

BOLETÍN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Año 41 - N° 266

Julio - Agosto 2023

Terapias antitrombóticas orales combinadas

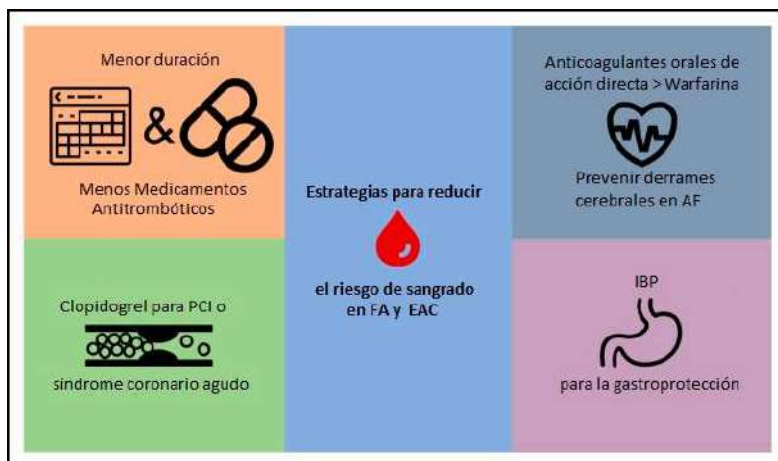
1

Los agentes **antitrombóticos**, que incluyen a los medicamentos **antiplaquetarios y anticoagulantes**, son algunos de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia para prevenir complicaciones tromboticas en una amplia variedad de afecciones cardiovasculares. Sin embargo, cuando se combinan, estos medicamentos aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas significativas. Estudios recientes han comparado diferentes **combinaciones de medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes** para una variedad de condiciones cardiovasculares, los resultados ayudan al equipo de salud a equilibrar los posibles **beneficios y riesgos al seleccionar los regímenes antitrombóticos apropiados**.

Medicamentos anticoagulantes:

Los anticoagulantes son medicamentos que ayudan a prevenir la formación de coágulos sanguíneos. Se administran para reducir las posibilidades de desarrollar afecciones graves, como derrames cerebrales o ataques cardíacos en pacientes propensos a estas afecciones.

Si bien la función de los coágulos es detener el sangrado, si los mismos se forman en el lugar equivocado **pueden bloquear los vasos sanguíneos y detener el flujo de sangre a órganos como el cerebro, el corazón o los pulmones**. Si un coágulo bloquea el flujo de sangre a través de un vaso sanguíneo, la parte afectada del cuerpo quedará sin oxígeno y dejará de funcionar correctamente. Dependiendo de dónde se forme el coágulo, esto puede provocar problemas graves como accidentes cerebrovasculares o ataques isquémicos transitorios, ataques al corazón, trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar.

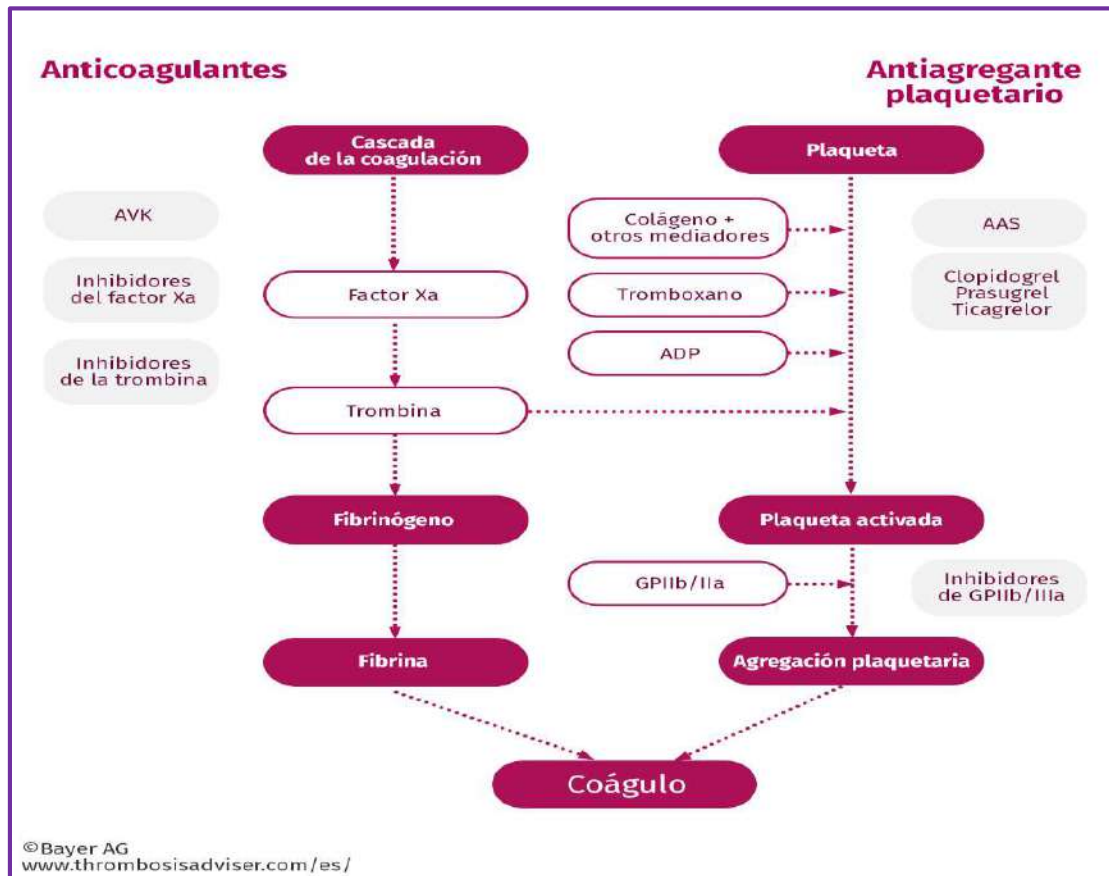


Los anticoagulantes actúan interrumpiendo el proceso implicado en la formación de coágulos sanguíneos. Entre ellos los más usados son a) los **antagonistas de la vitamina K (AVK)** como la **warfarina y el acenocumarol**; y b) los **anticoagulantes orales de acción directa**, que actúan inhibiendo el Factor X activado (**apixabán, rivaroxabán**), inhibiendo a la trombina (**dabigatrán**), el Factor X activado (**apixabán, rivaroxabán**) o inhibiendo a la trombina (**dabigatrán**).

El principal **efecto secundario** es la tendencia a sangrar con demasiada facilidad, lo que puede causar problemas como: hematuria, melena, moretones severos, hemorragias nasales prolongadas, sangrado de las encías, vomitar sangre o toser sangre, y períodos menstruales abundantes.

El principal **efecto secundario** es la tendencia a sangrar con demasiada facilidad, lo que puede causar problemas como: hematuria, melena, moretones severos, hemorragias nasales prolongadas, sangrado de las encías, vomitar sangre o toser sangre, y períodos menstruales abundantes.

Aunque se usan para propósitos similares, los anticoagulantes son diferentes a los medicamentos antiplaquetarios.



Fuente: Bayer AG. Thrombosisadviser. Prevención secundaria del SCA. Disponible en <https://www.thrombosisadviser.com/es/professionals/base-de-conocimientos/trombosis-arterial/sindrome-coronario-agudo/prevencion-secundaria>

Medicamentos antiagregantes o antiplaquetarios:

Los medicamentos antiplaquetarios se encargan de la inhibición de la agregación plaquetaria o de su adhesión a las paredes vasculares, evitando así la formación de trombos. Las terapias antiplaquetarias se enfocan principalmente en: a) Inhibir la síntesis de tromboxano A2 que inhibe la activación plaquetaria, como la (aspirina y triflusal); b) antagonizar la función de los receptores plaquetarios P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor); c) inhibir la actividad de la integrina plaquetaria αIIbβ3, que inhibe la agregación plaquetaria (abciximab); d) inhibir la fosfodiesterasa, que aumenta los niveles de cAMP / cGMP de plaquetas (dipiridamol y cilostazol); e) ser análogos de la prostaciclina (trepostinil); e) ser inhibidores directos de la trombina (bivalirudin, dabigatran).

En general se indican en casos de síndrome coronario agudo, post intervención coronaria percutánea con stent, accidente cerebrovascular isquémico agudo, angina estable, cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria posterior, trombocitosis esencial, pericarditis aguda, fibrilación auricular con alto riesgo de accidente cerebrovascular, prevención primaria del tromboembolismo venoso.

Los efectos adversos más comunes que se asocian al uso de antiagregantes son: sangrado gastrointestinal superior debido a gastritis crónica, equimosis, hematuria, epistaxis, hemorragia trombocitopenia.

Indicaciones de terapias antitrombóticas orales combinadas

Agentes anticoagulantes + antiplaquetarios

Muchos pacientes tienen comorbilidades con indicaciones para diferentes medicamentos antitrombóticos. En algunas poblaciones, hasta la mitad de los pacientes con fibrilación auricular (FA) que necesitan anticoagulación tienen enfermedad arterial coronaria (EAC) comórbida, casi el 10 % de los cuales se Bol N° 266. Centro de Información de Medicamentos – FCByF - UNR

someterá a una intervenciones coronarias por via percutanea (PCI) y necesitará terapia antiplaquetaria. **Sin embargo, con cada agente antitrombótico adicional que toma un paciente, hay un aumento del riesgo de sangrado mayor y potencialmente mortal.**

El ensayo más grande que compara diferentes dosis de anticoagulantes orales y las combinaciones de medicamentos antitrombóticos es el ensayo AUGUSTUS. **Sus resultados sugieren una marcada reducción en el sangrado mayor asociado con: el uso de apixabán en comparación con warfarina; y con la omisión de la terapia con aspirina.** En conjunto, cuando se comparó la combinación de **tratamiento triple de warfarina, clopidogrel y aspirina** con la combinación de **tratamiento doble de apixabán-clopidogrel**, solo 9 pacientes necesitaron ser tratados con el régimen de apixabán-clopidogrel para evitar 1 evento hemorrágico mayor, o no mayor pero clínicamente relevante.

También se concluyó que la **reducción del riesgo de muerte cardiovascular**, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis del stent asociada con el uso de **aspirina** se concentra en los **primeros 30 días**. Después de esos 30 días iniciales, persiste el mayor riesgo de sangrado asociado con el uso de este medicamento, mientras que el riesgo isquémico es igual con y sin terapia con aspirina.

Terapia Antiplaquetaria Doble

La **terapia antiplaquetaria doble es la terapia indicada a largo plazo para prevenir la trombosis** asociadas con la EAC y el SCA, y la prevención de la trombosis después de una intervención coronaria percutánea como un stent o después de un infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST **durante seis meses**. Generalmente consiste en dosis bajas de aspirina en combinación con un inhibidor de P2Y12, para producir un efecto antitrombótico. El uso de la terapia dual en el tratamiento del SCA ha dado lugar a mejores resultados para los pacientes, especialmente con el desarrollo de inhibidores de P2Y12 más potentes. Además, la terapia antiplaquetaria doble se ha asociado con un riesgo reducido de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular.

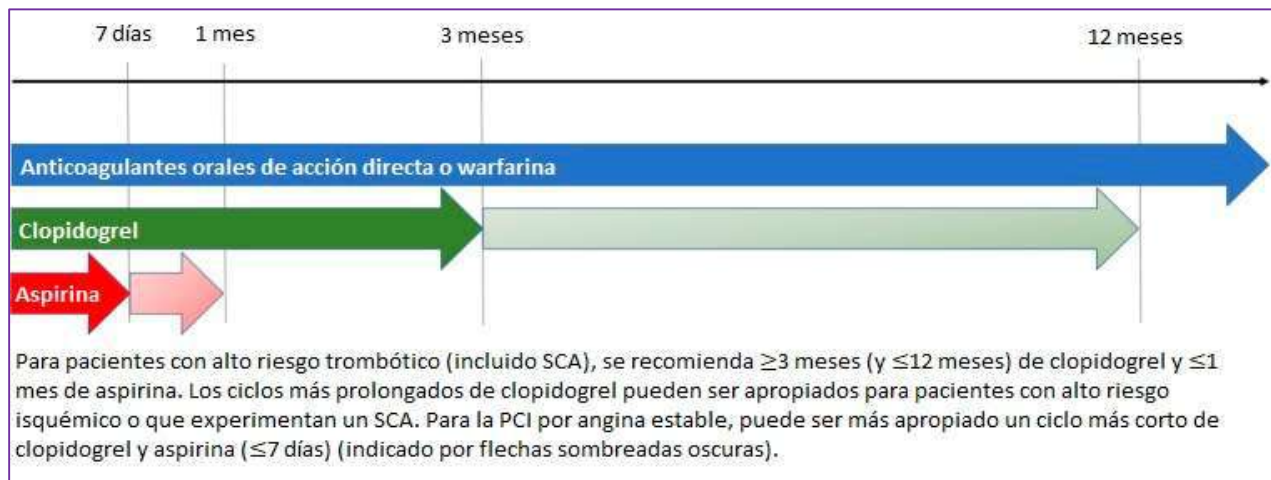
En su forma activa, **clopidogrel** se une irreversiblemente al receptor plaquetario de ADP P2Y12, inhibiendo así la agregación plaquetaria. Los estudios han demostrado que el clopidogrel puede tener una respuesta subóptima que puede limitar su uso como agente antiplaquetario en la colocación de stent coronario y en el SCA. El **prasugrel** es más potente que el clopidogrel y no requiere tantos pasos de activación hepática, lo que lo convierte en el agente preferido para prevenir la trombosis. Sin embargo, una mayor potencia del efecto antiplaquetario también aumenta el riesgo de hemorragia. El ensayo GRAPE demostró que los pacientes tratados con prasugrel con SCA tenían más frecuencia de sangrado que los pacientes tratados con clopidogrel.

Independientemente de la necesidad de una terapia anticoagulante continua, estudios recientes sugieren que ciclos más cortos de terapia antiplaquetaria doble (a veces menor o igual a 3 meses) pueden ser apropiados para muchos pacientes que se someten a PCI. Por lo tanto, muchos especialistas cardiovasculares, incluidos los cardiólogos intervencionistas, recomiendan ciclos más cortos de terapia antiplaquetaria doble para pacientes después de PCI o un síndrome coronario agudo (SCA) si están tomando medicamentos anticoagulantes concurrentes.

Triple Terapia

La **terapia triple (anticoagulante más doble terapia antiplaquetaria)** puede ser indicada en ciertos pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Las guías de práctica clínica recientes y los documentos de consenso de expertos recomiendan **ciclos más cortos** este tipo de terapias. Esta recomendación está respaldada por 2 metaanálisis recientes que **muestran tasas más bajas de sangrado cuando la terapia es dual (un anticoagulante más un inhibidor de P2Y12)**. Esto es particularmente cierto para la combinación de un anticoagulante oral de acción directa más un inhibidor de P2Y12 y es similar tanto en arteriopatía coronaria estable como en SCA. Afortunadamente, los

metaanálisis tampoco han demostrado un aumento significativo del riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent, eventos cardíacos adversos importantes o accidente cerebrovascular.



Fuente: Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020

Agentes antitrombóticos y protección gastrointestinal

Los **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** [omeprazol, pantoprazol,...] comúnmente se indican durante la doble terapia antiagregante para la protección gástrica. Sin embargo, de acuerdo a las pautas de práctica clínica actuales, **sus múltiples efectos adversos asociados y la posibilidad de que pueden disminuir los beneficios del clopidogrel** (los IBP inhiben el citocromo P450, que es necesario para la activación del clopidogrel) hacen necesario al momento de recetar los IBP evaluar los riesgos de una inhibición plaquetaria menos efectiva versus los beneficios de la gastroprotección. Los **antagonistas de los receptores H2 (a excepción de la cimetidina, que es un inhibidor del citocromo 450)** se consideran relativamente más seguros y es menos probable que planteen problemas importantes de interacción entre fármacos con clopidogrel pero demostraron un **eficacia menor para reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales**.

Bibliografía:

- Amsterdam EA y col. AHA/ACC. Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2014;130:e344–e426.
- Almufleha A, Ramirez D, Soa D y col. H2 Receptor Antagonists versus proton pump inhibitors in patients on dual antiplatelet therapy for coronary artery disease: a systematic review. Cardiology. 2018;140(2):115-123
- Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):642-648.
- Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs?. Hamostaseologie. 2022;42(1):73-79.
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Ministerio de Salud Argentina. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°09. Anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular. 2021.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Ministerio de Salud Colombia. Informe técnico para el posicionamiento terapéutico de antiagregantes plaquetarios. 2021.
- Iqbal AM, Lopez RA y Hai O. Antiplatelet Medications. 2022. [Actualizado 7 Nov 2022]. En: StatPearls [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537062/>
- Levine GN y col. ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2016;134:e123–e155. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000404>
- National Health Service – NHS. United Kingdom. Overview: Anticoagulant medicines. [Actualizado 26 Jul 2021]. NHS Website. 2023. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/anticoagulants/>
- Saven H, Zhong L, McFarlane I M. Co-prescription of dual antiplatelet therapy and proton pump inhibitors: Current Guidelines. Cureus. 2022;14(2):e21885.