Rischio di tromboembolismo dopo interruzione a breve termine del warfarin

Data 13 settembre 2008
Categoria cardiovascolare

Il rischio di eventi trombotici, associati ad interruzione del trattamento con warfarin per =5 giorni in pazienti con rischio da basso a intermedio, non è elevato.

medici sono, spesso, posti di fronte ad una scelta difficile quando i pazienti in trattamento con un anticoagulante orale, come il warfarin, necessitano di un intervento chirurgico minore, poiché il rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto al rischio di eventi tromboembolici associati all'interruzione del trattamento.
Le tre possibilità di scelta includono il mantenimento del trattamento con warfarin, la sospensione dello stesso per un periodo variabile e la sostituzione della terapia con altri anticoagulanti a breve durata d'azione come l'eparina a basso peso molecolare, al fine di consentire un controllo immediato dei valori della coagulazione.
A causa della rilevazione di notevoli discrepanze tra le varie raccomandazioni suggerite dalle linee guida pubblicate, tra l'altro, non supportate da alcuna evidenza scientifica a causa della scarsa disponibilità di studi, è stato condotto uno studio prospettico osservazionale di coorte, su pazienti statunitensi, con l'obiettivo di valutare l'incidenza del rischio di eventi tromboembolici e di sanguinamento associati all'interruzione a breve termine del trattamento con warfarin per interventi chirurgici minori; è stato valutato, inoltre, il numero di giorni di sospensione della terapia con warfarin e la frequenza d'uso del trattamento anticoagulante sostitutivo a base di eparina a basso peso molecolare.
La coorte è stata assemblata utilizzando i dati estrapolati da un software già adoperato nello studio ACTION (Anticoagulant Consortium to Improve Outcome Nationally, Hylek EM. J Thromb Thrombolysis. 2003; 16: 83-6.) per monitorare i pazienti in terapia con warfarin e registrare i dati di inserimento e i risultati (CoumaCare, fornito gratuitamente da Bristol Myers Squibb negli Stati Uniti). Le sedi di registrazione coinvolte sono state 174, ma di queste solo 101 avevano i requisiti tecnologici richiesti per il corretto svolgimento dello studio. Il personale addetto all'inserimento dei dati (medici di medicina generale) è stato adeguatamente formato in accordo al protocollo di studio.
Sono state registrate le seguenti caratteristiche: il reclutamento dei pazienti, le procedure per il consenso informato, la data di inserimento di ciascun paziente e gli eventi indesiderati riportati. I dati sono stati, poi, trasmessi da ciascun software a un computer centrale di controllo e di analisi.
L'arruolamento dei pazienti è stato condotto per circa 2 anni, dal 4 Aprile 2000 al 6 Marzo 2002. Sono stati considerati eleggibili i pazienti di età uguale e superiore ai 18 anni e che avevano firmato il consenso informato. Sulla base di una revisione diretta dei registri, sono stati inclusi nello studio tutti gli episodi di interruzione del trattamento con warfarin per un intervento chirurgico ambulatoriale, di cui sono state successivamente indicate le precise modalità di svolgimento.
I ricercatori hanno stabilito come outcome primari l'evento tromboembolico o l'evento emorragico verificatisi entro 30 giorni dalla data d'interruzione del trattamento con warfarin; l'emorragia è stata definita di grado maggiore, nel caso in cui il sanguinamento avesse costretto il paziente a ricovero ospedaliero e trasfusione, e di grado clinicamente rilevante ma non grave, nel caso in cui il paziente avesse ricevuto solo cure mediche ambulatoriali.
Su un totale di 1584 episodi potenzialmente rilevanti di interruzione del trattamento, sono stati selezionati 1293 casi; il motivo principale di esclusione è stata la procedura dell'intervento (si trattava di interventi su pazienti ricoverati). Tra questi, sono stati arruolati 1024 pazienti, con età media pari a 71,9 anni; il 42,8% (438 pazienti) era di sesso femminile.
La fibrillazione atriale è risultata la causa più frequente di indicazione d'uso terapeutico del warfarin (550 pazienti), seguita da tromboembolia venosa (144 pazienti) e presenza di valvole cardiache sostituite (132 pazienti); il 7,1% dei pazienti arruolati sarebbe stato considerato ad alto rischio di tromboembolia (protesi alla valvola mitrale, recenti episodi di tromboembolia venosa, neoplasie maligne). I più frequenti interventi chirurgici minori analizzati sono stati colonscopia (n=324), interventi odontoiatriaci (n=323) e oftalmici (n=116); 530 interventi sono stati classificati come "altri" e includevano iniezioni epidurali, biopsie e interventi cutanei.
Soltanto nell'8,3% dei casi di interruzione del trattamento, i pazienti hanno ricevuto, nel periodo peri-operatorio, terapia a base di eparina, prevalentemente eparina a basso peso molecolare (108/1293). La durata di interruzione del trattamento è stata variabile, ma nella maggior parte dei casi è stata calcolata pari a 5 giorni o meno.
Durante i 30 giorni del periodo di follow-up, sono stati registrati 7 casi, su 1024 pazienti (0,7%; 95% CI, 0,3%-1,4%), di eventi tromboembolici post-operatori (4 arteriosi, 3 venosi); nessuno di questi 7 pazienti aveva ricevuto terapia eparinica peri-operatoria e 2 sarebbero stati considerati ad alto rischio tromboembolico.
Il rischio di tromboembolia è risultato più elevato quando il trattamento a base di warfarin veniva sospeso per un periodo maggiore di 7 giorni (0,4% per 5 giorni o meno, il 2,2% per 7 giorni o più).
6 pazienti (0.6%; 95% CI, 0.2%-1.3%) hanno manifestato fenomeni di sanguinamento post-operatori di gravità maggiore, mentre 17 pazienti hanno presentato episodi di sanguinamento di significato clinico non grave. Di questi 23 pazienti, 14 (4 dei 6 e 10 dei 17) avevano ricevuto una terapia sostitutiva a base di eparina.

Gli autori di questo studio hanno concluso che il rischio di eventi trombotici, associati ad interruzione del trattamento con warfarin per =5 giorni in pazienti con rischio da basso a intermedio, non è comune. Inoltre, "i risultati dello studio - affermano Garcia e collaboratori - avvalorano la proposta dell'American College of Chest Physician che la terapia peri-operatoria anticoagulante non risulta necessaria per la maggior parte dei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, in caso di interruzione per interventi chirurgici minori. Infatti, può essere associata ad un significativo aumento del rischio emorragico e, pertanto, dovrebbe essere oggetto di un trial clinico randomizzato che ne valuti in modo accurato il rapporto rischio/beneficio".

Fonte: Arch Intern Med 2008; 168(1): 63-69

Commento

Lo studio presenta dei limiti intrinseci alla tipologia degli studi osservazionali. In primo luogo, una restrizione è rappresentata dalla possibilità di bias di selezione, per cui solamente i pazienti ad alto rischio tromboembolico hanno potuto ricevere eparina. Comunque, dal momento che meno del 10% dell'intera coorte di pazienti è stata sottoposta allo switch con terapia eparinica, gli autori ritengono che eventuali bias di selezione non hanno influenzato in modo significativo i risultati ottenuti. Peraltro, lo studio dovrebbe aver rilevato tutti gli eventi indesiderati importanti, perchè come fonte è stato utilizzato un database realizzato scaricando direttamente i dati registrati per lo più da personale medico che non avrà trascurato le informazioni utili sulle interruzioni della terapia con warfarin, sulle emorragie maggiori, sugli eventi trombotici e sull'uso di eparina.
Nonostante le dimensioni relativamente grandi di questo studio, il numero di eventi tromboembolici è stato basso, per cui è difficile trarre conclusioni definitive circa l'interruzione della terapia specifica per ogni paziente. Tuttavia, tale studio può fornire dati preziosi per i medici per valutare rischi e benefici delle differenti strategie di trattamento peri-operatorio per i pazienti in terapia con warfarin.

Dottoressa Carmen Ferrajolo

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]