

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, n.º 4
Aptdo. 2070, 18080 Granada, España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Interacciones del acenocumarol con importancia clínica

Las interacciones del acenocumarol con otros fármacos son una de las principales causas de desestabilización del tratamiento anticoagulante.

1 Utilización de medicamentos

Interacciones del acenocumarol con importancia clínica

RESUMEN

El acenocumarol (AC) es el agente anticoagulante oral más utilizado en nuestro país. Su estructura química es de tipo cumarínico y, como el resto de cumarinas, presenta una posibilidad muy elevada de interactuar con otros fármacos, siendo esta la principal causa de desestabilización del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, la información disponible sobre las interacciones de los anticoagulantes orales se refiere en su mayoría a la warfarina, posiblemente por estar más difundido su uso en el área anglosajona. Este artículo recoge las interacciones específicas entre AC y otros medicamentos comercializados en España, de acuerdo con la información disponible en la literatura científica.



El acenocumarol (AC), comercializado con el nombre de Sintrom®, disponible desde hace más de 20 años, es el agente anticoagulante oral (AO) más utilizado en España. Se trata de un derivado cumarínico de estructura química muy similar a la de warfarina. Como el resto de los derivados cumarínicos, presenta características especiales, tales como: un estrecho margen terapéutico y la existencia de una gran variabilidad individual en la respuesta de cada paciente a una dosis determinada. Además, presenta una posibilidad muy elevada de interactuar con un gran número de fármacos (1-4).

Estas características especiales de los AO, unidas a la gravedad de las posibles consecuencias de una dosificación inadecuada (hemorragias por exceso o tromboembolismo por defecto), hacen necesaria la realización de controles analíticos para establecer las dosis en cada paciente, y realizar un control periódico de la misma, ya que los efectos del AO pueden verse alterados por una serie de factores como la dieta, estados de enfermedad malabsortiva, diarrea, fiebre, estrés, mal cumplimiento terapéutico, y utilización de otros fármacos (1,4-6).

La prueba analítica que se utiliza en el seguimiento del tratamiento anticoagulante es el denominado *Tiempo de Protrombina* (TP), cuyos resultados pueden variar al utilizarse como reactivos trombotoplastinas de distinta procedencia y actividad. Por este motivo, en la actualidad, y según recomendación de la OMS, el resultado se expresa como Cociente Normalizado Internacional, o INR (*International Normalized Ratio*) según la nomenclatura anglosajona, que es el cociente entre el TP del paciente y el TP control o estándar, elevado a un parámetro conocido como Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) (5).

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente en segundos} / \text{TP standar normal en segundos})^{\text{ISI}}$$

En la mayoría de las situaciones clínicas el valor recomendado del INR oscila entre 2 y 3, siendo algo mayor, en pacientes portadores de prótesis valvulares y en los que han sufrido trombosis (5).

Un gran número de medicamentos pueden dar lugar a interacciones con los AO, éstas pueden clasificarse según su mecanismo en:

Interacciones farmacodinámicas. Pueden manifestarse como sinergismo o antagonismo de la acción del anticoagulante, sin que se produzcan modificación de las concentraciones plasmáticas ni de los parámetros farmacocinéticos. Dentro de este tipo se incluye el efecto **antagónico** que se produce por interacción entre los AO y los alimentos ricos en vitamina K, ya que la acción farmacológica del AO proviene de su capacidad para inhibir de forma reversible la acción de la vitamina K necesaria para formar los factores de coagulación II, VII, IX y X (1,4). Este efecto no es inmediato, sino que puede demorarse de uno a tres días (1).

Se conocen algunos medicamentos capaces de alterar los niveles plasmáticos de vitamina K, entre los cuales figuran algunos antibióticos que pueden alterar la flora intestinal que sintetiza la vitamina K; esteroides anabolizantes; y, medicamentos que afectan la función tiroidea (1,7).

También es de tipo farmacodinámico la acción sinérgica que se produce por interacción entre los AO y otros medicamentos que también disminuyen la coagulación, como la heparina y los salicilatos (4).

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

Boletín Terapéutico
ANDALUZ

Algunos autores consideran que las interacciones de naturaleza farmacodinámica observadas con cualquier derivado cumarínico pueden hacerse extensivas al resto de las cumarinas, no ocurriendo lo mismo con las interacciones de tipo farmacocinético (8).

Interacciones farmacocinéticas. Son consecuencia de la alteración de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción, y pueden dar lugar a la modificación de los parámetros farmacocinéticos y de las concentraciones plasmáticas de los AO (1,6,7).

Entre ellas cabe destacar las causadas por desplazamiento de la unión del AC a las proteínas plasmáticas (como ocurre con fluoroquinolonas, diflunisal, clofibrato, etc.), y las que son consecuencia de la inhibición o inducción del sistema enzimático responsable de su metabolismo. En el caso del AC, las enzimas principalmente implicadas en su metabolismo son la CYP2C9 –también responsable de la metabolización de la warfarina– y, en menor medida las CYP1A2 y CYP2C19. Pudiendo esperarse interacción del AC con aquellos medicamentos que también sean sustrato de estas enzimas (por ejemplo, miconazol, amiodarona, cimetidina, etc.) (1,7,9,10).

Las interacciones suponen una de las principales causas de desestabilización del tratamiento anticoagulante; sin embargo son pocos los fármacos sobre

los que está adecuadamente documentada la interacción con los AO, o su ausencia. Por el contrario, en la bibliografía frecuentemente se encuentran comunicaciones de casos aislados donde se describe la existencia de posible interacción con fármacos que se creía no interaccionaban (3-5). Algunas de estas comunicaciones han sido cuestionadas por algunos autores al señalar la existencia de otras causas alternativas que podrían alterar el efecto anticoagulante en cada paciente en concreto (3,11).

Por otro lado, la mayor parte de la información disponible sobre interacciones de los AO se refiere a warfarina, posiblemente por estar más difundido su uso en el área anglosajona. De forma general, dicha información suele hacerse extensiva tanto al AC como a otros derivados cumarínicos (1,2) probablemente con acierto, pero sin rigor (3,4).

En principio, y como precaución, debe asumirse que, salvo que se haya demostrado lo contrario, todos los medicamentos pueden interaccionar en mayor o menor grado con los AO. Dado que el resultado de la interacción puede aumentar el riesgo de hemorragia al potenciarse el efecto anticoagulante, o de tromboembolismo por disminución del mismo, en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante deberían administrarse sólo los medicamentos estrictamente necesarios, seleccionando aquellos de los que se cuen-

ta con mayor experiencia clínica. Cuando sea necesario utilizar un tratamiento adicional, su administración debería iniciarse unos días antes del siguiente control de coagulación, para poder valorar así su influencia sobre el INR (3,4).

Este artículo recoge la información localizada en la literatura científica sobre interacciones específicas de AC con otros medicamentos comercializados en España. La tabla que figura a continuación incluye sólo aquellos medicamentos para los cuales se dispone de evidencias o comunicaciones específicas en las que se ha descrito la **existencia o ausencia** de interacción con AC. Cabe considerar que para aquellos medicamentos no incluidos en la tabla, por no haberse localizado información sobre su interacción con AC, deberían seguirse las recomendaciones más generales existentes en cuanto a su interacción con otros anticoagulantes orales: warfarina, derivados, cumarínicos, etc.

La tabla 1 presenta los medicamentos que interaccionan con AC, o que han sido estudiados por su posible interacción con él; describiéndose si el resultado de la interacción supone un aumento o una disminución del efecto anticoagulante del AC, y el mecanismo de la interacción. Asimismo, en cada caso se recogen las observaciones y/o recomendaciones de interés respecto a la interacción con AC.

INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS DEL ACENOCUMAROL

Medicamento	Resultado/Mecanismo	Observaciones/Recomendaciones
ACETILSALICÍLICO / SALICILATOS ^{2,5}	↑	Múltiple Evitar en lo posible; en caso de ser necesario, reducir un 30% la dosis del AC.
ALCOHOL ⁴		Evitar el consumo excesivo especialmente en pacientes con alteración hepática.
AMINOGLUTETIMIDA ⁵	↓	↑M Aumentar la dosis del AC (hasta 2 veces).
AMIODARONA ⁵	↑	↓M Interacción con elevada significación clínica, bien documentada. Reducir la dosis de AC a 1/2 ó 1/3.
AMOXICILINA ^{5,12}	↑	NE Se ha comunicado un caso de aumento del INR. En un estudio se observó un aumento significativo del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico y AC.
ATENOLOL * 5,13	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 9 pacientes tratados con AC o warfarina, más atenolol o metoprolol, no se ha observado interacción.
AZATIOPRINA ¹⁴	↓	↑M Se metaboliza a mercaptopurina, del cual se ha comunicado un caso de interacción con AC. Vigilar el INR; aumentar la dosis de AC.
BENZAPEPRIL ^{5,13}	No se ha observado interacción	No parece afectar los niveles plasmáticos ni el efecto anticoagulante del AC. Reduce ligeramente el efecto de la warfarina.
BENZBROMARONA ⁵	No se ha observado interacción	Las escasas evidencias disponibles no muestran modificación significativa del efecto anticoagulante del AC.
BENZIODARONA ⁵	↑	NE Se ha descrito en 7 pacientes. Reducir un 25% la dosis de AC.
BEZAFIBRATO ⁵	↑	NE Se ha descrito en 22 pacientes. Reducir un 20% la dosis de AC.
BICALUTAMIDA * 13	↑	DPP Interacción de elevada significación clínica y bien documentada; no obstante, no está claro si es específica del AC o se asume por extensión de otros AO. Vigilar y ajustar la dosis de AC.
CEFACLOR ⁵	↑	Múltiple Las comunicaciones de interacción con AO, incluido AC, son muy escasas.
CEFONICIDA ¹⁵	↑	NE Se ha descrito la interacción, como posible, en 10 pacientes. Vigilar.
CETIRIZINA ⁵	↑	DPP Se ha descrito un caso, en un anciano con insuficiencia renal.
CICLOSPORINA ^{4,5}	↑	NE Se han descrito dos casos en los que se observaron aumento de la acción anticoagulante de AC, siendo el efecto contrario al observado con warfarina. También se ha descrito un caso de inducción del metabolismo de ciclosporina. Vigilar y reajustar dosis de AC y de ciclosporina.
CILAZAPRIL ⁵	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 9 pacientes no se observó modificación significativa del efecto anticoagulante del AC.
CIMETIDINA ^{5,13}	↑	↓M Interacción escasamente documentada. Vigilar y ajustar la dosis de AC.
CIPROFLOXACINO * 5	No se ha observado interacción	Según los datos 40 pacientes tratados con AC y otro AO, no se ha observado modificación del efecto anticoagulante.
CISAPRIDA ⁵	↑	NE En un estudio realizado en 22 pacientes tratados con AC, se ha observado un aumento del valor del INR
CLARITROMICINA ⁵	↑	↓M Se han descrito 6 casos. La interacción es de comienzo rápido. Vigilar el INR al iniciar la terapia.
CLORANFENICOL ⁵	↑	NE Interacción escasamente documentada. Evitar si es posible. Si ambos son necesarios: vigilar INR y reducir la dosis de AC.
CLORPROMAZINA ^{5,16}	No se ha observado interacción	No se ha descrito alteración significativa del efecto anticoagulante del AC.
CLORPROPAMIDA ⁵	No se ha observado interacción	No se ha descrito alteración significativa del efecto anticoagulante del AC. Se ha observado un aumento de la vida media de clorpropamida.
CLORTALIDONA ⁵	No se ha observado interacción	No se ha descrito alteración significativa del efecto anticoagulante del AC.
CONTRACEPTIVOS ORALES ⁵	↑	NE Se han descrito 12 casos, en pacientes tratadas con etinilestradiol + levonorgestrel ó estradiol + algestona.

Medicamento	Resultado/Mecanismo	Observaciones/Recomendaciones
DICLOFENACO ^{4,5,13,17}	↑ Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Para algunos autores es uno de los AINEs de elección en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante. Sin embargo, en dos estudios en los que se administró conjuntamente con AC, se observó aumento en el riesgo de hemorragia; aunque sólo en uno de ellos se manifestó un incremento significativo del INR.
DIFLUNISAL ⁵	↑ Múltiple	Algunas evidencias, escasas, muestran un aumento del efecto anticoagulante del AC. Vigilar y ajustar dosis del AC.
DIGOXINA ¹	NE	Se ha observado la disminución de los niveles séricos de digoxina.
DITAZOL ⁵	No se ha observado interacción.	No parece alterar el efecto anticoagulante del AC.
DOXICICLINA ^{5,18}	↑ Múltiple	La interacción está escasamente documentada. Vigilar al iniciar el tratamiento.
ERITROMICINA ⁵	↑ ↓M	Se ha comunicado un caso de hemorragia. La interacción se ha establecido, si bien parece manifestarse en un escaso número de pacientes.
FENILBUTAZONA ⁵	↑ Múltiple	Se han comunicado varios casos. Vigilar y reducir la dosis de AC. Utilizar alternativas más seguras como naproxeno o ibuprofeno.
FENITOINA ⁵	↑ NE	Se ha descrito un caso de hemorragia grave tras administrar fenitoína en un paciente polimedcado en tratamiento con AC. Vigilar los niveles plasmáticos de fenitoína y el INR, ajustar dosis de ambos fármacos.
FENOFIBRATO ^{5,13}	↑ NE	Interacción descrita en dos pacientes. Vigilar el INR y ajustar la dosis de AC.
FLUCONAZOL ⁵	↑ ↓M	Se ha comunicado un caso de hemorragia intracraneal atribuida a interacción con AC. Vigilar y ajustar la dosis de AC.
FLURBIPROFENO ⁵	↑ Múltiple	Interacción descrita en dos pacientes, en los que se observó aumento del INR y hemorragia.
FOSINOPRIL ¹⁹	↑ NE	Se ha descrito un caso de hemorragia por interacción con AC. No se ha comunicado la interacción con otros AO.
IBUPROFENO ^{4,13,17}	↑ Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Algunos autores lo consideran uno de los AINEs más seguros en cuanto a su administración conjunta con AO. No obstante, un estudio ha mostrado un aumento significativo del INR al administrarlo con AC. Vigilar, ajustar la dosis de AC.
INTERFERON ALFA 2b ⁵	↑ NE	Se ha descrito un caso. Vigilar y ajustar la dosis de AC si es necesario.
LEVOCARNITINA ^{4,5}	↑ NE	Se ha descrito un caso. Vigilar el INR.
LORNOXICAM ²⁰	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 6 pacientes, no se observó modificación significativa del efecto anticoagulante del AC.
MAPROTILINA ⁵	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 20 pacientes, no se observó modificación significativa del efecto anticoagulante del AC.
MERCAPTOPURINA ¹⁴	↓ ↑M	Se ha descrito un caso. Vigilar el INR; aumentar la dosis de AC.
METILPREDNISOLONA ^{*13}	↑ NE	Se ha descrito en un estudio realizado con 10 pacientes, de los cuales 2 estaban en tratamiento con AC; si bien, no se especifica si la interacción se produjo en éstos o en los tratados con otro AO.
METOPROLOL ^{* 5}	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 9 pacientes tratados con AC o warfarina, más atenolol o metoprolol. no se ha observado interacción.
MIANSERINA ⁵	↓ NE	Se ha descrito un caso, en un paciente que también estaba en tratamiento con amiodarona.
MICONAZOL ^{5,21,22}	↑ ↓M	Se han comunicado varios casos de interacción con miconazol (oral, intravaginal, tópico oral) en los que se ha observado un aumento significativo del efecto anticoagulante del AC. Evitar en lo posible la administración conjunta, (especialmente miconazol oral). Vigilar y ajustar la dosis de AC.
MIDECAMICINA ⁵	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 6 pacientes no se ha observado modificación del efecto anticoagulante de AC.
MISOPROSTOL ⁵	↓ NE	Se ha descrito un caso, en un paciente polimedcado.
NABUMETONA ⁵	No se ha observado interacción	En un estudio realizado en 56 pacientes, no se observó modificación clínicamente significativa del INR.
NALIDÍXICO, ÁCIDO ⁵	↑ NE	Se ha descrito un caso, en un paciente tratado con 1g/día de ácido nalidíxico.
NAPROXENO ^{4,13,17}	↑ Erosión gástrica e inhibición de agregación plaquetaria	Algunos autores lo consideran uno de los AINEs más seguros en cuanto a su administración conjunta con AO. No obstante, un estudio ha mostrado un aumento significativo del INR al administrarlo con AC. Vigilar, ajustar la dosis de AC.
NICORANDIL ⁵	No se ha observado interacción	En algunos estudios de seguridad no se observó interacción farmacocinética con AC.
OMEPRAZOL ^{5,23}	↑ NE	En un estudio realizado en 118 pacientes no se observó interacción, aunque se dispone de algunas comunicaciones en sentido contrario. Vigilar, sustituir por un agente antiulceroso anti H-2 si fuese necesario.
PARACETAMOL ^{2,5,24}	↑ NE	No se ha observado interacción a las dosis habituales. Vigilar. En pacientes tratados con AC, administrar paracetamol en tratamientos cortos, sin superar 2 g/día.
PAROXETINA ⁵	↑ NE	Posible aumento del riesgo de hemorragia. Vigilar.
PEFLOXACINO ⁵	↑ NE	Se ha descrito un caso en el que se observó un aumento significativo del efecto anticoagulante de AC.
PENTOXIFILINA ^{1,5}	↑ NE	Se han descritos dos casos de hemorragia cerebral fatal y un caso de hemorragia digestiva grave. La administración conjunta de AC y pentoxifilina se considera contraindicada.
PIROXICAM ^{5,25}	↑ Múltiple	Interacción bien establecida. Sustituir por otro AINE.
RAMIPRIL ⁵	No se ha observado interacción	No se ha observado alteración significativa del efecto anticoagulante del AC.
RIFAMPICINA ^{5,18}	↓ ↑M	Interacción bien documentada. Vigilar; aumentar la dosis de AC.
RITONAVIR ¹³	↓ ↑M	Se ha descrito un caso. Vigilar; aumentar la dosis de AC.

