

## FÁRMACOS

# Interacciones medicamentosas de los anticoagulantes orales

**Interacciones.** Un gran número de medicamentos pueden dar lugar a interacciones con los anticoagulantes orales.

FERRER MARTÍN, M.J., MARTÍNEZ MARÍN I.,  
VILCHEZ IGLESIAS M.R.

Los anticoagulantes son los fármacos citados con mayor frecuencia en cuanto a interacciones medicamentosas, no sólo por su elevada prevalencia, sino por su importante significación clínica.

El acenocumarol, comercializado con el nombre de Sintrom®, es el agente anticoagulante oral más utilizado en España desde hace más de 20 años. Se trata de un derivado cumarínico de estructura química muy similar a la de warfarina (Aldocumar® y Tedicumar®), que es el más utilizado en los países anglosajones, y con el que se han realizado la mayor parte de los estudios y ensayos clínicos. Ambos fármacos presentan una estructura química muy similar, por lo que la información disponible para warfarina se hace extensiva al acenocumarol.

## Características especiales

Los anticoagulantes orales presentan características especiales, tales como:

- Un estrecho margen terapéutico, con alto riesgo de hemorragia.
- La existencia de una gran variabilidad individual en la respuesta de cada paciente a una dosis determinada. Esta variabilidad individual depende de la edad, del sexo, de las enfermedades concomitantes y de los hábitos del paciente: disfunción hepática, estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo), alteración

gastrointestinal (diarrea), dieta, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, etc.

- Un alto potencial de interacción con medicamentos, e interferencias con la dieta.
- Los anticoagulantes orales sufren fuerte unión a proteínas plasmáticas.
- Metabolización intensa en el hígado; los metabolitos son inactivos.
- Atravesan la placenta y en madres lactantes, si se requiere terapia anticoagulante, es preferible el uso de heparina o warfarina sódica ya que éstos fármacos no se excretan en leche materna.
- Inicio de acción no inmediato, tienen un periodo de latencia de 12-24 horas, debido al retraso hasta alcanzar concentraciones plasmáticas estables y al tiempo necesario hasta agotar factores de coagulación. Durante los primeros días, puede haber efecto procoagulante, por eso, se utilizan como tratamiento concomitante heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

## Determinación de la dosis

Estas características especiales hacen que sea necesaria la realización de controles analíticos

para establecer las dosis en cada paciente, y realizar un control periódico de la misma.

La prueba analítica que se realiza en el seguimiento del tratamiento anticoagulante es el llamado Tiempo de Protrombina (TP), cuyos resultados pueden variar al utilizarse como reactivos tromboplastinas de distinta procedencia y actividad. Por este motivo, y por recomendación de la OMS, en la actualidad el resultado se expresa como Cociente Normalizado Internacional o INR (International Normalized Ratio), 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).

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

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.

Entre las causas del cambio de INR se encuentran:

- Cambios en el tratamiento habitual global del paciente (inicio, fin, dosis, pauta).
- Olvido. Duplicar dosis.
- Infecciones.
- Diarrea.
- Consumo elevado de alcohol.
- Estrés, ayuno.
- Cambios estacionales (verano y primavera disminuye INR)

Cuando el INR está bajo, se añade al tratamiento una heparina de bajo peso molecular hasta que el valor permanezca estable dentro del objetivo-rango.

## Interacciones

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

- **Interacciones farmacodinámicas.** Pueden manifestarse como sinergismo o antagonismo de la acción del anticoagulante, sin que se produzca 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 anticoagulantes orales y los alimentos ricos en vitamina K, ya que la acción farmacológica

del anticoagulante oral 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. Este efecto no es inmediato, sino que puede demorarse de uno a tres días.

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

- **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 anticoagulantes orales.

Entre ellas cabe destacar las causadas por desplazamiento de la unión del acenocumarol 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.

Las interacciones suponen una de las principales causas de desestabilización del tratamien-

to anticoagulante; sin embargo, son pocos los fármacos sobre los que está adecuadamente documentada la interacción con los anticoagulantes orales, o su ausencia. La mayor parte de la información disponible sobre interacciones de los anticoagulantes orales se refiere a warfarina. De forma general, dicha información suele hacerse extensiva tanto al acenocumarol como a otros derivados cumarínicos probablemente con acierto, pero sin rigor.

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

La tabla que acompaña el artículo 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 anticoagulantes orales. •



# Interacciones medicamentosas

Se han organizado los medicamentos de uso más frecuente en tres grupos: potenciadores, inhibidores de la anticoagulación y por último, los que teóricamente tienen menor interferencia.

POTENCIADORES	INHIBIDORES	NO INTERFERENCIA
<b>Analgésicos y antiinflamatorios</b>		
- Ácido Acetil Salicílico (AAS)* - Tramadol - Ibuprofeno (Vigilar, ajustar dosis del anticoagulante) - Fenilbutazona (se desaconseja) - Metamizol o Dipirona - Piroxicam * Evitar en lo posible; en caso de ser necesario, reducir un 30% la dosis del anticoagulante.		- Paracetamol (a dosis < 2 g/día) - Codeína y Dihidrocodeína - Diclofenaco* - Naproxeno* - Nabumetona* - Ketorola* - Metoxicam* - Nimesulida* *(Siempre a dosis bajas y tratamientos cortos, añadiendo protección gástrica con Pantoprazol o Famotidina)
<b>Antibacterianos</b>		
- Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprim) - Eritromicina, Claritromicina - Amoxicilina (Se ha comunicado un caso de aumento del INR.) - Amoxicilina-Clavulánico - Isoniacida - Cloramfenicol - Tetraciclinas - Quinolonas: Ác. nalidixico, Norfloxacin, Ofloxacin - Metronidazol	- Rifampicina: Interacción bien documentada. Vigilar; aumentar la dosis de AC.	- Ampicilina - Cloxacilina - Cefuroxima - Cefpodoxima - Azitromicina - Josamicina - Vancomicina - Aminoglucósidos (Gentamicina) - Clindamicina - Fosfomicina - Ciprofloxacino - Nuevas quinolonas: levo y moxifloxacino (parecen no interferir aunque no hay gran experiencia)
<b>Antifúngicos y antivirales</b>		
- Miconazol (incluso en óvulos vaginales y geles orales) - Fluconazol, Itraconazol y Ketoconazol - Interferon alfa -2b	- Griseofulvina - Ritonavir (Se ha descrito un caso. Vigilar; aumentar la dosis de AC.)	
<b>Hipolipemiantes</b>		
- Estatinas: Simvastatina (Se ha descrito un caso. Vigilar; ajustar dosis de AC.) - Fibratos: Fenofibrato (se aconseja reducir la dosis del anticoagulante antes de iniciar su administración) y Gemfibrozilo, con warfarina, riesgo de sangrado.	- Colestiramina - Colestipol: la interacción prácticamente desaparece tomando el anticoagulante 2 horas antes o 6 horas después.	- Pravastatina - Ezetimiba
<b>Antidiabéticos</b>		
- Sulfonilureas		- Insulina - Antidiabéticos orales salvo sulfonilureas
<b>Antigotosos</b>		
- Alopurinol - Sulfipirazona: además interfiere con la función plaquetaria		- Colchicina: sí se debe controlar si provoca diarreas
<b>Cardiotónicos y diuréticos</b>		
- Ácido etacrínico	- Espironolactona: con warfarina hay algún estudio en los que se ha registrado posible disminución del tiempo de protrombina (24%). - Clortalidona	- Digoxina - Tiazidas - Bumetanida - Furosemida (solo interfiere si provoca diuresis aguda)
<b>Antiarrítmicos, antihipertensivos y vasodilatadores</b>		
- Amiodarona (su efecto potenciador puede durar hasta cuatro meses después de haber sido suspendida) - Propafenona - Quinidina - Propranolol (aumenta el riesgo de sangrado con warfarina)		- Atenolol, Metoprolol - Diltiazem - Nifedipino - Verapamilo - Metildopa - Prazosina - IECA (Captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril.)

POTENCIADORES	INHIBIDORES	NO INTERFERENCIA
<b>Antiulcerosos</b>		
- Cimetidina - Omeprazol	- Sucralfato	- Pantoprazol (Se considera alternativa al omeprazol) - Famotidina - Hidróxido de aluminio - Almagato - Magaldrato
<b>Ansiolíticos y antidepresivos</b>		
- Hidrato de Cloral - Fluoxetina (con warfarina, sólo en casos raros) - Paroxetina (posible aumento del riesgo de hemorragia, vigilar) - Amitriptilina, Nortriptilina (También pueden causar disminución, impredecible. Difícil mantener una anticoagulación estable)	- Barbitúricos - Glutetimida	- Benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, nitrazepam, triazolam) - Meprobamato - Mianserina (aunque se han descrito casos aislados) - Maprotilina - Citalopram
<b>Anticonvulsivantes</b>		
- Ácido Valproico (algunos casos con warfarina) - Fenitoína (Vigilar el INR y ajustar dosis)*	- Barbitúricos: Fenobarbital, - Primidona - Carbamacepina - Fenitoína*	- Oxcarbazepina * La Fenitoína puede inhibir y en algunos casos potenciar. Se aconseja no asociar y de ser imprescindible, monitorizar INR y niveles de Fenitoína ya que ambos se alteran.
<b>Hormonas tiroideas y sexuales</b>		
- Tiroxina - Anabolizantes y andrógenos: oximetolona, estanozol, etilestrenol, noretandrolona, metiltestosterona, danazol.	- Antitiroideos (está descrita la potenciación paradójica por propiltiouracilo)	
<b>Antineoplásicos</b>		
- Ciclofosfamida, 5-FU, Metotrexato, Vindesina, Gemcitabina, Ifosfamida, Tamoxifeno, Flutamida - Imatinib: se aconseja la utilización de HBPM en lugar de cumarínicos. Si es imprescindible, monitorización muy estrecha.	- Aminoglutetimida, Mercaptopurina, Mitotano, Azatioprina	
<b>Antimigrañosos</b>		
		- Ergotamina - Triptanes
<b>Antiparkinsonianos</b>		
		- Levodopa - Biperideno
<b>Mucolíticos</b>		
		- Sin asociaciones, todos.
<b>Antihistamínicos</b>		
		- Todos
<b>Laxantes</b>		
		- Lactulosa, lactitol - Plantago ovata - Supositorios de glicerina
<b>Vitaminas</b>		
- Vitamina E (Existe un caso aislado de hemorragia, con warfarina)	- Vitamina K	
<b>Otros</b>		
- Disulfiram (con warfarina) - Glucagon (con warfarina) - Cisaprida - Anticonceptivos orales (etinilestradiol + levonorgestrel ó estradiol + algestona) - Mifepristone (totalmente contraindicado por sangrado excesivo post-aborto) - Alcohol (evitar el consumo excesivo, especialmente en pacientes con alteración hepática)	- Misoprostol (un caso aislado, vigilar) - Hipérico (la warfarina) - Ginseng (un caso con la warfarina)	- Vacuna antigripal - Apomorfina - Sildenafil, Tadalafil y Vardenafilo - Diacereína, Glucosalina - Ranelato de estroncio
<b>Bibliografía</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CADIME. Interacciones del acenocumarol con importancia clínica. BTA. 2004; 20 (1). Disponible en: <a href="http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00003751 documento.1.2004.pdf">http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00003751 documento.1.2004.pdf</a></li> <li>• Recomendaciones para el paciente anticoagulado con dicumarínicos (Sintrom®). Disponible en: <a href="http://www.fisterra.com/material/consejos/anticoagulacion_mas.asp#interacciones%20medicamentosas">http://www.fisterra.com/material/consejos/anticoagulacion_mas.asp#interacciones%20medicamentosas</a></li> <li>• Anticoagulantes orales: seguimiento farmacoterapéutico. Disponible en: <a href="http://www.correofarmacologico.com/documentos/anti190404.pdf">http://www.correofarmacologico.com/documentos/anti190404.pdf</a></li> <li>• Erayalar T. Dispensación acríva del Sintrom®. El Farmacéutico. 2006; 358: 71-75</li> <li>• Stockley. Interacciones farmacológicas. 1ª Ed. Barcelona: Pharma Editores. 2004</li> <li>• Guerra MM. Selección de medicamentos de relativa seguridad y recomendaciones de uso en pacientes tratados con anticoagulantes orales. BIM-Farma COF de Pontevedra. 2006; 58: 4-12</li> </ul>		