



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE  
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal  
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

# Segurimed

Enero - marzo de 2021  
Volumen 6 | Número 1

Centro de Investigación de  
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en  
**idimedicinausmp**

## Editorial

El primer número de nuestro boletín Segurimed, del año 2021, suma diecisiete ediciones previas. Este ejemplar describe la alopecia inducida por anticoagulantes orales de acción directa; el trastorno cognitivo asociado a medicamentos anticolinérgicos utilizados en vejiga hiperactiva en adultos mayores y la bradiarritmia inducida por ticagrelor; todos reportados recientemente.



Dr. Frank Lizaraso Soto  
Director del Instituto de Investigación

# Alopecia inducida por anticoagulantes orales de acción directa



Imagen: [www.keywordsbasket.com](http://www.keywordsbasket.com)

Un reciente estudio ha reportado alopecia inducida por anticoagulantes orales de acción directa [DOACs, Direct-Acting Oral AntiCoagulants]<sup>1</sup>. La alopecia, la pérdida anormal o rarefacción del cabello puede estar asociada a una reacción adversa medicamentosa; actualmente, se han reportado cerca de 64 fármacos con este potencial efecto<sup>2</sup>. Los DOACs comprenden al inhibidor directo de la trombina [factor IIa], dabigatrán, y a los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán. Conjuntamente con warfarina; los DOACs son fundamentales en terapia anticoagulante en entornos ambulatorios y, en algunos casos, se han preferido a la warfarina en la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos, porque una de sus ventajas es que no requieren un control rutinario de la coagulación. warfarina y enoxiparina están potencialmente asociadas a alopecia; por lo que también se consideraba que los pacientes con esta reacción adversa tenían en los DOACs una opción aceptable. Por esta causa, el estudio de Bonaldo et al. sobre Alopecia inducida por DOACs ha llamado la atención. Esta investigación fue realizada con Vigibase, un base datos de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud, donde encontraron que en los 1316 casos reportados hasta mayo de 2018, el fármaco más notificado fue rivaroxabán [59%], seguido de apixaban [22%], dabigatrán [18%] y edoxabán [17%]. El 23% de los casos fue en personas mayores de 65 años, el tiempo de presentación fue entre 28 a 63 días. También reportaron para rivaroxaban y apixaban, 7% y 8%, respectivamente; el retiro del medicamento remitió la reacción adversa; sin embargo, en los casos reportados con dabigatrán persistió la alopecia a pesar de la suspensión de fármaco.<sup>1</sup>

Chrétien et al., en agosto de 2020, publicó otro estudio sobre el tema, también utilizaron Vigibase; en el análisis de desproporcionalidad encontraron asociación significativa con alopecia por apixaban [reporting odds ratio o ROR: 1.67 [1.56–1.80]], rivaroxaban [ROR 2.69 [2.55–2.85]], edoxaban [ROR 1.51 [1.19–1.93]] y dabigatrán [ROR 1.15 [1.04–1.28]].<sup>3</sup> Dichos autores postulan que, en realidad, la alopecia es una reacción adversa de clase, es decir, de los medicamentos anticoagulantes sea antagonista de la vitamina K [v. g. warfarina], heparina o DOACs. El mecanismo implicado a esta reacción adversa se desconoce, pero se postula que los anticoagulantes en general podrían causar una disfunción de las propiedades beneficiosas de las plaquetas para el crecimiento del cabello y caída en pacientes susceptibles. Coincidentemente, debe recordarse que el plasma rico en plaquetas se utiliza contra la caída del cabello con una respuesta clínica positiva general <sup>4</sup>.

El conocimiento de la alopecia, inducida por anticoagulantes orales de acción directa, es importante porque ayuda a los médicos, cuyos pacientes requieren de anticoagulación, a no cambiar un anticoagulante [v. g. warfarina] a un DOAC por el solo hecho de presentar este problema, porque el riesgo aparentemente es de todos estos y no solo de los antagonistas de la vitamina K, en relación con este efecto adverso.

#### Referencias bibliográficas:

- [1] Bonaldo G, et al. Direct-acting oral anticoagulants and alopecia: The valuable support of postmarketing data. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug;86(8):1654-1660. doi: 10.1111/bcp.14221. Epub 2020 Feb 18. PMID: 31950530; PMCID: PMC7373707.
- [2] Piraccini BM, et al. Drug-induced hair disorders. *Curr Drug Saf.* [Internet]. 2006 Aug;1(3):301-5. [Citado 19 marzo 2021]. Disponible en: [https://doi: 10.2174/157488606777934477](https://doi.org/10.2174/157488606777934477). PMID: 18690941.
- [3] Chrétien B, et al. Direct acting oral anticoagulants and alopecia: to go further with data mining in pharmacovigilance databases. *Eur J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2020 Aug;76(8):1197-1198. Disponible en: [https://doi: 10.1007/s00228-020-02891-3](https://doi.org/10.1007/s00228-020-02891-3). Epub 2020 May 20. PMID: 32435997.
- [4] Cervantes J, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature. [Internet]. 2018. *SAD* 4(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000477671>

# Trastorno cognitivo asociado a medicamentos anticolinérgicos utilizados en vejiga hiperactiva en adultos mayores.



Imagen: [www.cuidadosdorothea.com](http://www.cuidadosdorothea.com)

Dmochowski et al., en enero de 2021, acaban de publicar un metaanálisis donde hallaron que el uso por más de tres meses de fármacos anticolinérgicos aumenta el riesgo de trastorno cognitivo en, aproximadamente, 46% comparado con los que no lo usan; el estudio ha puesto su atención en dichos medicamentos utilizados en personas mayores con vejiga hiperactiva<sup>1</sup>.

La vejiga hiperactiva [o irritable] es un trastorno caracterizado por presentar urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia, con o sin incontinencia de urgencia, en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología evidente<sup>2</sup>. La nocturia [micción en la noche] es el síntoma más molesto y altera la calidad del sueño, disminuye la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión en las personas mayores. El tratamiento con fármacos anticolinérgicos tiene el objetivo de inhibir la estimulación parasimpática que es la que conduce a contracciones del músculo detrusor de la vejiga; adicionalmente, estos fármacos actúan sobre los receptores sensoriales uroteliales que inhiben la actividad de los nervios aferentes. Los medicamentos anticolinérgicos [antimuscarínicos] más utilizados son darifenacina, fesoterodín, oxibutinina, solifenacina, tolterodina y trospium.

El mecanismo por el cual estos fármacos podrían estar asociados a trastorno en la cognición, especialmente en personas mayores susceptibles, es que estos unen a los receptores muscarínicos y bloquean la neurotransmisión de acetilcolina que participa en muchas funciones corporales importantes, incluidas las del sistema nervioso central [SNC].

Risacher et al. han evidenciado que el uso de medicamentos con efectos anticolinérgico medios o altos se asoció con una cognición más pobre, especialmente en la memoria inmediata y función ejecutiva, así como reducción del metabolismo de la glucosa, cerebro completo y lóbulo temporal atrofia y deterioro clínico. Es interesante el hallazgo de un efecto aditivo con más de un medicamento anticolinérgico tomado por el mismo paciente; se asoció con una función ejecutiva más deficiente y una mayor atrofia cerebral<sup>3</sup>.

Una alternativa para los pacientes que presentan vejiga hiperactiva y a la vez trastorno cognitivo leve, que podría exacerbarse con medicamentos anticolinérgicos, sería la terapia no farmacológica que consiste en cambios en el estilo de vida como dejar de fumar, reducción de peso, en la dieta, en la ingesta de líquidos [cafeína, alimentos ácidos y alcohol], regulación intestinal y ejercicios destinados a fortalecer el suelo pélvico, se enseña a los pacientes a tensar estos músculos cuando experimenten una contracción involuntaria, se sienten en decúbito prono y se levantan de una posición sentada<sup>4</sup>.

#### Referencias bibliográficas:

- [1] Dmochowski RR, et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. [Internet]. 2021 Jan;40(1):28-37. [Citado 15 marzo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/nau.24536>. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33098213; PMCID: PMC7821204.
- [2] Haylen BT et al.: An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4-20
- [3] Risacher et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol*. [Internet]. 2016;73(6):721-732. [Citado 15 marzo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580>
- [4] Leron et al. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. [Internet]. 2018;11(3):117-125. [Citado 19 marzo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000447205>

## Bradiarritmia inducida por ticagrelor.

En el tratamiento de enfermedades aterotrombóticas, recientemente, se han venido introduciendo nuevos fármacos antiplaquetarios, incluido el ticagrelor, debido a su

superioridad sobre una combinación estándar de clopidogrel con ácido acetilsalicílico en pacientes con síndromes coronarios agudos. Un antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>, el ticagrelor, es único entre los antiplaquetarios, porque inhibe el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario de manera reversible y demuestra una amplia gama de efectos pleiotrópicos ventajosos asociados con el aumento de la concentración de adenosina.



Imagen: <https://www.clikisalud.net>

Más allá de los efectos ventajosos, el aumento de la concentración de adenosina es responsable de algunos de los efectos adversos del ticagrelor, como disnea y bradicardia <sup>1</sup>. Una de las primeras publicaciones relacionadas a su eficacia fue un estudio doble ciego de grupos paralelos para evaluar la farmacodinamia, la farmacocinética y la seguridad del fármaco [inicialmente conocido como AZD6140] oral; este ensayo concluyó que AZD6140 100 y 200 mg dos veces al día era bien tolerado y superior a AZD6140 50 mg dos veces al día y clopidogrel 75 mg, una vez al día, con respecto a la eficacia antiplaquetaria <sup>2</sup>.

Ticagrelor se relacionó con bradicardia en el ensayo DISPERSE-II; este riesgo [que no fue evaluado ni medido de manera sistemática<sup>3</sup>] se ha integrado en el Plan europeo de gestión de riesgos y se advierte su uso en pacientes de riesgo. El objetivo del ensayo fue comparar la seguridad y la eficacia inicial de ticagrelor con clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos. Los autores concluyeron que esta experiencia inicial no mostró diferencias en la hemorragia mayor, pero sí un aumento en la hemorragia menor con la dosis más alta, con efectos alentadores en el resultado secundario de infarto de miocardio <sup>4</sup>.

Un metaanálisis evaluó el papel de ticagrelor en comparación con clopidogrel en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo. Los hallazgos de este estudio sugirieron perfiles similares de eficacia y seguridad para ticagrelor y clopidogrel. Los autores indicaban que el primero debe considerarse como una opción valiosa para reducir el riesgo de hemorragia, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, mientras que potencialmente aumenta la incidencia de disnea. Dado el proceso metabólico, este puede ser un fármaco antiplaquetario válido e incluso más potente que el clopidogrel, como estrategia alternativa en el tratamiento de pacientes con intolerancia o resistencia al segundo fármaco <sup>5</sup>.

Recientemente se publicó un metaanálisis que tuvo como objetivo estimar el riesgo de bradiarritmia asociado a ticagrelor. El trabajo seleccionó ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios observacionales en pacientes tratados con ticagrelor o comparadores. El riesgo de sesgo en cada ECA se evaluó mediante la herramienta Cochrane; los relativos, con intervalos de confianza del 95%, se calcularon para cada ECA y se agruparon mediante modelos de efectos fijos o de efectos aleatorios, cuando fue apropiado. Se realizaron análisis de subgrupos y de sensibilidad. Entre 82 estudios elegibles, se seleccionaron quince ECA y el riesgo relativo combinado de bradiarritmia fue de 1,15 [95 %CI 1.05–1.26], y 1,29 [1.02–1.65] para la bradiarritmia grave; pareció depender de la dosis.

Como conclusión, los autores confirmaron el riesgo de bradiarritmia o bradiarritmia relacionada con ticagrelor, y su uso en pacientes sin bradicardia previa fue eficaz para prevenirla. Por lo tanto, es recomendable que se evite en pacientes con factores de riesgo de bradicardias severas <sup>[3]</sup>. La bradiarritmia, de forma general e independientemente de la causa, es un evento adverso grave que puede conducir a la hospitalización, requerir tratamiento o la inserción de un marcapasos y aumentar el riesgo de mortalidad. El inserto del producto ha advertido las siguientes precauciones, antes de administrarlo: evite su uso en pacientes que tienen riesgo previo de bradicardia como en aquellos que estén tomando betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo, digoxina, personas mayores con polimedicación; asimismo, no lo recomiendan en quienes serán sometidos a implante de válvula aórtica transcatóter [TAVI], ya que es un factor de riesgo de trastornos del ritmo cardíaco.

#### Referencias bibliográficas:

- [1] Kubisa MJ et al. Ticagrelor - toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther Clin Risk Manag.* 17 de enero de 2018;14:129-40.
- [2] Husted S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* Mayo de 2006;27(9):1038-47.
- [3] Pujade I, et al. Risk of bradyarrhythmia related to ticagrelor: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* Octubre de 2020;160:105089.
- [4] Cannon CP, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 6 de noviembre de 2007;50(19):1844-51.
- [5] Wang D, et al. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 29 de noviembre de 2018;18(1):217.