura 6. Porcentaje de hematomas-ocasionados por HBPM.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTICOAGULANTES

Con relación a la edad, varía en los diferentes estudios, sin embargo, las investigaciones se hicieron en su mayoría en pacientes mayores de 18 años, obteniendo en sus resultados que la edad de los pacientes oscilaba alrededor de los 60 años. A pesar de que podemos concluir que los pacientes de mayor edad sufren más riesgos de hemorragias, no pudimos clasificarlos por grupo de edad, ya que los estudios revisados abarcaban un amplio rango en sus criterios de inclusión, desde los 18 hasta los 80 años.

Se observó también que las mujeres tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas a estos fármacos.

DISCUSIÓN

En esta revisión de la literatura, de los 23 artículos encontrados y relacionados con efectos adversos de anticoagulantes, 13 hablan de los orales, destacando que la hemorragia fue la complicación adversa más frecuente en un 77% de los resultados obtenidos. Siendo la hemorragia cerebral y gastrointestinal prioritarias^{35,41-43,45-48,50,51}, destacando que las mayores tasas de hemorragia grave son en particular debido a la warfarina como se observa en el análisis sistemático^{40,41}, resultados similares a un estudio de metaanálisis el cual incluyó resultados de 45 estudios; 23 de ellos informaron que tanto hemorragias y tromboembolias fueron las reacciones adversas presentadas, 14 estudios reportaron hemorragias solamente y 8 tromboembolias bajas.⁵⁷

Así mismo, Pardo Cabello concluye en su revisión que el efecto más frecuente y grave de los anticoagulantes es la hemorragia, principalmente a nivel cerebral y digestivo.⁵⁸

Aunque no fue posible estratificar los resultados por grupo de edad, se observó que la mayor parte de los artículos reportan RAM en adultos mayores. Por otro lado, la asociación del sexo con la aparición de reacciones adversas medicamentosas ha sido sugerido en varios estudios, afirmando que las mujeres son 2 veces más propensas a informar de RAM que los hombres⁵⁸. En la revisión sistemática se detectaron resultados concordantes con los anteriores, ya que las mujeres presentaron la mayoría de los ingresos por reacciones adversas a los anticoagulantes.^{36,38,39,43,46,51,53,55-57} detallando que la mayor prevalencia de complicaciones hemorrágicas sucedió en el sexo femenino.

En cuanto a los anticoagulantes cuando se compara la warfarina y acenocumarol no se reporta diferencia significativa en la incidencia de hemorragias, otras reacciones menos frecuentes fueron: equimosis, cianosis, hematuria, y epistaxis. También se reportó necrosis cutánea por warfarinicos³⁹, que al igual que las hemorragias severas, son las principales y más graves reacciones adversas que pueden presentarse con estos fármacos⁴²; así mismo, se encontró en un artículo que la warfarina atraviesa la placenta ocasionando daños hemorrágicos en el feto.³⁰

Con relación a los antiplaquetarios se encontraron 4 artículos relacionados, de los cuales el 50% reporta reacciones adversas al ácido acetilsalicílico y el otro 50% a una combinación de estos fármacos, reportándose las hemorragias como principal reacción adversa además del rash, aunque este último no es tan frecuente, pero aumenta en terapia conjunta ya sea con aspirina y clopidogrel, o dipyridamol (con las cuales ocasiona hemorragia intracraneal) o también con heparinas de bajo

peso molecular;⁵² además se encontró que la aspirina causa dolor epigástrico y pirosis, y que a pesar de que el clopidogrel tiene menor incidencia de sangrado produce más *rash* que la aspirina.⁵⁰

Las reacciones adversas de los antiplaquetarios son de gran importancia clínica, ya que el 2% de pacientes mueren por alguna reacción adversa a estos fármacos, de los cuales el 62% es a causa de la aspirina, o de terapias múltiples, ya que aumentan la probabilidad de hemorragias.

En un metaanálisis de ensayos con dosis bajas de aspirina, se obtuvo como principal reacción adversa a la hemorragia, sin exceso de riesgo de presentar hemorragia extracraneal letal, obteniendo 13 y 15 muertes con aspirina y placebo respectivamente en grupos de 17000 personas en cada uno, y un riesgo de hemorragia principalmente a nivel gástrico de 1.2%.⁵⁹

A pesar de que las ventajas de la aspirina están ampliamente aceptadas, existe gran controversia con respecto a que pacientes reciben la mayor eficacia con el menor riesgo. Es posible que dicha controversia haya ocasionado el desuso de la misma, aun cuando es un medicamento muy efectivo y de bajo costo para los grupos de pacientes con riesgo cardiovascular elevado y para los que tienen riesgo bajo; sin embargo, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales se mantiene constante en ambos. El uso concomitante de aspirina y heparina no produce disminución clara de la mortalidad o del reinfarto y se asocia con incremento de las complicaciones por sangrado.³¹

La aspirina (u otro antiagregante plaquetario) tiene un efecto protector en la mayoría de los pacientes con mayor riesgo de episodios vasculares oclusivos, incluyendo aquellos con un infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable o estable, infarto de miocardio previo, ictus o isquemia cerebral, enfermedad arterial periférica o fibrilación. Añadir un segundo fármaco antiplaquetario a la aspirina puede producir beneficios adicionales en determinadas circunstancias clínicas, pero para esta estrategia es necesario hacer una investigación más ardua.

En cuanto a los antitrombóticos se encontraron 6 artículos los cuales reportan estudios clínicos de la HBPM (principalmente enoxaparina), en donde indican que las reacciones adversas más comunes a la heparina son el sangrado con un 50% e hipersensibilidad con 50% que lleva a lesiones cutáneas.

De las HBPM, la enoxaparina es la más frecuentemente utilizada y provoca el 67% de las reacciones adversas.

Es posible remarcar que los pacientes con insuficiencia renal y obesidad tienen mayor probabilidad de hemorragias, que pueden llegar a ser letales, las cuales aumentan con una terapia de enoxaparina y aspirina; sin embargo, se menciona que la enoxaparina presenta menos complicaciones de reacciones adversas que la heparina no fraccionada, y además reduce mayormente los eventos isquémicos. Otras reacciones adversas presentes con estos fármacos fueron: hematuria, equimosis y epistaxis.⁵⁶

Finalmente, los anticoagulantes pueden provocar reacciones adversas desde graves hasta letales; sin embargo, hay un gran número de pacientes que los necesitan de acuerdo a sus condiciones de salud, por lo que es de suma importancia que tanto el médico como el paciente tengan un buen uso y control de estos fármacos para aumentar su beneficio y evitar los riesgos mencionados.

CONCLUSIONES

Los fármacos con mayor información de la aparición de reacciones adversas fueron la aspirina, la warfarina y la enoxaparina.

Los pacientes de mayor edad y del sexo femenino sufren más complicaciones de reacciones adversas.

Se encontró que la hemorragia es la principal reacción adversa tanto para los antitrombóticos, anticoagulantes orales y antiplaquetarios, además de que para los antiplaquetarios se presentó *rash*.

Para los antitrombóticos se encontró también una alta incidencia de hipersensibilidad cutánea y para las anticoagulantes orales necrosis cutáneas.

La terapia múltiple por lo regular de aspirina con cualquier otro antiplaquetario, antitrombótico o anticoagulante oral, aumenta el riesgo de reacciones adversas.

REFERENCIAS

1. Lee A. Reacciones adversas a los medicamentos. Barcelona: Pharma Editores S.L.; 2007.p.1-13.
2. Rodríguez-Palomares C, Rodríguez-Palomares A. Farmacología clínica. México: Mc Graw Hill; 2005. p. 505-522.
3. Norma oficial mexicana NOM-220-SSA1-2002, instalación y operación de la farmacovigilancia. México: Diario Oficial de la Federación, 07 Agosto 2003.
4. Hernando Gaitán M.D. Las complicaciones en el ejercicio actual de la medicina en Colombia, Rev Col Obstet Ginecol 2003; 54: 209-212.
5. Pelta Fernández R, Vivas Rojo E. Reacciones adversas medicamentosas, Valoración clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A; 1992.p.3-5.
6. López Castellano A, Moreno Royo L, Villagrasa Sebastián V. Manual de farmacología, guía para el uso racional del medicamento. España: Elsevier; 2006.p. 109.
7. Opie Lionel H, Phil D. Fármacos en cardiología. 5ª Ed. México: Mc Graw Hill; 2002. p. 341-390.
8. Tocantins LM, Kazal LA. Coagulación de la sangre, hemorragia y trombosis. Barcelona: Científico Médica; 1969. p.529-534.
9. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. Rev Esp Cardiol 2006; 6 (Supl):2H-10H.
10. Fuster V, Russell R, Topol E. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Barcelona: Lippincot-Raven Publishers; 1997.p.1045-1150.
11. Perel C, Casey M. Trombosis y antitrombóticos en la insuficiencia cardíaca. Insuf Cardíaca 2006; (1):84-86.
12. Bañas Llanos MH. Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; (25):93-104.
13. Braunwald E. Harrison. Avances en enfermedades cardiovasculares. España: Mc Graw Hill; 2003. p. 155-191.
14. Harrison T, Resnick W. Harrison, Principios de medicina interna. Vol. I, 15a ed. Madrid: McGraw Hill; 2002. p. 888-902.
15. Turpie A. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Current Controversies and Emerging Therapies [sitio en internet] 2010. [Consulta: 8 Noviembre 2010.]. Disponible en: <http://cme.medscape.com/viewarticle/716053>
16. Topol E, Prystowsky E, Tomas J. Tratado de medicina cardiovascular. 3a. Ed. Madrid: Lippincott Williams y Wilkins; 2008. p. 1555-1558.
17. Carrillo Esper R, Sánchez García R, Carrillo Córdova JR. Reversión de la anticoagulación en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales y hemorragia cerebral. Rev Invest Med Sur Mex 2010; 17 (2): 59-63.

18. Anderson J, Elinos-Baez CM, et al. Coumarin anticoagulant research progress. New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 2-5.
19. Cassels C. Oral anticoagulants trump antiplatelet therapy for primary stroke prevention in non valvular AF. [Sitio en internet] 2008. [consulta: 11 Octubre 2010.] Disponible en: <http://cme.medscape.com/viewarticle/560921>.
20. Glaxo Smith Kline. Efficacy with ease. United States: Glaxo Smith Kline; 2008. p. 3-29.
21. Tocantins LM. Progresos en hematología. Madrid: Científico Médica; 1961. p. 262-676.
22. Dorantes S, Pizzato J. Hemorragia y trombosis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Grupo Cooperativo Latinoamericano de hemostasis y trombosis; 1981.p.422-445.
23. Barclay L, Vega CP. Low-dose aspirin may protect against colorectal cancer [sitio en internet] 2010. [consulta: 11 octubre 2010] Disponible en: <<http://cme.medscape.com/viewarticle/729048>>.
24. Robert H, Dreisbach DR, Robertson W. Toxicología clínica, prevención diagnóstico y tratamiento. 6a. Ed, México: El Manual Moderno; 1988.p. 267, 268,349-357.
25. Grendell JH. Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología. México: El Manual Moderno; 1997.p. 363-381.
26. Morales Polanco M, López Velarde P, Gómez Morales E, Murillo Meza E. Síndrome de trombocitopenia provocada por heparina. Conceptos actuales de su fisiopatogenia y tratamiento. An Med Mex. 2007; 52 (4): 192-197.
27. Arauz-Góngora A, Ruano-Calderón L, Cantú-Brito C. Uso de anticoagulantes en la fase aguda del infarto cerebral. Arch Neurocién Mex. 1999; 4(4): 190-196.
28. Enrique Pérez G. Antiplaquetarios en ACV. Acta Neurol Colomb. 2010; 26 (2): 35-44.
29. Martínez Murillo C, Quintana González S. Farmacología de los antitrombóticos. Gac Med Mex. 2007; 143: 25-28.
30. Duran Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herreor F, et al. Anticoagulación oral. An Med Interna 2003; 20: 377-384.
31. Kracer Scout B, Alduncin Laguna N. Aspirina. Pros y contras. Med Int Mex 2005; 21: 355-367.
32. Letelier LM, Manríquez JJ, Rada G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? Boletín de la Escuela de Medicina 2005; 30: 37-39.
33. Laupacis A, Straus MD. Systematic reviews: time to address clinical and policy relevance as well as methodological rigor. Ann Intern Med 2007; 147: 273-274.

34. Mc Kenzie SB. Hematología clínica. México: El Manual Moderno; 2000.p.645.
35. Turan TN, Maldan L, Cotsonis G, et al. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 2009; 40: 505-509.
36. Pernod G, Labarere J, Yver J, et al. EDUC'AVK: Reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1441-1446.
37. Pérez Valdés A, Cutiño MY, Pérez Nellar J, et al. Empleo de fármacos antitrombóticos. *Rev Cubana Med* 2007; 46(4):1-7.
38. Reyes Muñoz E, Martínez Huerta N, Ibarguengoitia Ochoa F, Vargas Trujillo S. Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76: 249-255.
39. Romero RL, Vargas P, Letelier V. Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 375-379.
40. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, et al. Self management of oral anticoagulation: randomized trial. *BMJ* 2005; 331: 1057.
41. Óppenkowski TP, Murray ET, et al. External quality assessment for warfarina dosing using computerized decision support software. *J Clin Pathol* 2003; 56: 605-607.
42. Hillman M, Wilke R, Yale S, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarina dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res.* 2005; 3: 137-145.
43. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, et al. A Randomized controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 845-849.
44. Salazar Sotolongo Y, Pantaleón Bernal O, Rodríguez Villa longa L. Control de la terapéutica anticoagulante oral en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2003; 4: 1-6.
45. Quijada JL, De Lamo J, Hurtado P. Factores que aumentan la incidencia de complicaciones en los pacientes con fractura de cadera. *Acta Ortop* 2010; 9:15-18.
46. Tiago Luiz L, et al. Warfarina y femprocumona: experiencia de una unidad de anticoagulación. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94:39-43.
47. Meyer DM, Albright KC, Allison TA, Grotta JC. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovas Dis.* 2008; 17: 26-33.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTICOAGULANTES

48. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release Dipyridamole versus Clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1238-1251.
49. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
50. Sprigg N, Gray LJ, England T, Willmot MR, Zhao L, Sare GM. A randomized controlled trial of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel and dipyridamole) in the secondary prevention of stroke: safety, tolerability and feasibility. *PLoS One.* 2008; 3(8): e2852.
51. Shindewolf M, Schwaner S, Wolter M, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009; 81: 477-481.
52. Barras MA, Duffull SB, Atheron J, Green B. Modelling the occurrence and severity of enoxaparin-induced bleeding and bruising events. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 700-711.
53. Valdivia-Gómez G, Soto-Guerrero MT, Flores-Cortes A, et al. Seguridad y eficacia de enoxaparina en la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía de abdomen. Estudio preliminar. *Cir Ciruj* 2002; 70: 8-13.
54. Cruz Vázquez FJ, et al. Profilaxis de la trombosis venosa profunda con enoxaparina en pacientes con fracturas mayores de las extremidades inferiores. *Rev Mex Ortop Traum.* 1998; 12: 391-398.
55. Figueroa Gama R, Mérida Herrera E. Artroplastia total de cadera y enfermedad tromboembólica venosa. *Acta Ortop Mex* 2004; 18: 129-133.
56. Wester K, Johnson A, Spigset O, et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 65: 573-579.
57. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, Walraven CV. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007; 176:1589-1594.
58. Pardo Cabello A. Reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. Granada: Editorial de la Universidad de Granada; 2008. p.25-81.
59. Wald NJ, Law MR. A Strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-1423.