

## ■ CASO CLÍNICO

# A propósito de acenocumarol y sus interacciones

## *About acenocumarol and their interactions*

**B. García Tenés, F. García Cebrián**

Farmacéuticos comunitarios. La Vall D'Uixó (Castellón).

### Introducción

Acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>) es un anticoagulante oral de estructura cumarínica que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre los factores de la coagulación II, VII, IX y X y la síntesis de las proteínas C y S (que participan en la retracción del coágulo sanguíneo). Con esto se consigue aumentar el tiempo que tarda la sangre en coagular, con el consiguiente efecto antitrombótico. El efecto anticoagulante es máximo al cabo de 1-2 días y perdura durante 2 días tras las suspensión del tratamiento<sup>1,2</sup>.

Comparado con warfarina (Aldocumar<sup>®</sup>), acenocumarol presenta una menor duración de la acción, lo que supone una ventaja en caso de hemorragia. Por el contrario, puede presentar mayor fluctuación del efecto anticoagulante, con aumento del riesgo de hemorragias en tratamientos prolongados<sup>2</sup>.

En España es más frecuente la utilización de acenocumarol, mientras que en Estados Unidos suele usarse warfarina. Los estudios sobre el empleo de este tipo de fármacos se han realizado con warfarina y, por extensión, los resultados se asumen similares para acenocumarol<sup>3</sup>.

El tratamiento con anticoagulantes orales ajustados a una INR (*international normalized ratio*) de 2 a 3 redujo el riesgo de ictus y la mortalidad global en comparación con placebo, además de los ictus isquémicos frente a un tratamiento antiagregante plaquetario. En prevención secundaria, el tratamiento con anticoagulantes re-

dujo el riesgo de un nuevo ictus y de otros episodios vasculares un 64% en comparación con placebo y un 51% en comparación con un antiagregante plaquetario<sup>4</sup>.

Los anticoagulantes se asociaron de forma consistente a un aumento de las hemorragias graves. Los tratamientos anticoagulantes tienen un margen terapéutico estrecho, presentan frecuentes interacciones con otros fármacos y con los alimentos, y requieren frecuentes controles y ajustes de dosis. La valoración del riesgo de hemorragia en un paciente es una parte esencial de la ponderación entre los beneficios y los riesgos en el momento de decidir si iniciar o no un tratamiento anticoagulante<sup>4</sup>.

### Presentación del caso

Mujer de 75 años en tratamiento con Sintrom<sup>®</sup> UNO desde el año 2002 por haber sufrido una trombosis pulmonar.

Refiere un dolor crónico por tener dos vértebras aplastadas como consecuencia de una caída en el año 2009. El 2 de julio de 2010 solicita en nuestra farmacia un analgésico más potente que Zaldiar<sup>®</sup>, ya que éste no le controla el dolor. También nos comenta que anteriormente le recetaron fentanilo 25 µg, que tuvo que abandonar por reacciones adversas. El tratamiento que sigue en el momento de la visita se recoge en la tabla 1. Del estudio del tratamiento de la paciente deducimos la existencia de varias interacciones que podrían cursar con aumento de los episodios hemorrágicos<sup>2,5</sup> (tabla 2). Con el objetivo inicial de paliar el dolor, remitimos a la paciente a su médico de familia explicando las interacciones detectadas:

Fecha de recepción: 20/11/2010. Fecha de aceptación: 12/01/2011.

Correspondencia: Francisco García Cebrián

Correo electrónico: fjc@arrakis.es

**Tabla 1.** Tratamiento que sigue la paciente en la consulta del 2 de julio de 2010

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
Acenocumarol	Sintrom® UNO	2 mg/24 h
Omeprazol	Norpramin® 20 mg	0-0-0-1
Levotiroxina	Eutirox® 125 mg	1-0-0-0
Paracetamol/ tramadol	Zaldiar® comprimidos	1-1-1-1
Teriparatida	Forsteo® 20 µg/80 µL (1 pluma)	20 µg/24 h

- La interacción acenocumarol/levotiroxina viene definida en el BOT, lo que indica que existe una amplia evidencia sobre ello. Se presumen tres mecanismos distintos que pueden conllevar un aumento de los episodios hemorrágicos, por lo que se recomienda evitar la asociación. Llama la atención que esta interacción no venga referenciada en el manual Stockley de interacciones farmacológicas<sup>5</sup>.
- La utilización de levotiroxina en pacientes posmenopáusicas debe acompañarse de controles tiroideos, puesto que podría provocar la aparición de osteoporosis. Señalamos al médico que nuestra paciente está siendo tratada con medicamentos para la osteoporosis. La paciente no aporta determinaciones analíticas de hormonas tiroideas.
- Advertimos a la paciente de la necesidad de mantener una dieta con aporte suficiente de calcio o suplementada. No nos consta ninguna prescripción de medicamentos como suplementos de calcio.

- La interacción con omeprazol podría suponer una inhibición metabólica de acenocumarol, que podría dar lugar a un riesgo aumentado de hemorragias. Cabe señalar que con lansoprazol y pantoprazol no se ha descrito esta interacción, y podrían ser alternativas adecuadas.
- Paracetamol y tramadol son ampliamente utilizados en estos pacientes, por lo que no precisan un seguimiento más allá de la determinación de la INR.

Al cabo de unos días, la paciente vuelve a la farmacia y refiere que su médico de familia ha decidido no modificarle el tratamiento analgésico, por lo que ella misma ha tomado la determinación de acudir a un especialista en traumatología que le ha recomendado un familiar.

El traumatólogo le receta ibuprofeno 600 mg en dosis de 1.200 mg/día y retira la administración de Zaldiar®. No modifica el resto de la medicación. En la tabla 3 se recoge la hoja de tratamiento del 9 de julio de 2010.

La administración de ibuprofeno puede suponer la aparición de una nueva interacción, definida como «evidencia menor» en las fuentes bibliográficas, que podría provocar la aparición de hemorragias por desplazamiento de acenocumarol de su proteína transportadora. Los valores de INR durante el periodo del nuevo tratamiento y las recomendaciones del servicio de hematología se recogen en la tabla 4. Los valores analíticos alterados de INR con fecha 26 de julio bien podrían estar

**Tabla 2.** Interacciones que pueden causar un aumento de los episodios hemorrágicos

Acenocumarol/levotiroxina	Amplia evidencia <sup>2</sup>	Mecanismo no definido
Acenocumarol/omeprazol	Amplia evidencia <sup>2</sup>	Inhibición metabólica
Acenocumarol/tramadol	Evidencia menor/precaución <sup>2</sup>	Inhibición metabólica
Acenocumarol/paracetamol	Evidencia menor/precaución <sup>2</sup>	Factores de la coagulación

*Nota:* La interacción con omeprazol es definida por Stockley<sup>5</sup> como intrascendente, y no consta la interacción con levotiroxina.

**Tabla 3.** Hoja de tratamiento del 9 de julio de 2010

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
Acenocumarol	Sintrom® UNO	2 mg/24 h
Omeprazol	Norpramin® 20 mg	0-0-0-1
Levotiroxina	Eutirox® 125 mg	1-0-0-0
Ibuprofeno	Ibuprofeno 600 mg	1-0-0-1
Teriparatida	Forsteo® 20 µg/80 µL (1 pluma)	20 µg/24 h

**Tabla 4.** Valores de INR durante el nuevo tratamiento y recomendaciones del servicio de hematología

	INR	Recomendaciones
05/07/2010	1,7	
26/07/2010	4,2	Ese día no tomar Sintrom®
16/08/2010	2,3	
20/09/2010	2,5	
25/10/2010	1,8	

relacionados con la introducción de ibuprofeno como nuevo medicamento y la retirada de paracetamol/tramadol. La estimación de la probabilidad de imputación según el método de Naranjo<sup>6</sup> arroja un valor de 3 puntos que la catalogan como posible, aunque se debe tener en cuenta que no hemos podido valorar la retirada ni la reintroducción del fármaco, lo que necesariamente disminuye la puntuación.

A pesar de ello, no se retira ibuprofeno. La medida terapéutica adoptada consiste en modificar puntualmente la dosificación de Sintrom<sup>®</sup>, sin que se realicen nuevos controles de INR hasta mediado el mes de agosto.

La paciente continuaría con el mismo tratamiento hasta noviembre de 2010, sin que se detectaran nuevas alteraciones de la INR.

Durante el periodo de seguimiento, la dosis prescrita de acenocumarol fue de 2 mg diarios, con la excepción del día 26 de julio, en que se suprimió su administración.

La dosis recomendada de acenocumarol es de 1-8 mg al día. Si la INR está por encima del límite superior del rango terapéutico se disminuye la dosis; si está por debajo, se aumenta la dosis. Debemos tener en cuenta que acenocumarol se caracteriza por presentar una variabilidad dosis-efecto, incluso para un mismo individuo, lo que hace que la relación dosis-respuesta sea impredecible y pueda resultar inestable en tratamientos prolongados<sup>7</sup>.

Como reglas básicas de dosificación:

1. La diferencia de dosis interdía no debe ser superior a 1 mg (en personas mayores se recomiendan 0,5 mg).
2. El aumento o la disminución de dosis no debe superar los 2 mg semanales.
3. Si la INR está 0,5-1 punto por encima del límite superior, se reducirá a la mitad la dosis de ese día y se hará una modificación de la dosis semanal a partir del día siguiente.
4. Si la INR está más de 1,5 puntos por encima del límite superior, se suspenderá la dosis de ese día y se rebajará la dosis semanal a partir del día siguiente.

## Resultado y conclusiones

El control del dolor se mantiene dentro de límites tolerables.

A pesar del número de interacciones teóricas detectadas, no se han observado otras reacciones adversas ni alteraciones importantes en los valores de la INR.

Observamos cierta inercia terapéutica en el médico de familia, y desconocemos la valoración médica de la utilización conjunta de levotiroxina, acenocumarol y Forsteo<sup>®</sup>.

Conocemos la evolución de la paciente por los datos que ella misma nos aporta.

En el estudio de distintas fuentes bibliográficas (BOT<sup>2</sup> y Stockley<sup>5</sup>) observamos discrepancias importantes con respecto a la valoración de las reacciones adversas e interacciones de los derivados cumarínicos.

## Bibliografía

1. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología humana, 4.ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
2. BOT Plus 2010. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
3. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica, 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores, 2003.
4. Rigau Comas D, Álvarez-Sabín J, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borràs Pérez FX, Armario García P, et al. Conferencia de consenso. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. Med Clin (Barc). 2009; 133(19): 754-762.
5. Stockley. Interacciones farmacológicas, 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores, 2004.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30(2): 239-245.
7. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera JL, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. Rev Esp Cardiol. 2003; 56(1): 65-72.