

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL (TAO)

MANUAL DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Jordi Fontcuberta

Jefe de la Unidad de Hemostasia y Trombosis,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Juan Tamargo

Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid.

Colaboradores

Ricardo Caballero

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid.

Isabel Montserrat

Médico adjunto, Unidad de Hemostasia y Trombosis,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Amparo Santamaría

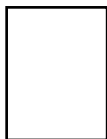
Médico adjunto, Unidad de Hemostasia y Trombosis,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.



© 2003 Scientific Communication Management, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21.
08021 Barcelona

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Depósito legal: B-51.225-2002
Impreso por Press Line, S.L.



Prólogo

La atención al paciente anticoagulado ha aumentado numéricamente en los últimos años de forma desmesurada. Actualmente, en España se estima que el número de pacientes que recibe tratamiento anticoagulante oral (TAO) es de 350.000 a 400.000, lo cual supone aproximadamente un 1% de la población. El aumento de la supervivencia media de la población y sobre todo el incremento de las indicaciones terapéuticas de los anticoagulantes orales, principalmente en la fibrilación auricular, justifican estas cifras.

El TAO presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica. Dichas características son: dosis diaria muy variable en cada individuo, escasa separación entre la dosis insuficiente y la excesiva, que puede producir una hemorragia, interacciones con otros fármacos, interferencia por cambios en la dieta y posibilidad de que aparezcan complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un correcto control.

La necesidad de realizar un control periódico de la dosis de anticoagulantes orales es ineludible, por la gravedad de las complicaciones que puede generar la mala dosificación y por la gran variabilidad individual de la dosis necesaria en función de diversos factores incontrolables (edad, sexo, dieta, enfermedades simultáneas, etc.).

Uno de los factores que “relativamente” puede controlarse es el relacionado con las interacciones medicamentosas. Este manual, que analiza las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales, pretende aportar algo de luz a este complejo problema. La primera dificultad que nos hemos encontrado es que para un gran número de fármacos no se han efectuado estudios específicos que analicen su posible interacción medicamentosa con el TAO. La mayoría de las interacciones están documentadas sobre un reducido número de casos o sobre casos aislados. Este hecho dificulta enormemente la toma de decisiones acerca de la posible interacción de un fármaco determinado con el TAO.

En muchos casos, el mecanismo de acción por el cual se produce la interacción se desconoce o se conoce parcialmente, y si a ello añadimos que la interacción de otros fármacos de un mismo grupo no ha sido analizada, es evidente la dificultad de elección de un fármaco alternativo.

Otro problema importante reside en que los pocos estudios que han analizado las interacciones farmacológicas se han realizado con warfarina y no con acenocumarol, con lo cual hemos tenido que asumir que la posible interacción afecta por igual a ambos anticoagulantes orales, aunque esto no sea siempre cierto.

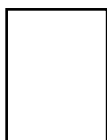
Una limitación importante del presente manual es la imposibilidad de incluir todos los nuevos fármacos que cada semana aparecen en el “mercado terapéutico”. Hemos intentado incluir las familias de fármacos mas utilizados y en el apartado de “Miscelánea” hemos aportado información sobre fármacos de difícil clasificación y de diferentes situaciones que pueden alterar el control del TAO.

En la última parte de este manual se incluye el apartado de “Consideraciones no farmacológicas y TAO” que pretende informar acerca de diferentes situaciones (edad, estrés, dieta, etc.) que pueden alterar el control del TAO. Así mismo aportamos nuestra experiencia en el tratamiento y seguimiento de la mujer embarazada sometida a TAO.

Los símbolos utilizados para identificar de forma rápida una posible interacción medicamentosa, son orientativos y su inclusión está basada en estudios de interacción farmacológica, en casos aislados documentados y en la experiencia personal con los distintos fármacos. En ningún caso la visión del símbolo debe obviar la lectura del texto que acompaña a cada fármaco para tomar una decisión sobre posibles interacciones farmacológicas.

Nos consta que existe poca información publicada, especialmente en español, sobre el problema de las interacciones farmacológicas en el paciente tratado con anticoagulantes orales, por lo que esperamos que este pequeño manual ayude a los distintos especialistas que se ocupan del control del TAO a realizar mas fácilmente su diario trabajo asistencial.

Jordi Fontcuberta
Juan Tamargo



Sumario

■	1. Analgésicos opioides	1
	Dextropropoxifeno	1
■	2. Antiagregantes	3
	Sulfinpirazona	3
	Ticlopidina.....	3
■	3. Antiarrítmicos	5
	Amiodarona	5
	Disopiramida.....	5
	Propafenona	5
	Quinidina	6
■	4. Antibióticos	7
	Aminoglucósidos	7
	Azitromicina	7
	Aztreonam	7
	Cefalosporinas.....	8
	Claritromicina	8
	Cloranfenicol	8
	Eritromicina	9
	Fosfomicina	9
	Metronidazol	9
	Penicilinas	9
	Quinolonas	10
	Rifampicina	10
	Sulfamidas.....	11
	Tetraciclinas	11
	Vancomicina	11

■ 5. Antifúngicos	13
Fluconazol	13
Griseofulvina	13
Itraconazol	13
Ketoconazol.....	13
Miconazol	14
Terbinafina	14
■ 6. Antiinflamatorios no esteroides (AINE)	15
Ácido meclofenámico	15
Ácido mefenámico	15
Antirreumáticos: glucosamina	16
Aspirina y otros salicilatos	16
Celecoxib	17
Diclofenaco	17
Diflunisal	17
Etodolaco	17
Felbamato	17
Fenilbutazona	18
Floctafenina.....	18
Galafenina	18
Ibuprofeno.....	18
Indometacina.....	18
Ketoprofeno.....	19
Ketorolaco	19
Lornoxicam	19
Metamizol (dipirona)	19
Naproxeno	19
Paracetamol	20
Piroxicam	20
Rofecoxib	20
Sulindaco	20
Tenoxicam	21
■ 7. Antineoplásicos	23
Interferón.....	23
Tamoxifeno	23
■ 8. Antituberculosos.....	25
Ácido paraaminosalicílico (pas)/isoniacida	25

■ 9. Aparato cardiovascular	27
9.1. Antiagregantes plaquetarios	27
Ácido acetilsalicílico (véase AINE).....	27
Dipiridamol	27
Pentoxifilina.....	27
Vinpocetina	27
9.2. Anticoagulantes	27
Fármacos antitrombóticos	27
Heparinas	28
9.3. Antihipertensivos	28
Antagonistas del calcio.....	28
Antagonistas de los receptores AT1.....	28
Bloqueadores betaadrenérgicos	28
Diuréticos	29
Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA).....	29
Nitratos.....	29
9.4. Fibrinolíticos.....	29
9.5. Vasodilatadores	29
Diazóxido	29
■ 10. Aparato digestivo	31
10.1. Antiácidos	31
10.2. Antieméticos.....	31
Cisaprida	31
Metoclopramida.....	31
10.3. Antiulcerosos	31
Antihistamínicos H ₂	31
Misoprostol	32
Omeprazol	32
Pantoprazol.....	32
Sucralfato	32

10.4. Laxantes.....	33
■ 11. Hipolipemiantes	35
Atorvastatina	35
Fibratos	35
Fluvastatina	35
Lovastatina	36
Pravastatina.....	36
Resinas hipocolesterolemiantes	36
Simvastatina	36
■ 12. Hipouricemiantes	39
Alopurinol	39
Probenecid	39
■ 13. Hormonas	41
Aminoglutetimida.....	41
Anabolizantes	41
Anticonceptivos orales	41
Bicalutamida	42
Calcitonina	42
Ciproterona	42
Corticosteroides	42
Dextrotiroxina y antitiroideos	42
Estrógenos.....	43
Finasterida	43
Flutamida	44
Glucagón	44
Goserelina.....	44
Hormonas tiroideas	44
Hipoglucemiantes orales	44
Acarbosa	44
Metformina	45
Sulfonilureas: clorpropamida, tolbutamida.....	45
Repaglinida	45
■ 14. Sistema nervioso central.....	47
14.1. Ansiolíticos.....	47
Barbitúricos	47

Benzodiacepinas	47
Meprobamato	47
Tríclofos.....	47
14.2. Anticolinesterásicos.....	48
Donecepilo	48
Rivastigmina	48
14.3. Antidepresivos	48
Citalopram	48
Fluoxetina	48
Inhibidores de la monoaminooxidasa	49
Mianserina	49
Paroxetina.....	49
Sertralina	49
Trazodona.....	49
Venlafaxina	49
Viloxacina	49
14.4. Antiepilépticos	50
Carbamacepina.....	50
Entacapona	50
Fenitoína	50
Oxcarbacepina	50
Primidona	51
Valproato sódico	51
14.5. Antipsicóticos	51
Clorpromacina.....	51
Haloperidol	51
Olanzapina.....	51
Risperidona	51
14.6. Hipnóticos	51
Glutetimida	51
Hidrato de cloral	52
Metacualona	52
 15. Vitaminas	53
Ácido ascórbico o vitamina C.....	53

Acitretina y etretinato	53
Vitamina E.....	53
Vitamina K	54
■ 16. Miscelánea	55
Alcohol	55
Alimentos	55
Azapropazona	56
Bifosfonatos	56
Budesonida	56
Ciclosporina	56
Disulfiram	56
Famciclovir	57
Fitoterapia	57
Formoterol	57
Insecticidas	57
L-carnitina	57
Prolintano	58
Quinina.....	58
Rioprostil	58
Tabaco	58
Tiabendazol.....	58
Tizanidina	58
Vacuna antigripal	58
Verteporfina	59
■ Tratamiento anticoagulante oral: consideraciones no farmacológicas	61
1. TAO y edad	61
2. TAO y dieta.....	62
3. TAO y alcohol	63
4. TAO y estrés	64
5. TAO y cambios estacionales	65
6. TAO y medicinas alternativas	65
7. TAO y embarazo	70
8. Manejo del tratamiento anticoagulante y educación del paciente.....	72
□ Ficha técnica Sintrom	75

Para una consulta rápida pueden utilizarse los siguientes símbolos:



Fármaco que puede administrarse juntamente con TAO



Fármaco que no puede administrarse juntamente con TAO



Fármaco sobre cuya administración conjunta con TAO existen reservas o dudas

■ Analgésicos opiodes

La administración de analgésicos opiodes en pacientes tratados con anticoagulantes orales no produce ningún tipo de interacción, excepto en el caso del dextropropoxifeno.

■ DEXTROPROPOXIFENO



La administración de un preparado que contenía dextropropoxifeno y paracetamol en pacientes tratados con warfarina produjo un notable aumento del tiempo de protrombina y la aparición de hemorragias. Sin embargo, la coadministración de warfarina y dextropropoxifeno no produce modificaciones en el tiempo de protrombina.

Mecanismo de acción

Es posible que el dextropropoxifeno actúe inhibiendo las enzimas implicadas en el

metabolismo de la warfarina, y retrase y disminuya su eliminación. En el caso de la combinación antes mencionada, es posible que los efectos fueran atribuibles al paracetamol, aunque no existen pruebas de ello.

Implicaciones clínicas

Esta interacción está poco documentada, por lo que se desconoce su importancia. Es por ello que se recomienda controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Antiagregantes

Todos los antiagregantes plaquetarios presentan el riesgo de aumentar la incidencia de hemorragias producido por los anticoagulantes orales.

SULFINPIRAZONA



La sulfipirazona produce un notable aumento de los efectos de los anticoagulantes orales y aparecen hemorragias si no se reduce la dosis del anticoagulante. El fenprocumón parece no presentar esta interacción.

Mecanismo de acción

La sulfipirazona desplaza a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas, y, además, inhibe el metabolismo de estos fármacos, con lo que disminuye su eliminación e incrementa sus efectos. También se ha descrito que la sulfipirazona inhibe la eliminación de la S(-)-warfarina y prolonga sus efectos.

Implicaciones clínicas

Se trata de una interacción bien documentada e importante, por lo que debe evitarse siempre que sea posible. Si no lo fuera, debemos controlar rigurosamente el tiempo de protrombina y ajustar la dosis del anticoagulante (reduciendo la dosis de warfarina en un 50% y la de acenocumarol en un 20%). Incluso se ha llegado a proponer que esta

asociación se realice sólo en medio hospitalario. La alternativa consiste en utilizar fenprocumón, pero no existe suficiente experiencia para recomendar esta asociación.

Bailey RR, Reddy J. Potentiation of warfarin action by sulphipyrazone. Lancet 1980; i: 254.

Davis JW, Johns LE. Possible interaction of sulphipyrazone with coumarins. N Engl J Med 1978; 299: 955.

TICLOPIDINA



La ticlopidina parece aumentar las concentraciones de R(+)-warfarina, pero no las de S(-)-warfarina. Por otro lado, inhibe la agregación plaquetaria y se ha demostrado que la asociación de ambos fármacos puede producir ictericia y hepatitis. Por todo lo anterior, se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben esta asociación.

Gidal BE et al. Evaluation of a potential enantioselective interaction between ticlopidine and warfarin in chronically anticoagulated patients. Clin Pharmacol Ther 1995; 55: 164.

Takase K. Drug-induced hepatitis during combination therapy of warfarin potassium and ticlopidine hydrochloride. Mie Med J 1990; 40: 27-32.

Antiarrítmicos

3

AMIODARONA



La administración de amiodarona aumenta de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales (acenocumarol, fenprocumón, warfarina) y puede ocasionar la aparición de hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

La amiodarona desplaza a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas, inhibe la biotransformación de los anticoagulantes, y reduce su eliminación e incrementa sus efectos. En particular, la amiodarona inhibe el citocromo P450CYP2, isoenzima implicada en el metabolismo de la (S)-warfarina.

Implicaciones clínicas

Se trata de una interacción importante, por lo que es necesario controlar rigurosamente los tiempos de protrombina durante y después del tratamiento, y reducir las dosis de warfarina y acenocumarol en un 30-60% para evitar la aparición de episodios hemorrágicos. La interacción tiene lugar a partir de la segunda semana de administración conjunta, y, debido a la prolongada semivida de la amiodarona (más de 4 semanas), persiste incluso 1-2 meses después de suspender el tratamiento con amiodarona.

Hamer A et al. The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation* 1982; 65: 1.025-1.029.

Richard C et al. Prospective study of the potentiation of acenocoumarol by amiodarone. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 625-629.

DISOPIRAMIDA



Aunque se ha observado en algunos pacientes una reducción de las concentraciones plasmáticas y de los efectos anticoagulantes de la warfarina tras la administración conjunta de disopiramida, la interacción más frecuente es que la disopiramida aumente los efectos de la warfarina.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Es posible que en pacientes con fibrilación auricular la disopiramida modifique el volumen/minuto cardíaco y el flujo sanguíneo hepático, efectos que pueden modificar la síntesis de los factores de coagulación. El aumento en el efecto anticoagulante se ha atribuido a que la disopiramida disminuye el metabolismo de la warfarina.

Implicaciones clínicas

La información acerca de la posible repercusión clínica de esta interacción es escasa. Aun así, parece conveniente controlar la respuesta anticoagulante si ambos fármacos se asocian, y, teniendo en cuenta el tiempo de protrombina, reajustar la dosis del anticoagulante si fuera necesario.

Haworth E, Burroughs AK. Disopyramide and warfarin interaction. *BMJ* 1977; 2: 866.

Woo KS et al. The mechanisms of warfarin-disopyramide. *Circulation* 1987; 76 (Supl. IV): 520.

PROPAFENONA



La propafenona aumenta los efectos anticoagulantes de la warfarina y de la fenprocumona.

Mecanismo de acción

La propafenona inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo hepático de la warfarina y reduce su eliminación e incrementa sus efectos.

Implicaciones clínicas

En algunos pacientes puede ser necesario controlar el tiempo de protrombina y disminuir la dosis del anticoagulante con el fin de evitar la aparición de hemorragias.

Kates RE et al. Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 305-311.

Welsch M et al. Potentialisation de l'effet anticoagulant de la fluindione par la propafenone. *Thérapie* 1991; 46-253-256.

■ QUINIDINA



En pacientes tratados con quinidina los efectos anticoagulantes de la warfarina pueden

estar aumentados (llegando a ocasionar hemorragias), reducidos o inalterados.

Mecanismo de acción

La quinidina puede inhibir la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, desplazar a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas y producir un efecto hipoprotrombinémico directo. Estos efectos explicarán el aumento del efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales, pero no la reducción.

Implicaciones clínicas

Debido a la variabilidad de los efectos producidos por esta asociación, es conveniente controlar el tiempo de protrombina, y, según éste, reajustar la dosis del anticoagulante.

Gazzaniga AB, Stewart DR. Possible quinidine-induced haemorrhage in a patient on warfarin sodium. *N Engl J Med* 1969; 280: 711.

Udall J. Drug interference with warfarin therapy. *Am J Cardiol* 1969; 23: 143.

Antibióticos

4

AMINOGLUCÓSIDOS



La administración de antibióticos aminoglucósidos, como la neomicina, kanamicina o paromomicina, puede producir un discreto aumento de los efectos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque es posible que estos antibióticos inhiban la producción de vitamina K por las bacterias presentes en el tubo digestivo, o que disminuyan la absorción de vitamina K.

Implicaciones clínicas

En un paciente con una ingesta normal de vitamina K no es necesario tomar precauciones especiales. Sin embargo, en pacientes en los que pueda existir una deficiencia de vitamina K puede producirse un notable aumento de los efectos anticoagulantes, y en ellos será necesario monitorizar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias. En el caso de la neomicina, que no se absorbe por vía oral, se recomienda administrarla con un intervalo de 6 h con respecto al anticoagulante oral.

Messinger WF, Samet CM. The effect of bowel sterilizing antibiotic on blood coagulation mechanisms. The anticholesterol effect of paromomycin. *Angiology* 1965; 16: 29.

Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965; 194: 107.

AZITROMICINA



Aunque existen algunas revisiones en las que se indica que no se produce interacción entre

azitromicina y anticoagulantes orales, más recientemente se ha demostrado que la azitromicina puede potenciar los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Mecanismo de acción

La azitromicina podría inhibir los sistemas enzimáticos que biotransforman a la warfarina e incrementar sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Debe vigilarse el tiempo de protrombina y, si fuera necesario, modificar la dosis de warfarina. Otra posibilidad es reemplazar la azitromicina por eritromicina.

Peters D et al. Azythromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44: 750-799.

Woldvredt B et al. Possible increased anticoagulation effect of warfarin induced by azithromycin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 269-270.

Zhanel G et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory infections. *Drugs* 2001; 61: 443-498.

AZTREONAM



El aztreonam puede prolongar el tiempo de protrombina, un efecto que responde al tratamiento con vitamina K; por tanto, podrá ejercer un efecto hipoprotrombinémico aditivo con el producido por los anticoagulantes orales. Aunque desconocemos la importancia de esta interacción, parece recomendable controlar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Giamerellou H et al. Aztreonam versus cefamandole in the treatment of urinary tract infections. *Chemioterapia* 1984; 3: 127-131.

Rusconi F et al. Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1986; 30: 310-314.

■ CEFALOSPORINAS



Las cefalosporinas que presentan una cadena N-metiltiotetrazol (cefamandol, cefazolina, cefoperazona, cefotetán, cefoxitina, ceftriaxona, cefalotina, cefazolina, cefixima, moxalactam) pueden producir efectos hipoprotrombinémicos y hemorragias, que en caso de administración conjunta con un anticoagulante oral podrá producir un efecto aditivo.

Mecanismo de acción

Todas estas cefalosporinas actuarán, al igual que los anticoagulantes orales, antagonizando las acciones de la vitamina K y disminuyendo la producción de los factores de coagulación. También se ha descrito que algunas cefalosporinas producen hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones de la función plaquetaria. Por tanto, las cefalosporinas pueden producir cuadros hemorrágicos directos, y, además, agravar los producidos por los anticoagulantes orales. Es decir, que cuando ambos grupos de fármacos se administran conjuntamente se produce un efecto aditivo.

Implicaciones clínicas

La administración concomitante de las cefalosporinas con una cadena N-metiltiotetrazol con un anticoagulante oral aumenta el riesgo de hemorragias, siendo esta interacción más probable en pacientes con una ingesta reducida de vitamina K. Por tanto, se recomienda utilizar otras cefalosporinas que no presentan esta interacción con los anticoagulantes orales.

Hooper CA et al. Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. *Lancet* 1980; i: 39-40.

Lerner PI, Lubin A. Coagulopathy with cefazolin in uremia. *N Engl J Med* 1974; 290: 1.324.

■ CLARITROMICINA



La claritromicina puede producir un notable aumento de los efectos de la warfarina con aparición de hemorragias.

Mecanismo de acción

Aunque se desconoce, se ha propuesto que el antibiótico puede inhibir el metabolismo de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación, y se utilizarán antibióticos macrólidos, como la miocamicina o la roxitromicina. Si no es posible, hay que controlar el tiempo de protrombina, reducir la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Información de los Laboratorios Abbott, 1995.

■ CLORANFENICOL



La administración de cloranfenicol puede aumentar los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Una posibilidad es que el cloranfenicol inhiba las enzimas implicadas en el metabolismo del acenocumarol prolongando y aumentando sus efectos. Otras posibles explicaciones son que el cloranfenicol disminuya la producción de vitamina K por parte de las bacterias del tubo digestivo y que el cloranfenicol inhiba la producción de protrombina por el hígado.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no es posible, deberá controlarse el tiempo

de protrombina, vigilar la posible aparición de hemorragias y reducir la dosis del anticoagulante.

Christensen LK, Skovsted L. Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol. *Lancet* 1969; ii: 1.397.

Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulant stability. *JAMA* 1965; 194: 107.

ERITROMICINA



En un pequeño porcentaje de pacientes, la eritromicina produce un notable aumento de los efectos de los anticoagulantes orales y puede ocasionar hemorragias.

Mecanismo de acción

La eritromicina inhibe el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales potenciando y prolongando sus efectos.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos por esta interacción es baja e impredecible. Es por ello que puede ser necesario monitorizar el tiempo de protrombina al comienzo del tratamiento con esta asociación y vigilar la posible aparición de hemorragias. El riesgo de esta interacción aumenta en pacientes ancianos. En ellos, debe evitarse, si es posible, esta asociación, y se reemplazará la eritromicina por la miocamicina o la roxitromicina.

Bartle WR. Possible warfarin-erythromycin interaction. *Arch Intern Med* 1980; 140: 985.

Schwartz JJ, Bachmann K. Erythromycin-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2.094.

FOSFONOMICINA



No se han descrito interacciones entre este antibiótico y los anticoagulantes orales.

Patel S et al. Fosfomycin tromethamine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53: 637-656.

METRONIDAZOL



El metronidazol produce un notable aumento del efecto hipoprotrombinémico de la warfarina y puede producir hemorragias bajo pena de reducir la dosis del anticoagulante adecuadamente. Se desconoce si esta interacción aparece con el fenprocumón.

Mecanismo de acción

El metronidazol inhibe la actividad de las enzimas responsables de la biotransformación de la S(-)-warfarina, pero no modifica la biotransformación de la R(+)-warfarina. Por tanto, el metronidazol prolonga los efectos de la S(-)-warfarina, el metabolito más potente de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no es posible, es necesario controlar el tiempo de protrombina, vigilar la posible aparición de hemorragias y reducir la dosis de la warfarina en un 30-50%.

Kazmier FJ. A significant interaction between metronidazole and warfarin. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 782.

O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med* 1976; 295: 354.

PENICILINAS



Aunque los efectos de los anticoagulantes orales no se modifican por la penicilinas, se han descrito casos de aumento del tiempo de protrombina y de hemorragias en pacientes

tratados con anticoagulantes orales y amoxicilina, ampicilina, flucloxacilina, penicilina G, ticarcilina y carbenicilina (este antibiótico puede prolongar el tiempo de protrombina). Por el contrario, se ha descrito una disminución de los efectos anticoagulantes de la warfarina en presencia de amoxicilina, dicloxacilina y nafcilina.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Los cambios en el tiempo de hemorragia producidos por las penicilinas se han atribuido a cambios en la actividad de la antitrombina III y a alteraciones de la función plaquetaria o de la conversión de fibrinógeno en fibrina. Por otro lado, la nafcilina puede aumentar la biotransformación hepática de la warfarina.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción es baja. Sin embargo, puede ser conveniente controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias en pacientes tratados con alguna de las penicilinas antes mencionadas.

Andrassy K et al. Bleeding after carbenicillin administration. *N Engl J Med* 1975; 292: 109-110.

Qureshi GD et al. Warfarin resistance with nafcillin therapy. *Ann Int Med* 1984; 100: 527-529.

■ QUINOLONAS



Las quinolonas no modifican los efectos de los anticoagulantes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se han descrito algunos casos de hemorragias en pacientes tratados con warfarina o acenocumarol y ciprofloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino o perfloxacino. Esta interacción puede no aparecer con enoxacino y temafloxacino.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Se ha descrito que las quinolonas pueden desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción es baja. Sin embargo, ante la gran variabilidad de las respuestas y el riesgo de que pudieran aparecer cuadros hemorrágicos, es conveniente controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes orales si se inicia un tratamiento con quinolonas.

Mott FE et al. Ciprofloxacin and warfarin. *Ann Intern Med* 1989; 111: 542-543.

Sellers EM, Koch-Weser J. Kinetics and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 213.

■ RIFAMPICINA



La rifampicina produce una notable reducción de los efectos de los anticoagulantes orales al cabo de 4-7 días de iniciar el tratamiento, y este efecto persiste una semana después de suspender este antibiótico.

Mecanismo de acción

La rifampicina es un inductor de las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, lo que aumenta su metabolización.

Implicaciones clínicas

Puede ser necesario aumentar dos o tres veces la dosis del anticoagulante en pacientes tratados con rifampicina. Ello obliga a vigilar los tiempos de protrombina para prevenir la aparición de hemorragias; el riesgo de éstas aumenta si el paciente abandona el tratamiento con rifampicina y no se reajusta la dosis del anticoagulante.

O'Reilly RA. Interaction of rifampin and warfarin in man. *Ann Intern Med* 1974; 81: 337.

Romankiewicz JA, Ehrman M. Rifampin and warfarin: a drug interaction. *Ann Intern Med* 1975; 82: 224.

SULFAMIDAS



La administración de cotrimoxazol (asociación de sulfametoxazol/trimetoprim), sulfafenazol, sulfisoxazol y sulfametizol pueden aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina y ocasionar la aparición de hemorragias si no se reduce la dosis del anticoagulante adecuadamente.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Es posible que las sulfamidas desplacen a la warfarina de su unión a las proteínas plasmáticas, que disminuyan la biotransformación de los anticoagulantes orales y también se ha propuesto que disminuyan la producción de vitamina K por las bacterias intestinales. En el caso del cotrimoxazol se ha demostrado que inhibe de forma específica la biotransformación de la S-warfarina.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse la asociación de cotrimoxazol con anticoagulantes orales. En cualquier caso, debe controlarse el tiempo de protrombina, reducir la dosis de warfarina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Hassall C et al. Potentiation of warfarin by cotrimoxazole. *Lancet* 1975; ii: 1.155.

O'Reilly RA. Stereoselective interaction of trimethoprim-sulfamethoxazole with the separated enantiomorphs of racemic warfarin in man. *N Engl J Med* 1980; 302: 33-35.

TETRACICLINAS



Habitualmente la administración de tetraciclinas no modifica los efectos de los anticoagulantes en la mayoría de los pacientes. Sin

embargo, se ha descrito que en algunos pacientes tratados simultáneamente con un anticoagulante oral y una tetraciclina puede aparecer un efecto hipoprotrombinémico aditivo.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Sin embargo, se ha descrito que las tetraciclinas pueden producir hipoprotrombinemia posiblemente secundaria a cambios en la flora intestinal que sintetiza vitamina K.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción es baja, por lo que no es necesario tomar a priori ninguna medida. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Scarrone LA et al. A comparative evaluation of tromexan and dicoumarol in the treatment of thromboembolic conditions based on experience with 514 patients. *Circulation* 1952; 6: 489.

Wright IS. Pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation* 1952; 5: 178.

VANCOMICINA



La vancomicina puede producir un pequeño aumento en los efectos de la warfarina.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Aunque la relevancia clínica de esta interacción parece escasa, puede ser conveniente controlar los tiempos de protrombina y reajustar la dosis del anticoagulante.

Angaran DM et al. The influence of prophylactic antibiotics on the warfarin anticoagulation response in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. *Ann Surg* 1984; 199: 107-111.

Antifúngicos

FLUCONAZOL



La administración de fluconazol aumenta los efectos de los anticoagulantes orales, y puede ocasionar la aparición de hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

Es posible que el fluconazol inhiba las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, reduzca su eliminación y aumente sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Es conveniente controlar el tiempo de protrombina, reajustar la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Black DJ et al. An evaluation of the effect of fluconazole on the stereoselective metabolism of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 184.

Kerr HD. Case report: potentiation of warfarin by fluconazole. *Am J Med Sci* 1993; 305: 164-165.

GRISEOFULVINA



La griseofulvina puede inhibir la respuesta de la warfarina y, posiblemente, de otros anticoagulantes orales en algunos pacientes.

Mecanismo de acción

La griseofulvina es un inductor enzimático que aumenta el metabolismo y disminuye las concentraciones plasmáticas y la semivida de los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta es necesario monitorizar el tiempo de protrombina y, según éste, reajustar la dosis del anticoagulante oral.

Cullen SA, Catalano PM. Griseofulvin-warfarin antagonism. *JAMA* 1967; 199: 582.

Okino K, Weibert RT. Warfarin-griseofulvin interaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 291-293.

ITRACONAZOL



Existe un caso documentado de un notable aumento de los efectos anticoagulantes de la warfarina con aparición de hemorragias.

Mecanismo de acción

Aunque se desconoce, es posible que el itraconazol inhiba las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, reduzca su eliminación y aumente sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Este único caso plantea la necesidad de controlar el tiempo de protrombina y vigilar la aparición de hemorragias.

Yeh J et al. Potentiation of action of warfarin by itraconazole. *BMJ* 1990; 310: 669.

KETOCONAZOL



Se ha descrito en un estudio un notable aumento de los efectos anticoagulantes de la warfarina en 3 pacientes tratados simultánea-

mente con ketoconazol. Sin embargo, esta interacción no se ha confirmado en otros estudios.

Mecanismo de acción

El ketoconazol puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, reducir su eliminación y aumentar sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos debidos a esta interacción parece baja. Sin embargo, es conveniente controlar el tiempo de protrombina, reajustar la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias, sobre todo en pacientes ancianos.

Simpson JG et al. Potentiation of oral anticoagulants by ketoconazole. *BMJ* 1984; 288: 646.
Smith AG. Potentiation of oral anticoagulants by ketoconazole. *BMJ* 1984; 288: 188-189.

MICONAZOL



La administración de miconazol aumenta de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales y puede inducir la aparición de hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

El miconazol inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo de los anticoagulantes orales (citocromo P450CYP2C9), reduce su eliminación e incrementa sus efectos.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no fuera posible, se recomienda monito-

rizar el tiempo de protrombina, vigilar la posible aparición de hemorragias y reducir la dosis del anticoagulante oral adecuadamente.

Colquhoun MC et al. Interaction between warfarin and miconazole oral gel. *Lancet* 1987; i: 695.
O'Reilly RA et al. Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 656-657.

TERBINAFINA



No se han descrito interacciones entre este antifúngico y los anticoagulantes orales. Sin embargo, se ha documentado el caso de un paciente en el que la asociación aumentaba el tiempo de protrombina y produjo una hemorragia digestiva, y otro en el que fue necesario aumentar la dosis de warfarina para mantener su efecto anticoagulante.

Mecanismo de acción

Se ha sugerido que la terbinafina podría interactuar con el metabolismo de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes tratados con warfarina que reciban terbinafina y reajustar la dosis de warfarina si fuera necesario.

Guerret M et al. Evaluation of effects of terbinafine on single oral dose pharmacokinetics and anticoagulant actions of warfarin in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 767-773.
Gupta Ak, Ross GS. Interaction between terbinafine and warfarin. *Dermatology* 1998; 196: 266-267.
Warwick JA, Corrall RJ. Serious interaction between warfarin and oral terbinafine. *Br Med J* 1998; 316: 440.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Los AINE producen irritación/ulceración del tracto gastrointestinal y, además, algunos presentan propiedades antiagregantes plaquetarias. Ambas acciones permiten explicar la aparición de hemorragias digestivas producidas por los AINE. Por otro lado, los AINE desplazan a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas y aumentan las concentraciones plasmáticas de su forma libre-activa y su efecto hipoprotrombinémico. Como consecuencia, aumenta de forma considerable el riesgo de aparición de hemorragias. Por tanto, en un paciente tratado con anticoagulantes orales la adición de un AINE obliga a controlar el tiempo de protrombina, reajustar la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias. De hecho, diversos estudios han demostrado que la asociación de AINE y anticoagulantes orales aumenta hasta más de diez veces la incidencia de hemorragias digestivas en ancianos. Este hallazgo, por sí sólo, confirma la necesidad de controlar a los pacientes en el que ambos grupos de fármacos se asocian.

Por otro lado, se ha descrito que algunos AINE (bronfenaco, diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, baproxeno, oxaproquina, piroprofeno, tenoxicam) presentan un menor riesgo de aparición de hemorragias cuando se asocian con anticoagulantes orales. Éstos serán los fármacos de elección para evitar la posible aparición de hemorragias.

■ ÁCIDO MECLOFENÁMICO



La administración del ácido meclofenámico puede aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina.

AMA. Drug Evaluation, 6.0 ed. Chicago: AMA, 1986; 1.066.

Baragar FD, Smith TC. Drug interaction studies with sodium meclofenamate (Meclofen). Curr Ther Res 1978; 23: S51.

Mecanismo de acción

El ácido meclofenámico produce erosión de la mucosa gástrica e inhibición de la agregación plaquetaria, lo que aumenta el riesgo de hemorragias.

Implicaciones clínicas

Debe vigilarse el tiempo de protrombina y, si fuera necesario, modificar la dosis de warfarina. Es posible reemplazar el ácido meclofenámico por otros AINE, como el naproxeno o el ibuprofeno, que no presentan esta interacción.

■ ÁCIDO MEFENÁMICO



La administración de ácido mefenámico puede producir un pequeño aumento del efecto hipoprotrombinémico de la warfarina.

Mecanismo de acción

El ácido mefenámico puede desplazar a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas e incrementar sus concentraciones plasmáticas de la forma libre-activa del fármaco y su actividad farmacológica. Además, al igual

que otros AINE, produce erosión de la mucosa gastrointestinal e inhibe la agregación plaquetaria, efectos que facilitan la posible aparición de episodios hemorrágicos.

Implicaciones clínicas

Cuando se asocian warfarina y ácido mefenámico es necesario reducir la dosis del anticoagulante.

Anon. Today's drugs. Mefenamic acid. BMJ 1966; 2: 1.506.

Sellers EM et al. Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic an nalidixic acids. Clin Pharmacol Ther 1970; 11: 524.

■ ANTIRREUMÁTICOS: GLUCOSAMINA



La glucosamina puede producir un aumento transitorio del efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina y reajustar, si fuera preciso, la dosis del anticoagulante, con el fin de evitar la posible aparición de hemorragias.

■ ASPIRINA Y OTROS SALICILATOS



La administración conjunta de dosis de 500 mg/día de aspirina y anticoagulantes orales aumenta la probabilidad de aparición de hemorragias. A dosis superiores (2 g/día), utilizadas en procesos articulares, aumenta el tiempo de protrombina, por lo que el riesgo de la interacción aumenta de forma notable. Sin embargo, a dosis bajas (75-100 mg/día), habitualmente utilizadas como antiagregante

plaquetario, el riesgo de hemorragia es menor.

Mecanismo de acción

La aspirina inhibe la agregación plaquetaria y, además, produce irritación gastrointestinal. A dosis altas produce un efecto hipoprotrombinémico directo, similar al de los anticoagulantes, que se revierte con vitamina K y que parece asociado con su capacidad para inhibir la síntesis de protrombina. Todas estas acciones facilitan directamente la aparición de hemorragias.

Implicaciones clínicas

Se debe advertir al paciente tratado con anticoagulantes del riesgo produce que la administración de aspirina con fines antipiréticos o analgésicos; también se le debe advertir del riesgo que pueden conllevar formulaciones antigripales o antirresfriado que no precisan receta y que se anuncian en los medios de comunicación. En la mayoría de los pacientes, la interacción de anticoagulantes orales con dosis bajas de aspirina (75 mg) parece tener poca relevancia clínica.

Sin embargo, existen pacientes con un alto riesgo de trombosis en los que la asociación de aspirina con anticoagulantes orales está indicada. Así, se ha demostrado que esta asociación disminuye las complicaciones tromboembólicas y la mortalidad en pacientes con prótesis valvulares. En estos pacientes y en otros que presentan un alto riesgo tromboembólico, el beneficio de la asociación posiblemente supera el riesgo de aparición de hemorragias.

Turpie A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. N Engl J Med 1993; 329: 524-529.

Watson RM, Pierson NJ. Effect of anticoagulant therapy upon aspirin-induced gastrointestinal bleeding. Circulation 1961; 24: 613.

CELECOXIB



Este inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 no modifica el tiempo de hemorragia o la agregación plaquetaria. Inicialmente, se dijo que no modificaba el efecto anticoagulante de la warfarina. Sin embargo, estudios recientes indican que el celecoxib puede potenciar los efectos de la warfarina.

Mecanismo de acción

El celecoxib se biotransforma a través del citocromo P450CYP2C) que, a su vez, biotransforma a la S-warfarina. Por tanto, es posible que el celecoxib inhiba la biotransformación de la S(-)-warfarina y aumente sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Debe monitorizarse el tiempo de protrombina y, si fuera necesario, reducir la dosis de warfarina y de celecoxib.

Haase K et al. Potential interaction between celecoxib and warfarin. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 666-667.

Mersfelder T, Steward L. Warfarin and celecoxib interaction. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 325-327.

DICLOFENACO



Parece no interactuar con los anticoagulantes orales, siendo uno de los AINE más seguros cuando se administra de forma conjunta con anticoagulantes orales. Sin embargo, es necesario vigilar la posible aparición de hemorragias debido a que produce erosión de la mucosa gástrica así como inhibición de la agregación plaquetaria.

DIFLUNISAL



La administración de diflunisal puede aumentar los efectos anticoagulantes del acenocumarol y, quizás, de la warfarina.

Mecanismo de acción

El diflunisal desplaza a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas. Además, produce erosión de la mucosa gástrica, así como inhibición de la agregación plaquetaria.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación y se utilizarán otros AINE, como el naproxeno o el ibuprofeno. Si no es posible, se debe controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Serlin MJ et al. Interaction between diflunisal and warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 493.

Tempero KP et al. Diflunisal: a review of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, drug interactions and special tolerability studies in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 31S.

ETODOLACO



El etodolaco apenas interactúa con la warfarina. Sin embargo, es necesario vigilar la posible aparición de hemorragias debido a que el etodolaco posee cierta acción antiagregante plaquetaria.

FELBAMATO



La administración de felbamato puede producir un aumento destacado en las acciones de anticoagulantes de la warfarina.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Cuando se asocian warfarina y felbamato es necesario reducir la dosis del anticoagulante y vigilar el tiempo de protrombina.

Glue P et al. Warfarin-felbamato interaction: first report. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 805.

FENILBUTAZONA

La administración de fenilbutazona aumenta de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

La fenilbutazona inhibe el metabolismo de la warfarina e incluso la desplaza de su unión a proteínas plasmáticas. Además, produce erosión de la mucosa gástrica, así como inhibición de la agregación plaquetaria.

Implicaciones clínicas

Se recomienda evitar esta asociación, y deberá sustituirse la fenilbutazona por otros AINE, como el naproxeno o el ibuprofeno, que no presentan este riesgo.

Aggeler PM et al. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *N Engl J Med* 1967; 276: 496.

O'Reilly RA. The binding of sodium warfarin to plasma albumin and its displacement by phenylbutazone. *Ann NY Acad Sci* 1973; 226: 293.

FLOCTAFENINA

La administración de floctafenina aumenta los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina, reducir la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Boeijinga JK et al. De invloed van floctafenine (Idalon) op antistollingsbehandeling met coumarinederivaten. *Ned T Geneesk* 1981; 125: 1.931-1.935.

GALAFENINA

La administración de galafenina aumenta los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina, reducir la dosis del anticoagulante y vigilar la posible aparición de hemorragias.

IBUPROFENO

El ibuprofeno parece no interactuar con los anticoagulantes orales y es uno de los AINE más seguros cuando se administra de forma conjunta con los anticoagulantes orales. Sin embargo, es necesario vigilar la posible aparición de hemorragias debido a que produce erosión de la mucosa gástrica, así como inhibición de la agregación plaquetaria.

Penner JA et al. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975; 18: 862.

Thilo D et al. A study of the effects of the anti-rheumatic drug ibuprofen (Rufen) on patients being treated with the oral anti-coagulant phenprocoumon (Marcoumar). *J Int Med Res* 1974; 2: 276.

INDOMETACINA

La indometacina parece no interactuar con los anticoagulantes orales. Sin embargo, es necesario vigilar la posible aparición de hemorragias, debido a que al ser uno de los AINE más potentes produce irritación de la mucosa gástrica e inhibe la agregación plaquetaria. Ambas acciones explican la aparición de hemorragias, independientemente de la posible interacción con los anticoagulantes orales.

Chan TYK et al. Adverse interaction between warfarin and indomethacin. *Drug Saf* 1994; 10: 267-269.

Vesell ES et al. Failure of indomethacin and warfarin to interact in normal human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1975; 19: 486-495.

KETOPROFENO

Sólo existe un caso documentado de interacción entre warfarina y ketoprofeno, que evolucionó hacia una excesiva hipoprotrombinaemia y aparición de hemorragias.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Teniendo en cuenta los datos disponibles, se considera que el ketoprofeno no interactúa con los anticoagulantes orales.

Flessner MF et al. Prolongation of prothrombin time and severe gastrointestinal bleeding associated with combined use of warfarin and ketoprofen. *JAMA* 1988; 259: 353.

KETOROLACO

El ketorolaco no parece interactuar con los anticoagulantes orales. Sin embargo, debido a sus acciones lesivas sobre la mucosa gastrointestinal, pueden aparecer hemorragias gastrointestinales notables cuando se asocia con anticoagulantes orales. Por tanto, esta asociación debe estar contraindicada.

Committee on the safety of medicines. Current problems in pharmacovigilance 1993; 19: 5-6.

Toon S et al. Investigations into the potential effects of multiple dose ketorolac on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 743-750.

LORNOXICAM

La administración del lornoxicam puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la warfarina y aumentar sus efectos anticoagulantes.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque es posible que el lornoxicam inhiba el metabolismo de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Es necesario vigilar la posible aparición de hemorragias y reducir la dosis de warfarina. Aunque no existe información disponible sobre otros anticoagulantes orales, parece lógico tomar precauciones similares con éstos.

Ravic M et al. A study of the interaction between lornoxicam and warfarin in healthy volunteers. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 413-414.

Ravic M, Turner P. Study of a potential effect of chlorzetenoxicam on the anticoagulant activity of warfarin. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 1.030.

METAMIZOL (DIPIRONA)

El metamizol puede producir un aumento transitorio del efecto anticoagulante del fenprocumón. Sin embargo, no existen estudios que describan interacciones con la warfarina o el acenocumarol.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

El metamizol produce discrasias sanguíneas (agranulocitosis), lo que obliga a controlar la aparición de hemorragias cuando se asocia con anticoagulantes orales.

Badian M et al. There is no interaction between dipyrone (metamizol) and the anticoagulants phenprocoumon and ethylbiscoumacetate, in normal caucasian subjects. *Int J Pharm* 1984; 18: 9-15.

Mehvar SR, Jamali F. Dipyrone-ethylbiscoumacetate interaction in man. *Int J Pharm* 1981; 7: 293-298.

NAPROXENO

El naproxeno no parece interactuar con los anticoagulantes orales y es uno de los AINE más seguros cuando se administra de forma conjunta con los anticoagulantes orales. Sin embargo, puede producir hemorragias diges-

tivas, ya que provoca erosión de la mucosa gástrica, así como inhibición de la agregación plaquetaria.

Jain A et al. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 61.
Slattery JT et al. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of single dose warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 51.

■ PARACETAMOL



El paracetamol parece no interactuar con los anticoagulantes orales a dosis bajas. Sin embargo, puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante si se utilizan dosis altas de paracetamol de forma crónica.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

La administración conjunta de un anticoagulante oral y de paracetamol parece segura, aunque a dosis altas de este último es necesario controlar el tiempo de protrombina y la aparición de hemorragias. El paracetamol presenta un menor riesgo ulcerogénico y menor actividad antiagregante plaquetaria que el ácido acetilsalicílico, por lo que el riesgo de aparición de hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes orales es muy inferior en pacientes tratados con el paracetamol.

Antlitz AM et al. Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. *Curr Ther Res* 1968; 10: 501.

Boeijinga JJ et al. Interaction between paracetamol and coumarin anticoagulants. *Lancet* 1982; 77: 506.

■ PIROXICAM



La administración del piroxicam aumenta los efectos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

El de los AINE.

Implicaciones clínicas

Es necesario reducir la dosis de piroxicam y controlar el tiempo de protrombina ante el riesgo de que aparezcan hemorragias. Éstas se ven potenciadas porque el piroxicam produce erosión de la mucosa gástrica e inhibe la agregación plaquetaria.

Mallet L, Cooper JW. Prolongation of prothrombin time with the use of piroxicam and warfarin. *Can J Hosp Pharm* 1991; 44: 93-94.

Rhodes RS et al. A warfarin-piroxicam drug interaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 556-558.

■ ROFECOXIB



Este inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 no modifica el tiempo de sangría o la agregación plaquetaria. Inicialmente se dijo que no modificaba el efecto anticoagulante de la warfarina. Sin embargo, el rofecoxib aumenta las concentraciones plasmáticas de R(+)-warfarina y el tiempo de protrombina.

Mecanismo de acción

Es posible que el rofecoxib inhiba la biotransformación de este enantiómero y aumente sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Debe monitorizarse el tiempo de protrombina y, si fuera necesario, reducir la dosis de warfarina y de rofecoxib.

Schwartz J et al. The effect of rofecoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 626-636.

■ SULINDACO



La administración de sulindaco aumenta de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Sin embargo, igual que otros AINE, el sulindaco produce irritación gastrointestinal, inhibe la agregación plaquetaria y puede producir hemorragias digestivas.

Implicaciones clínicas

Aunque se desconoce la frecuencia de esta interacción, se recomienda vigilar la posible aparición de hemorragias. También es aconsejable reemplazar el sulindaco por otros AINE más seguros, como el naproxeno o el ibuprofeno.

Carter SA. Potential effect of sulindac on response of prothrombin time to oral anticoagulants. *Lancet* 1979; ii: 698.

Ross JRY, Beeley L. Sulindac, prothrombin time and anticoagulants. *Lancet* 1979; ii: 1.075.

TENOXICAM



El tenoxicam parece no interaccionar con los anticoagulantes orales.

Eichler HG et al. Absence of interaction between tenoxicam and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 227-229.

Antineoplásicos

La administración conjunta de fármacos antineoplásicos y warfarina puede producir tanto un aumento como una reducción de los efectos anticoagulantes de ésta dependiendo del antineoplásico utilizado. Se ha descrito un aumento de los efectos de la warfarina en pacientes tratados con 5-bromodesoxiuridina, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, ifosfamida, interferón, metotrexato, mustina (metacloretamina), procarbina, vincristina y vindesina, entre otros. Por el contrario, se ha descrito una reducción de los efectos anticoagulantes en pacientes tratados con azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina y mitotano.

Mecanismo de acción

Se desconoce. En el caso de la mercaptopurina, se ha descrito que aumenta la síntesis y/o la actividad de la protrombina. El etopósido puede desplazar a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, aumentar sus concentraciones plasmáticas y su acción hipoprotrombinémica.

Implicaciones clínicas

Es conveniente monitorizar los tiempos de protrombina al iniciar o retirar el tratamiento con los antitumorales antes mencionados con el fin de conocer el estado de anticoagulación del paciente y, si es necesario, modificar la dosis de éste.

Tashima CK. Cyclophosphamide effect on coumarin anticoagulation. *South Med J* 1979; 72: 633.

INTERFERÓN



La administración de interferón alfa-2b y beta puede aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina.

protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Adachi Y et al. Potentiation of warfarin by interferon. *BMJ* 1995; 311: 292.

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud, aunque el interferón puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, reducir su eliminación y aumentar sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

La información acerca de esta interacción es escasa. Sin embargo, es conveniente reducir la dosis de warfarina, controlar el tiempo de

TAMOXIFENO



La administración de tamoxifeno aumenta de forma notable los efectos hipoprotrombinémicos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Es posible que ambos fármacos compitan por el sistema enzimático implicado en su metabolismo, lo que conducirá a

una reducción de la velocidad de metabolización del anticoagulante y a un aumento de sus efectos. Por otro lado, los anticoagulantes orales disminuyen el efecto antineoplásico del tamoxifeno.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina y reducir, al menos en un 50%, la dosis

del anticoagulante. También es necesario aumentar la dosis de tamoxifeno para mantener su acción antitumoral.

Lodwick R et al. Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. BMJ 1987; 295: 1.141.

Tenni P et al. Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. BMJ 1989; 298: 93.

Antituberculosos

■ ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO (PAS)/ISONIACIDA

Sólo hay un caso en el que se describe un aumento de los efectos anticoagulantes y la consiguiente aparición de hemorragias debida a la administración concomitante de warfarina e isoniácida.

Mecanismo de acción

La isoniácida puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina y reducir su eliminación.



Implicaciones clínicas

La información acerca de esta interacción es escasa. Sin embargo, puede ser conveniente vigilar la aparición de hemorragias y ajustar la dosis de warfarina en algunos pacientes.

Kiblawi SS. Influence of isoniazid on the anticoagulant effect of warfarin. Clin Ther 1979; 2: 235.

Rosenthal AR et al. Interaction of isoniazid and warfarin. JAMA 1977; 238: 2.177.

Aparato cardiovascular

9.1. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

■ ÁCIDO ACETILSALICÍLICO



Véase AINE.

■ DIPIRIDAMOL



Se ha descrito la aparición de hematomas y hemorragias en pacientes tratados de forma conjunta con dipiridamol y anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud, aunque la acción antiagregante plaquetaria del dipiridamol puede estar implicada.

Implicaciones clínicas

Aunque la información acerca de esta interacción es escasa, parece conveniente controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias, ya que éstas pueden observarse aun con tiempos de protrombina normales.

Kalowski S, Kincaid-Smith P. Interaction of dipyridamole with anticoagulants in the treatment of glomerulonephritis. *Med J Aust* 1973; 2: 164.

■ PENTOXIFILINA



La pentoxifilina aumenta los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Mecanismo de acción

La pentoxifilina modifica las propiedades plaquetarias y puede producir hemorragias incluso en ausencia de anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Dado que existe el riesgo de hemorragias, es necesario controlar la aparición de éstas y el tiempo de protrombina cuando la pentoxifilina se asocia con un anticoagulante oral.

Dettori AG et al. APIC study group. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. *Angiology* 1989; 4: 234-238.

Oren R et al. Pentoxifylline-induced gastrointestinal bleeding. *DICP Ann Pharmacother* 1992; 25: 315-316.

■ VINPOCETINA



La vinpocetina puede reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

La información acerca de esta interacción es escasa y su relevancia clínica no es bien conocida, motivo por el que se recomienda controlar el tiempo de protrombina.

Hitzenberger G et al. Influence of vinpocetine on warfarin-induced inhibition of coagulation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 323-328.

9.2. ANTICOAGULANTES

■ FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS



La hirudina y sus análogos (lepidurina, hirulog) inhiben la trombina y ejercen una acción anticoagulante que aumenta la incidencia de

hemorragias cuando se asocian con los anti-coagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar los tiempos de protrombina y el de tromboplastina parcial activada y reajustar las dosis del anticoagulante oral con el fin de reducir y/o prevenir la aparición de hemorragias.

HEPARINAS



Las heparinas, fraccionadas o de bajo peso molecular, inhiben la coagulación, producen hemorragias y potencian los efectos hipoprotrombinémicos de los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar los tiempos de protrombina y el de tromboplastina parcial activada y reajustar las dosis del anticoagulante oral con el fin de reducir y/o prevenir la aparición de hemorragias.

9.3. ANTIHIPERTENSIVOS

ANTAGONISTAS DEL CALCIO



Los antagonistas del calcio (felodipina, diltiazem) no presentan interacciones con la warfarina y el fenprocumón. Por tanto, no es preciso adoptar ninguna precaución cuando estos fármacos se asocian.

Abernethy DR et al. Selective inhibition of warfarin metabolism by diltiazem in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 411-415.
Lucas BD et al. Assessment of a possible pharmacokinetic interaction between diltiazem and warfarin. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 259.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT1



No se han descrito interacciones entre warfarina y losartán, olmesartán, valsartán o irbesartán.

En un estudio abierto, la administración de candesartán a voluntarios sanos disminuyó en un 7% los niveles plasmáticos de warfarina, mientras que la administración de telmisartán los aumentaba; sin embargo, el tiempo de protrombina no se modificaba, por lo que no se considera que esta interacción tenga relevancia clínica.

Por tanto, no es necesario reajustar la dosis de los antagonistas de los receptores AT1 en pacientes tratados con warfarina.

Kazierad DJ, Martin DE, Ilson B et al. Eprosartan does not affect the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 649-653.
Mangold B, Gielsdorf W, Marino MR. Irbesartan does not affect the steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 593-598.

BLOQUEADORES BETAADRENÉRGICOS



Los bloqueadores betaadrenérgicos no modifican los efectos de los anticoagulantes orales (fenprocumón, warfarina). Se ha descrito algún caso de aumento de las concentraciones plasmáticas de warfarina (10-15%) tras la administración de propranolol y de fenprocumón en pacientes tratados con metoprolol.

Mecanismo de acción

Se ha descrito que propranolol y metoprolol pueden reducir el flujo y el metabolismo hepático de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina con el fin de controlar el posible riesgo de hemorragias.

Scott et al. Interaction between warfarin and propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 559-563.
Bax N et al. Inhibition of drug metabolism by beta-adrenoceptor antagonists. *Drugs* 1983; 25 (supl 2): 121-124.

■ DIURÉTICOS



Los efectos anticoagulantes de la fenprocumona y la warfarina no se modifican en pacientes tratados con bumetanida, furosemida, torasemida o clorotiacida. Sin embargo, se ha descrito una discreta reducción de los efectos de la warfarina cuando se asocia con clortalidona o espironolactona.

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que las tiacidas aumentan la síntesis de factores de la coagulación. Sin embargo, esta explicación no concuerda con el hallazgo de que no existe interacción con los diuréticos del asa. La espironolactona aumenta la síntesis de factores de la coagulación.

Implicaciones clínicas

Los ensayos clínicos han demostrado que, en general, los diuréticos del asa y tiacídicos no interactúan con los anticoagulantes orales y que no es necesario mantener ninguna precaución cuando ambos grupos de fármacos se asocian. En pacientes tratados con espironolactona debe controlarse el tiempo de protrombina y reajustar la dosis del anticoagulante oral.

O'Reilly RA et al. Impact of aspirin and chlorthalidone on the pharmacodynamics of oral anticoagulant drugs in man. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 173.

Petrick RJ et al. Interaction between warfarin and ethacrynic acid. *JAMA* 1975; 231: 843-844.

■ INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSIVA DE LA ANGIOTENSINA (IECA)



Los IECA no parecen interactuar con los anticoagulantes orales.

Boeijinga JK et al. Absence of interaction between the ACE inhibitor cilazapril and coumarin derivatives in elderly patients on long term oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 553P.

Boeijinga JK et al. No interaction between ramipril and coumarine derivatives. *Curr Ther Res* 1988; 44: 902-908.

■ NITRATOS



No se han descrito interacciones entre los nitratos y los anticoagulantes orales.

9.4. FIBRINOLÍTICOS



Facilitan la degradación de la fibrina y de los factores V y VIII de la coagulación, de la trombospondina y la fibronectina, y de las glucoproteínas IIb/IIIa. Todas estas acciones contribuyen a transformar la sangre en hipocoagulable y a reducir la adhesión y agregación plaquetarias.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina y reajustar las dosis del anticoagulante oral con el fin de reducir y/o prevenir la aparición de hemorragias.

9.5. VASODILATADORES

■ DIAZÓXIDO



Se ha descrito un aumento del efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes orales en pacientes tratados con diazóxido por vía intravenosa.

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud, aunque se ha propuesto que el diazóxido puede desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Aunque la información de que se dispone acerca de esta interacción es escasa, parece conveniente controlar el tiempo de protrombina.

Aparato digestivo

10.1. ANTIÁCIDOS

Las sales de aluminio y el hidróxido de magnesio parecen no interactuar con la warfarina o el dicumarol. Sin embargo, es posible que el trisilicato de magnesio aumente la absorción de la warfarina e incremente sus concentraciones plasmáticas, aunque esta interacción tendrá escasa relevancia clínica.

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que el dicumarol puede formar un complejo con el magnesio que facilitará su absorción.

Implicaciones clínicas

No es necesaria ninguna precaución especial en el caso de las sales de aluminio y magnesio, ya que las interacciones observadas carecen de relevancia clínica.

Ambre JJ, Fischer LJ. Effect of coadministration of aluminium and magnesium hydroxides on absorption of anticoagulants in man. Clin Pharmacol Ther 1973; 12: 231.

McElnay JC et al. Interaction of warfarin with antacid constituents. BMJ 1978; 2: 1.166.

10.2. ANTIEMÉTICOS

CISAPRIDA

La cisaprida aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

La cisaprida puede inhibir el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, au-

mentar sus concentraciones plasmáticas y sus efectos hipoprotrombinémicos.

Implicaciones clínicas

Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina y reajustar la dosis del anticoagulante oral.

METOCLOPRAMIDA

La metoclopramida puede aumentar ligeramente los efectos anticoagulantes de la fenprocumona. Sin embargo, esta interacción no parece producirse con la warfarina o el acenocumarol. El mecanismo y la importancia clínica de esta interacción son desconocidos.

Wesermeyer D et al. Cisaprid und Metoclopramid auf die Bioverfügbarkeit von Phenprocoumon. Hämostaseologie 1991; 11: 95-102.

10.3. ANTIULCEROSOS

ANTIHISTAMÍNICOS H₂

La administración de cimetidina aumenta de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales y puede ocasionar la aparición de hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente. Sin embargo, otros antihistamínicos H₂ (famotidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina) no parecen interactuar con los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

La cimetidina inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo (hidroxilación) de los an-

ticoagulantes orales, reduce su eliminación e incrementa sus efectos. La cimetidina interactúa estereoselectivamente con la R(+)-warfarina, pero no con el otro isómero. Los restantes antihistamínicos no actúan como inhibidores enzimáticos, por lo que no interactúan con los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

La interacción cimetidina-anticoagulantes orales es importante, por lo que es necesario controlar los tiempos de protrombina, vigilar la posible aparición de hemorragias y reducir la dosis del anticoagulante. Por todo ello, se recomienda que en pacientes tratados con anticoagulantes orales se utilicen otros antihistamínicos H₂ distintos de la cimetidina. Aun así, es conveniente controlar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias, particularmente si se administran en pacientes con antecedentes de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Baciewicz AM, Morgan PJ. Ranitidine-warfarin interaction. *Ann Intern Med* 1990; 12: 76-77.
Hetzl D et al. Cimetidine interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet* 1979; ii: 317.

MISOPROSTOL

Existe algún caso de reducción de los efectos anticoagulantes del acenocumarol tras la administración de misoprostol.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Aunque la información es escasa, parece conveniente controlar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Martin MP et al. Interaction entre le misoprostol et l'acenocoumarol. *La Presse Med* 1995; 24: 195.

OMEPRAZOL

El omeprazol produce un discreto aumento en los efectos anticoagulantes orales de la warfarina y se ha descrito un caso en el que se observó la aparición de hemorragias.

Mecanismo de acción

Esta interacción se ha atribuido a la inhibición estereoselectiva del metabolismo hepático de la (R)-warfarina, el enantiómero menos potente del fármaco, reduciendo su eliminación.

Implicaciones clínicas

Aunque la información acerca de esta interacción es escasa, en pacientes tratados con warfarina se debe controlar el tiempo de protrombina y vigilar la aparición de hemorragias.

Jensen JC, Gugler R. Inhibition of human liver cytochrome P-450 by omeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 328-330.

Sutfin T et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 176-184.

Unge P et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 509-512.

PANTOPRAZOL

No se han descrito interacciones entre pantoprazol y warfarina.

SUCRALFATO

Existe algún caso descrito en el que el sucralfato puede producir, en ocasiones, una notable reducción de los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud. Es posible que el sucralfato pueda adsorber la warfarina, lo que reducirá su biodisponibilidad oral.

Implicaciones clínicas

Dado que la interacción entre ambos fármacos no es frecuente, puede realizarse esta asociación, pero teniendo presente que puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis de la warfarina en el caso de que aparezca una reducción de sus efectos. En la práctica, lo mejor será reemplazar el sulfacato por ranitidina, famotidina o nizatidina, que no presentan esta interacción.

Braverman SE, Marino MT. Sucralfate-warfarin interaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 913.

Mungall D et al. Sulcrate and warfarin. *Ann Int Med* 1983; 98: 557.

10.4. LAXANTES



La administración conjunta de anticoagulantes orales y fármacos laxantes parece no provocar efectos adversos. Sin embargo, son necesarios más estudios.

Robinson DS et al. Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 491.

Hipolipemiantes

■ ATORVASTATINA



Se ha descrito una ligera reducción del tiempo de protrombina, particularmente en las dos primeras semanas de tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina, que posteriormente retorna a la normalidad.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Es posible que la atorvastatina inhiba las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina o desplace temporalmente a ésta de su unión a proteínas plasmáticas.

Implicaciones clínicas

No parece necesario reajustar la dosis de atorvastatina o de warfarina cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta.

Stern R et al. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1.062-1.064.

ten la afinidad del anticoagulante por sus sitios receptores y disminuyan la síntesis de los factores de coagulación en el hígado.

Implicaciones clínicas

Esta interacción está bien documentada y es clínicamente relevante (20-100% de los pacientes tratados) con el clofibrato; la importancia de la interacción no es tan clara con los restantes fibratos. Para evitar la aparición de hemorragias se recomienda controlar el tiempo de protrombina y reducir la dosis del anticoagulante al menos en un 30-50% y, si fuera posible, evitar la asociación con el clofibrato.

Oliver MF et al. Effect of atromid and ethyl chlorophenoxy-isobutyrate on anticoagulant requirements. *Lancet* 1963; i: 143.

Rogen AS, Ferguson JC. Effect of atromid on anticoagulant requirements. *Lancet* 1963; i: 272.

■ FIBRATOS



Los fibratos (bezafibrato, clofibrato y gemfibrocilo) aumentan los efectos de los anticoagulantes orales y pueden ocasionar hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

Se desconoce. El clofibrato puede desplazar a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas, pero este efecto no parece ser suficiente para explicar la interacción. Otra posible explicación puede ser que los fibratos aumen-

■ FLUVASTATINA



Se han descrito hasta 6 pacientes tratados con warfarina en los que el tiempo de protrombina aumentó tras la administración de fluvastatina.

Mecanismo de acción

Desconocido, aunque podría explicarse porque la fluvastatina inhibe el citocromo P450 CYP2C9.

Implicaciones clínicas

En pacientes tratados con esta combinación se debe monitorizar el tiempo de protrombi-

na y reducir la dosis de warfarina para alcanzar el efecto anticoagulante deseado.

Trilli L et al. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1399-1402.

Kline S, Harrell C. Potential warfarin-fluvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 790.

LOVASTATINA



La lovastatina puede aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina en algunos pacientes y aparecer hemorragias si no se reduce la dosis de la warfarina.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Es posible que la lovastatina inhiba las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina y desplace a ésta de su unión a proteínas plasmáticas, reduzca su eliminación e incremente sus concentraciones plasmáticas y su efecto hipoprotrombinémico.

Implicaciones clínicas

Disponemos de una escasa información acerca de esta interacción, por lo que se recomienda controlar el tiempo de protrombina y reducir la dosis de warfarina con el fin de prevenir la aparición de hemorragias.

Ahmad S. Lovastatin. Warfarin interaction. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2.407.

Tobert JA et al. Clinical experience with lovastatin. *Am J Cardiol* 1990; 65: 23F-26F.

PRAVASTATINA



No interacciona con los anticoagulantes orales.

O'Rangers EA et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on the anticoagulant response to warfarin. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 349.

RESINAS HIPOCOLESTEROLEMIANTES



La administración de colestiramina o colestipol puede inhibir la respuesta hipoprotrombinémica de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Ambas resinas adsorben el anticoagulante oral en el tubo digestivo e inhiben su absorción intestinal y su recirculación enterohepática. También reducen la absorción digestiva de vitamina K, lo que puede traducirse en un efecto hipoprotrombinémico.

Implicaciones clínicas

Para evitar esta interacción, se recomienda no administrar de forma simultánea las resinas y los anticoagulantes orales, y estos últimos deben administrarse unas 4-6 h después de la resina. Pero incluso en estas circunstancias, la colestiramina puede reducir las concentraciones plasmáticas de aquellos anticoagulantes orales (warfarina, fenprocumona) que sufren recirculación enterohepática.

Gross I et al. Hypoprotrombinemia and hemorrhage associated with cholestyramine therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72: 95.

Jahnchen E et al. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 437.

SIMVASTATINA



La simvastatina produce un discreto aumento de los efectos anticoagulantes de la warfarina. Sin embargo, se ha descrito un caso en el que se produjo un aumento en los efectos más notable.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque no desplace a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas.

Implicaciones clínicas

La información acerca de esta interacción es escasa. Sin embargo, es conveniente controlar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias, sobre todo en los primeros días de tratamiento conjunto.

Beeley L et al. Newsletter of the West Midlands Centre Adverse Drug Reaction Reporting, 1991; julio: 3.

Gaw A, Wosornu D. Simvastatin during warfarin therapy in hyperlipoproteinaemia. Lancet 1992; 340: 979-980.

Hipouricemiantes

■ ALOPURINOL



En la mayoría de los pacientes no se produce ningún tipo de interacción entre el alopurinol y los anticoagulantes orales (warfarina, dicumarol, fenprocumón). Sin embargo, se han descrito casos aislados caracterizados por hipoprotrombinemia y hemorragias.

Mecanismo de acción

Se ha sugerido que el alopurinol puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo hepático de los anticoagulantes, lo que reducirá su aclaramiento y aumentará su semivida plasmática.

Implicaciones clínicas

Puesto que esta interacción es poco frecuente y no es posible predecir en qué pacientes puede aparecer, se recomienda controlar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias en todos los pa-

cientes tratados con un anticoagulante y a los que se asocia alopurinol.

Self TH et al. Drug enhancement of warfarin activity. *Lancet* 1975; ii: 557.

Vesell ES et al. Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortriptyline. *N Engl J Med* 1970; 283: 1.484.

■ PROBENECID



El probenecid reduce los efectos anticoagulantes de la fenprocumona. Sin embargo, no existen datos acerca de los efectos como consecuencia de su interacción con warfarina o acenocumarol. Por tanto, se recomienda sustituir la fenprocumona por otros anticoagulantes orales para evitar esta interacción.

Mönig H et al. The effects of frusemide and probenecid on the pharmacokinetics of phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 261-265.

Hormonas

AMINOGLUTETIMIDA



La aminoglutetimida reduce los efectos de los anticoagulantes orales y la magnitud de este efecto depende de la dosis de aminoglutetimida.

Mecanismo de acción

La aminoglutetimida actúa como inductor de las enzimas implicadas en el metabolismo de los anticoagulantes orales y disminuye sus concentraciones plasmáticas y sus efectos.

Implicaciones clínicas

Se trata de una interacción bien documentada e importante que exige controlar los tiempos de protrombina y aumentar la dosis del anticoagulante (incluso hasta cuatro veces). Asimismo, es importante reducir la dosis del anticoagulante si se suprime el tratamiento con aminoglutetimida.

Bruning PF, Bonfrer JG. Aminoglutethimide and oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1983; ii: 582.

Lonning PE et al. The influence of a graded dosage schedule of aminoglutethimide on the disposition of the optical enantiomers of warfarin in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 177-181.

ANABOLIZANTES



La administración de esteroides anabolizantes (metandrostenolona, noretandrolona, metiltestosterona, oximetolona, estanozolol, danazol) puede potenciar la acción de los anticoagulantes orales y facilitar la aparición de hemorragias.

Mecanismo de acción

Los anabolizantes disminuyen la síntesis hepática, aumentan la degradación de los factores de la coagulación y, además, presentan propiedades fibrinolíticas.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no fuera posible, se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina para evitar un exceso de acción anticoagulante cuando se inicia el tratamiento anabolizante o una disminución de ésta al retirar el esteroide.

Acomb C et al. A significant interaction between warfarin and stanozolol. *Pharmaceutical J* 1985; 284: 73.

Shaw P et al. Possible interaction of warfarin and stanozolol. *Clin Pharm* 1987; 6: 500.

Small M et al. Danazol and oral anticoagulants. *Scott Med J* 1982; 27: 331.

ANTICONCEPTIVOS ORALES ?

Se ha descrito que los anticonceptivos orales pueden producir tanto una potenciación como una inhibición de la respuesta a los anticoagulantes orales; esta interacción es clara con la asociación fenprocumón-amitriptilina. Incluso puede observarse un aumento de la aparición de accidentes tromboembólicos.

Mecanismo de acción

Los anticonceptivos pueden aumentar la síntesis de diversos factores de la coagulación (VII, VIII, IX y, en menor grado, de protrombina) y, además, inhibir el metabolismo oxidativo hepático, lo que podrá reducir el

metabolismo y aumentar las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes. Por otro lado, también se ha descrito que pueden aumentar la glucuronidación del fenprocumón y disminuir sus concentraciones plasmáticas y su actividad hipoprotrombinémica.

Implicaciones clínicas

Se recomienda no administrar anticonceptivos orales en pacientes tratados con anticoagulantes orales y, si se prescriben, se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina, vigilando la respuesta del anticoagulante siempre que se modifique la pauta de administración del anticonceptivo. La alternativa será proponer a la mujer la utilización de métodos anticonceptivos alternativos.

Poller L et al. Progesterone oral contraception and blood coagulation. *BMJ* 1969; 1: 554.

Schroggie J et al. Effect of oral contraceptives on vitamin K-dependent clotting activity. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 670.

BICALUTAMIDA

Este antagonista de los receptores androgénicos, utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata, puede incrementar los efectos hipoprotrombinémicos de la warfarina.

Mecanismo de acción

La bicalutamida desplaza a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas e incrementa sus concentraciones plasmáticas y su efecto hipoprotrombinémico.

Implicaciones clínicas

Debe monitorizarse el tiempo de protrombina y, si fuera necesario, reducir la dosis de warfarina.

CALCITONINA

No se han descrito interacciones entre esta hormona y los anticoagulantes orales.

CIPROTERONA

No se han descrito interacciones entre este agonista parcial de los receptores androgénicos y los anticoagulantes orales.

CORTICOSTEROIDES

La administración de corticosteroides puede producir tanto aumento como reducción de los efectos de los anticoagulantes orales. Existen indicios de que a dosis altas la metilprednisolona puede aumentar los efectos anticoagulantes del acenocumarol, aumentando el riesgo de hemorragias.

Mecanismo de acción

Se desconoce. Se ha descrito que los corticosteroides aumentan la coagulabilidad de la sangre y, además, retrasan la cicatrización de los procesos ulcerosos gastrointestinales.

Implicaciones clínicas

Es difícil predecir tanto el riesgo de que aparezca la interacción como su importancia clínica. Es aconsejable controlar los tiempos de protrombina cuando se administran dosis altas de glucocorticoides con el fin de determinar si es necesario aumentar o disminuir la dosis del anticoagulante oral.

Costedoat-Chalumeau N et al. Potentiation of vitamin k antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 631-635.

Menczel J, Dreyfuss F. Effect of prednisone on blood coagulation time in patients on dicumarol therapy. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 14.

Ozsoylu S et al. Effects of corticosteroids on coagulation of the blood. *Nature (Lond)* 1962; 195: 1.214.

DEXTROTIROXINA Y ANTITIROIDEOS

La dextrotiroxina potencia los efectos hipoprotrombinémicos de los anticoagulantes

orales y pueden incluso aparecer cuadros hemorrágicos si no se reduce la dosis del anticoagulante. Los pacientes hipertiroides son muy sensibles a los anticoagulantes orales, por lo que debe reducirse su dosis; por el contrario, los hipotiroideos son relativamente resistentes a los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que es preciso utilizar dosis mayores. Por tanto, cabe esperar que la administración de antitiroideos (propiltiouracilo, metimazol) reduzca la respuesta hipoprotrombémica a los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

En el hipertiroidismo existe un aumento del catabolismo de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X), lo que aumenta la respuesta hipoprotrombémica a los anticoagulantes orales. La situación opuesta es la que aparece en pacientes hipotiroideos o que reciben fármacos antitiroideos, que disminuyen el catabolismo de los factores de la coagulación. También se ha propuesto que los antitiroideos pueden reducir la absorción oral de los anticoagulantes orales y que las hormonas tiroideas pueden aumentar la afinidad de los anticoagulantes orales por su sitio receptor.

Implicaciones clínicas

Debe recordarse que cambios en la función tiroidea del paciente modifican de forma notable la respuesta a los anticoagulantes orales, por lo que puede observarse una respuesta hipoprotrombémica alterada cuando se inicia, modifica o interrumpe el tratamiento con antitiroideos. Ello obliga a controlar el tiempo de protrombina y a reajustar la dosis del anticoagulante oral en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Self T et al. Warfarin-induced hypoprothrombemia: potentiation by hyperthyroidism. *JAMA* 1975; 231: 1.165.

Walters M. The relationship between thyroid function and anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 1963; 11: 112.

ESTRÓGENOS



Los estrógenos aumentan los valores plasmáticos de ciertos factores de la coagulación, pudiendo disminuir la efectividad clínica de los anticoagulantes orales, lo que podría modificar la efectividad de los anticoagulantes orales. Sin embargo, la importancia clínica de esta posible interacción es desconocida.

Mecanismo de acción

Desconocido.

Implicaciones clínicas

En pacientes tratados con esta combinación se debe monitorizar el tiempo de protrombina y reajustar la dosis de warfarina para alcanzar el efecto anticoagulante deseado.

Devor M et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992; 92: 275-282.

Varma TR. Effect of oestrogen replacement therapy on blood coagulation factors in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21: 291-296.

Notelovitz M et al. Combination estrogen and progestogen replacement therapy does not adversely affect coagulation. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 596-600.

FINASTERIDA



No se han descrito interacciones entre este inhibidor de la 5-alfa-reductasa de tipo II, utilizado en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata, y los anticoagulantes orales.

Wilde M, Goa K. Finasteride: an update to its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1999; 57: 557-581.

■ FLUTAMIDA



La flutamida aumenta los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Mecanismo de acción

Es posible que la flutamida produzca un cierto grado de disfunción hepática que podrá inhibir el metabolismo de ambos fármacos cuando se administren de forma conjunta.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina y reducir la dosis de warfarina.

Chandler R (Schering-Plough). Reports on Company files. Personal Communication, 1990.

■ GLUCAGÓN



A dosis altas (≥ 50 mg) el glucagón produce un rápido y notable aumento de los efectos anticoagulantes de la warfarina y la aparición de hemorragias si la dosis de ésta no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque se ha propuesto que el glucagón disminuye los factores de la coagulación y aumenta la afinidad de la warfarina por sus sitios de unión.

Implicaciones clínicas

Se recomienda que si se administran dosis de glucagón superiores a 25 mg/día, deberá reducirse la dosis de warfarina y monitorizar el tiempo de protrombina.

Koch-Weser J. Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin. *Ann Intern Med* 1970; 72: 331.

Weiner M, Moses D. The effect of glucagon and insulin on the prothrombin response to coumarin anticoagulants. *Proc Soc Biol Med* 1968; 127: 761.

■ GOSERELINA



Este análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante, utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata, no presenta interacciones con los anticoagulantes orales.

Perry C, Brogden R. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders. *Drugs* 1996; 51: 319-346.

■ HORMONAS TIROIDEAS



Las hormonas tiroideas aumentan los efectos de los anticoagulantes orales y ocasionan la aparición de hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

El hipertiroidismo conduce a un aumento del catabolismo de los factores de coagulación, lo que lleva a un aumento del efecto anticoagulante.

Implicaciones clínicas

Se trata de una interacción bien documentada e importante. Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no es posible, es necesario ajustar la dosis del anticoagulante, en caso de que aparezca una excesiva hipoprotrombemia o hemorragias.

Owens JC et al. Effect of sodium dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med* 1962; 266: 76.

Walters MB. The relationship between thyroid function and anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 1963; 11: 112.

■ HIPOGLUCEMIANTES ORALES

■ ACARBOSA



Este inhibidor de la alfa-glucosidasa aumenta la biodisponibilidad de la warfarina y podría potenciar los efectos de ésta.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque posiblemente está relacionado con un aumento de la absorción intestinal de warfarina.

Implicaciones clínicas

Se debería reducir la dosis de warfarina y monitorizar el tiempo de protrombina cuando se asocian ambos fármacos.

Morreale A, Janetzky K. Probable interaction of warfarine and acarbose. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1.551-1.552.

METFORMINA

Se ha demostrado que en pacientes diabéticos tratados con metformina disminuye la efectividad de la fenprocumona, y es necesario administrar dosis mayores de este anticoagulante oral.

Mecanismo de acción

La metformina aumenta el flujo sanguíneo hepático y la eliminación de la fenprocumona.

Implicaciones clínicas

Es necesario aumentar la dosis de fenprocumona en pacientes tratados con metformina. Otra posibilidad es sustituirla por warfarina, ya que ésta no parece interactuar con la metformina.

Ohnhaus E et al. The influence of dimethylbiguanide on phenprocoumon elimination and its

mode of action. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 851-858.

**SULFONILUREAS:
CLORPROPAMIDA,
TOLBUTAMIDA**

Se ha descrito un aumento del efecto hipoglucemiante cuando los hipoglucemiantes orales se asocian con el dicumarol, pero no con la warfarina. Este efecto, que parece asociado con una reducción del metabolismo de los hipoglucemiantes, obliga a controlar la glucemia. Para evitar esta interacción, se recomienda el uso de cualquier anticoagulante oral en lugar de dicumarol.

Se han descrito hematomas en pacientes tratados con warfarina. El mecanismo de acción se desconoce y obliga a controlar el tiempo de protrombina.

Kristensen M et al. Accumulation of chlorpropamide caused by dicumarol. *Acta Med Scand* 1968; 183: 83.

Kristensen M et al. Potentiation of the tolbutamide effect of dicumarol. *Diabetes* 1967; 16: 211.

REPAGLINIDA

No se han descrito interacciones entre este hipoglucemiante oral y los anticoagulantes orales.

Culy R, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001, 61: 1.625-1.660.

Sistema nervioso central

14.1. ANSIOLÍTICOS

BARBITÚRICOS



La administración de barbitúricos reduce de forma notable los efectos de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Los barbitúricos son potentes inductores de las enzimas implicadas en el metabolismo de los anticoagulantes orales, lo que aumenta su metabolización y reduce sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no fuera posible, es necesario aumentar adecuadamente la dosis del anticoagulante (en un 30-60%). Esta interacción persiste varias semanas después de suspender el tratamiento con barbitúricos. Debe tenerse especial precaución en que la supresión del barbitúrico se asocie con una reducción de la dosis del anticoagulante con el fin de evitar la aparición de hemorragias importantes.

Lewis RJ. Effect of barbiturates on anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 1966; 274: 110.

Orme M, Breckenridge A. Enantiomers of warfarin and phenobarbital. *N Engl J Med* 1976; 295: 1.482.

BENZODIACEPINAS



Las benzodiacepinas parecen no interactuar con los anticoagulantes orales, por lo que no es preciso tomar precauciones cuando estos fármacos se asocian.

Orme M et al. Interactions of benzodiazepines with warfarin. *BMJ* 1972; 3: 611.

Robinson DS, Sylwester D. Interaction of commonly prescribed drugs and warfarin. *Ann Int Med* 1970; 72: 853.

MEPROBAMATO



El meprobamato parece no interactuar con la warfarina.

Gould I et al. Prothrombin levels maintained with meprobamate and warfarin. A controlled study. *JAMA* 1972; 220: 1.460.

Udall JA. Warfarin therapy not influenced by meprobamate. A controlled study in nine men. *Curr Ther Res* 1970; 12: 724.

TRÍCLOFOS



El triclofos puede producir un aumento transitorio del efecto anticoagulante de la warfarina, pero su repercusión clínica es mínima.

Mecanismo de acción

El triclofos desplaza a la warfarina de su unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, es un efecto transitorio, ya que la warfarina se metaboliza rápidamente.

Implicaciones clínicas

La relevancia clínica de la interacción parece escasa. Sin embargo, es aconsejable controlar los tiempos de protrombina y la aparición de hemorragias, sobre todo en los primeros 4 o 5 días de tratamiento concomitante.

Sellers EM et al. Enhancement of warfarin-induced hypoprothrombinaemia by triclofos. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 911.

Sellers EM, Koch-Weser J. Kinetics and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 213.

14.2. ANTICOLINESTERÁSICOS

■ DONECEPILO

No se han descrito interacciones entre este inhibidor de la acetilcolinesterasa, utilizado en el tratamiento de diversas formas de demencia senil, y los anticoagulantes orales.

■ RIVASTAGMINA

No se han descrito interacciones entre este inhibidor de la acetilcolinesterasa, utilizado en el tratamiento de la demencia, y los anticoagulantes orales.

14.3. ANTIDEPRESIVOS

Normalmente la administración de antidepresivos (amitriptilina, maprotilina, mianserina, nortriptilina) no modifica los efectos de los anticoagulantes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se ha descrito algún caso de aumento del efecto anticoagulante de la warfarina en pacientes tratados simultáneamente con mianserina y de inhibición del efecto anticoagulante del acenocumarol en un paciente tratado simultáneamente con mianserina.

Mecanismo de acción

En modelos animales, algunos antidepresivos (amitriptilina, nortriptilina) inhiben el metabolismo de la warfarina, pero esta interacción no se observa con desipramina y nicuomalona. Otra hipótesis es que los antidepresivos disminuyen el tránsito gastrointestinal y, como consecuencia, pueden aumentar la absorción de los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

No existen razones para prohibir esta asociación. Sin embargo, puede ser conveniente vigilar la aparición de hemorragias y controlar los tiempos de protrombina en algunos pacientes.

Vessel ES et al. Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortriptyline. *N Engl J Med* 1970; 283: 1.484.

Weiner M. Effect of centrally active drugs on the action of coumarin anticoagulants. *Nature* 1966; 212: 1.599.

■ CITALOPRAM

No se han descrito interacciones entre este antidepresivo y los anticoagulantes orales.

Priskorn M et al. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 199-202.

■ FLUOXETINA

La fluoxetina parece no interactuar con la warfarina. Sin embargo, en algunos pacientes puede aumentar el tiempo de protrombina y producir hemorragias.

Mecanismo de acción

Se desconoce. La fluoxetina puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina y reducir su eliminación. Además, se ha descrito que a dosis elevadas la fluoxetina puede producir hematomas y hemorragias.

Implicaciones clínicas

No existen razones para evitar la asociación, ya que la probabilidad de que aparezcan interacciones es muy baja. Sin embargo, puede ser necesario controlar el tiempo de protrombina cuando se asocia con warfarina.

Rowe H et al. The effect of fluoxetine on warfarin metabolism in the rat and man. *Life Sci* 1978; 23: 807-812.

Woolfrey S et al. Fluoxetine-warfarin interaction. *BMJ* 1993; 307: 241.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Los inhibidores de la monoaminoxidasa parecen no interactuar con los anticoagulantes orales en el hombre, por lo que no hay que tomar especiales precauciones.

Harding SR et al. A study of the interaction between brofaromine and warfarin in healthy volunteers. *Clin Invest Med* 1992; 15: A18.

Hrdina P et al. Changes of hypoprothrombinaemic activity of indirect anticoagulants after MAO inhibitors and reserpine. *Biochem Pharmacol* 1953; 12 (Supl.): 241.

MIANSERINA

Existen indicios de que la mianserina puede disminuir el efecto de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina y reajustar la dosis del anticoagulante oral.

PAROXETINA

La paroxetina parece interactuar con la warfarina.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

No existen razones para evitar la asociación, ya que la probabilidad de que aparezcan interacciones es muy baja. Sin embar-

go, puede ser necesario controlar el tiempo de protrombina cuando se asocia con warfarina.

SERTRALINA

No se han descrito interacciones entre este antidepresivo y los anticoagulantes orales.

Sayal K. Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 250-255.

TRAZODONA

Sólo se ha descrito algún caso aislado de reducción de los efectos anticoagulantes de la warfarina, aunque la relevancia de esta interacción es escasa.

Mecanismo de acción

No está descrito.

Implicaciones clínicas

Se recomienda controlar el tiempo de protrombina y, según éste, reajustar la dosis de warfarina.

Cozzolino G et al. Clinical investigation on the possible interaction between anticoagulants and a new psychotropic drug (trazodone). *Clin Europea* 1972; 11: 593.

Handy JL, Sirois A. Reduction of prothrombin and partial thromboplastin times with trazodone. *Canad Med Ass J* 1986; 135: 1.372.

VENLAFAXINA

No se han descrito interacciones entre este antidepresivo y los anticoagulantes orales.

VILOXACINA

La viloxacina puede aumentar los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Mecanismo de acción

Se desconoce. La viloxacina puede inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina y reducir su eliminación.

Implicaciones clínicas

La información acerca de esta interacción es escasa. Sin embargo, parece conveniente controlar el tiempo de protrombina y reducir la dosis del anticoagulante cuando el paciente inicie el tratamiento con viloxacina con el fin de prevenir la aparición de hemorragias.

Chiffolleau A et al. Existe-t-il une interaction métabolique entre la viloxazine et les antivitaminés K? *Thérapie* 1993; 38: 492-493.

14.4. ANTIEPILEPTICOS

CARBAMACEPINA



La carbamacepina inhibe de forma notable la respuesta de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

La carbamacepina es un inductor enzimático que aumenta el metabolismo y disminuye las concentraciones plasmáticas y la semivida de los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta es necesario monitorizar el tiempo de protrombina y, según éste, reajustar la dosis de los anticoagulantes orales.

Kendall AG, Boivin M. Warfarin-carbamazepin interaction. *Ann Intern Med* 1981; 94: 280.
Ross JRY, Beeley L. Interaction between carbamazepine and warfarin. *BMJ* 1980; 1: 1.415.

ENTACAPONA



No existe suficiente información sobre la posible interacción entre este antiparkinsoniano

inhibidor selectivo de la catecol-O-metiltransferasa y la warfarina. In vitro, se ha demostrado que la tolcapona no desplaza a la warfarina de sus unión a proteínas plasmáticas.

Dingemans J et al. Effect of the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 485-491.

FENITOÍNA



Se han descrito tanto aumentos como disminuciones de los efectos de los anticoagulantes orales cuando se administran conjuntamente con la fenitoína. Por otro lado, los anticoagulantes orales parecen disminuir el metabolismo de ésta, y aumentar sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de aparición de reacciones adversas neurológicas.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Es necesario controlar el tiempo de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias. La supresión brusca del tratamiento con fenitoína en un paciente tratado con anticoagulantes orales puede producir hemorragias. También es necesario reajustar las dosis de fenitoína para controlar la aparición de efectos adversos.

Levine M, Sheppard I. Biphasic interaction of phenytoin with warfarin. *Clin Pharm* 1984; 3: 200-203.

Nappi JM. Warfarin and phenytoin interaction. *Ann Intern Med* 1979; 90: 852.

OXCARBACEPINA



No se han descrito interacciones entre este antiepileptico y los anticoagulantes orales.

PRIMIDONA

La primidona aumenta la respuesta de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

La primidona disminuye el metabolismo hepático y aumenta las concentraciones plasmáticas y la semivida de los anticoagulantes orales.

Implicaciones clínicas

Cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta es necesario monitorizar el tiempo de protrombina y, según éste, reajustar la dosis del anticoagulante oral.

VALPROATO SÓDICO

Se ha demostrado que el valproato sódico in vitro desplaza a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas, lo cual, teóricamente, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de este anticoagulante oral. Sin embargo, en clínica el valproato sódico parece no interactuar con los anticoagulantes orales. Por tanto, no parece necesario tomar ninguna precaución cuando estos fármacos se asocian.

Guthrie SK et al. Hypothesized interaction between valproic acid and warfarin. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 138-139.

Panjehshahin MR et al. Effect of valproic acid, its saturated metabolites and some structurally related fatty acids on the binding of warfarin and dansylsarcosine to human albumin. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1.227-1.233.

14.5. ANTIPSICÓTICOS**CLORPROMACINA**

La clorpromacina parece no interactuar con el acenocumarol.

Johnson R et al. Clinical experience with G-23350 (Sintrom). *Can Med Ass J* 1957; 77: 760.

Weiner M. Effect of centrally active drugs on the action of coumarin anticoagulants. *Nature* 1966; 212: 1.599.

HALOPERIDOL

Se ha descrito un caso de reducción de los efectos anticoagulantes de la fenindiona por el haloperidol. Por tanto, no existen razones para contraindicar esta asociación.

Oakley DP, Lauth H. Haloperidol and anticoagulant treatment. *Lancet* 1963; ii: 1.229.

OLANZAPINA

No se han descrito interacciones entre este antipsicótico atípico y los anticoagulantes orales.

Bhana N, Peery C. olanzapine: a review of its use in the treatment of bipolar I disorder. *Drugs* 2001; 61: 871-904.

Callaghan JT et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokint* 1999; 37: 177-193.

RISPERIDONA

No se han descrito interacciones entre este antipsicótico y los anticoagulantes orales.

14.6. HIPNÓTICOS**GLUTETIMIDA**

La administración de glutetimida puede producir una reducción de los efectos anticoagulantes de la warfarina y del dicumarol.

Mecanismo de acción

La glutetimida es un inductor de las enzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina, lo que acelera su metabolización y disminuye sus efectos.

Implicaciones clínicas

Si ambos fármacos se asocian, es necesario controlar el tiempo de protrombina y aumentar adecuadamente la dosis del anticoagulante. El riesgo persiste incluso 3 semanas después de suspender el tratamiento con glutetimida. Quizás la mejor opción es sustituir la glutetimida por otro hipnótico que no interactúe con los anticoagulantes orales (p.ej., las benzodiacepinas).

■ HIDRATO DE CLORAL



El hidrato de cloral puede producir un aumento transitorio del efecto anticoagulante de la warfarina, pero la repercusión clínica de esta interacción es mínima.

Mecanismo de acción

El hidrato de cloral se metaboliza a ácido tricloroacético, el cual desplaza a la warfarina de su unión a las proteínas plasmáticas y aumenta sus acciones anticoagulantes. Sin embargo, es un efecto transitorio, ya que la warfarina libre es biotransformada rápidamente.

Implicaciones clínicas

La relevancia clínica de la interacción parece escasa. Sin embargo, es aconsejable controlar los tiempos de protrombina y la aparición de hemorragias.

Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Interaction between chloral hydrate and warfarin. *N Engl J Med* 1972; 286: 53.
Griner PF et al. Chloral hydrate and warfarin interaction: clinical significance? *Ann Intern Med* 1971; 74: 540.

■ METACUALONA



La metacualona puede producir una pequeña disminución en el efecto anticoagulante de la warfarina que, sin embargo, parece carecer de relevancia clínica.

Mecanismo de acción

La metacualona es un inductor de las enzimas implicadas en el metabolismo hepático de la warfarina.

Implicaciones clínicas

No es necesaria ninguna precaución especial.

Vitaminas

■ ÁCIDO ASCÓRBICO O VITAMINA C



El ácido ascórbico parece no interactuar con los anticoagulantes orales. Sin embargo, existe algún caso documentado de reducción de los efectos anticoagulantes de la warfarina, aunque la relevancia clínica de la interacción es escasa.

Mecanismo de acción

No está descrito. Es posible que elevadas dosis de ácido ascórbico puedan producir diarrea, lo que impedirá la correcta absorción del anticoagulante oral.

Implicaciones clínicas

No es necesario tomar precauciones especiales. Si fuera necesario, se puede controlar al paciente aumentando la dosis del anticoagulante o retirando el ácido ascórbico.

Rosenthal G. Interaction of ascorbic acid and warfarin. JAMA 1971; 215: 1.671.

Smith EC et al. Interaction of ascorbic acid with warfarin. JAMA 1972; 221: 1.166.

■ ACITRETINA Y ETRETINATO



La acitretina no interactúa con los anticoagulantes orales. Existe algún caso de reducción de los efectos anticoagulantes de la warfarina cuando se asocia con atretinato, cuya relevancia clínica de la interacción es escasa.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

No son necesarias precauciones especiales. Debe controlarse al paciente en caso de uso concomitante, y aumentar la dosis del anticoagulante, si es necesario.

Ostlere LS et al. Reduced therapeutic effect of warfarin caused by tretinate. Br J Dermatol 1991; 124: 505-510.

■ VITAMINA E



La administración de altas dosis de vitamina E puede aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina y disminuir los del dicumarol. Sin embargo, la relevancia clínica de esta interacción parece escasa.

Mecanismo de acción

No se ha descrito. Es posible que la vitamina E interfiera con la vitamina K e impida la correcta producción de los factores de coagulación.

Implicaciones clínicas

No son necesarias especiales precauciones con dosis normales de vitamina E. En caso de dosis elevadas, será necesario monitorizar los tiempos de protrombina y vigilar la aparición de hemorragias.

Anon. Vitamin K, vitamin E and the coumarin drugs. Nutr Rev 1982; 40: 180.

Corrigan JJ, Marcus FI. Coagulopathy associated with vitamin E ingestion. JAMA 1974; 230: 1.300.

■ VITAMINA K



La administración de vitamina K puede reducir o incluso suprimir los efectos de los anticoagulantes orales. Por ello, la vitamina K se utiliza como antídoto en caso de sobredosificación de los anticoagulantes.

Mecanismo de acción

Los anticoagulantes orales compiten normalmente con la vitamina K e inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación (II, VII, IX y X). Cuando hay una gran ingesta de vitamina K, la síntesis de los factores de

coagulación vuelve a sus valores normales, así como el tiempo de protrombina.

Implicaciones clínicas

Es necesario ajustar la dosis de anticoagulante oral o la ingesta de vitamina K y reajustarla en caso de una modificación en la dieta que disminuya la cantidad de vitamina K ingerida.

Kaira PA et al. Dietary modification as a cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988; ii: 803.
O'Reilly RA, Ryland DA. Resistance to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980; 303: 160.

Miscelánea

ALCOHOL



El abuso crónico de alcohol puede producir la disminución del efecto anticoagulante de warfarina y aparecer fluctuaciones en el tiempo de protrombina. Sin embargo, esta interacción no se observa en sujetos con función hepática normal que son bebedores moderados.

Mecanismo de acción

El abuso crónico de alcohol actúa como inductor de las enzimas encargadas de la biotransformación hepática de la warfarina, lo que se traduce en una eliminación más rápida del fármaco. En pacientes con hepatopatía alcohólica es posible que también se modifique la capacidad del hígado para sintetizar los factores de la coagulación.

Implicaciones clínicas

En pacientes sin hepatopatía o que ingieren cantidades moderadas de alcohol, no parece ser necesario tomar ninguna precaución. En bebedores habituales, y más si presentan una hepatopatía importante, es necesario reducir/suprimir la ingesta de alcohol, así como monitorizar el tiempo de protrombina que presenta importantes fluctuaciones.

Kater RM et al. Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am J Med Sci* 1969; 258: 35.
O'Reilly RA. Effect of wine during meals and fasting on the hypoprothrombinaemia of oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 277.

ALIMENTOS



Los helados, el aspartamo, los aguacates y la soja pueden reducir los efectos antioa-

gulantes de la warfarina. Los alimentos pueden aumentar la velocidad de absorción del dicumarol. El zumo de uva no modifica los efectos anticoagulantes del acenocumarol.

Se ha descrito que la ingesta de grandes cantidades de algunos alimentos ricos en vitamina K (p. ej., espinacas, coles de Bruselas o brócoli, e hígado) puede antagonizar los efectos de los anticoagulantes orales. Resultados similares se han descrito con algunos alimentos que se expenden en tiendas de dietética y algunas preparaciones chilblain.

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que los alimentos aumentan la velocidad de disolución de la formulación de acenocumarol y su absorción digestiva. La proteína de soja puede aumentar la actividad hepática de la vitamina K y reducir las acciones de la warfarina (se desconoce si esta interacción aparece con otros anticoagulantes orales).

Implicaciones clínicas

La información acerca de las posibles interacciones con diversos tipos de alimentos es incompleta y no existen razones para contraindicar la administración conjunta, bajo pena de que se observe un cambio clínicamente significativo en la respuesta al anticoagulante oral. Sin embargo, sí existe evidencia de que algunos alimentos pueden modificar la respuesta a los anticoagulantes orales, por lo que parece recomendable reducir la ingesta de alimentos ricos en vitamina K (véase Vitamina K).

Gaddi A et al. Hypcholesterolemic soy protein diet and resistance to warfarin therapy. *Curr Ther Res* 1989; 45: 1.006-1.010.
Plickstein D. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991; 337: 914-915.

AZAPROPAZONA



La azapropazona aumenta de forma notable los efectos anticoagulantes de la warfarina y pueden aparecer hemorragias si la dosis del anticoagulante no se reduce adecuadamente.

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la azapropazona puede desplazar a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas, aumentar la concentración del fármaco activo circulante y disminuir el metabolismo de la warfarina.

Implicaciones clínicas

Se trata de una interacción bien documentada e importante, por lo que, siempre que sea posible, debe evitarse esta asociación.

Green AE et al. Potentiation of warfarin by azapropazone. *BMJ* 1977; 1: 1.532.
Powell-Jackson PR. Interaction between azapropazone and warfarin. *BMJ* 1977; 1: 1.193.

BIFOSFONATOS



No se han descrito interacciones entre diversos bifosfonatos (ácidos clodrónico, etidrónico, ibandrónico o risedrónico, o el alendronato) y los anticoagulantes orales.

Dunn C, Goa K. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in reabsorptive bone disease. *Drugs* 2001; 61: 685-712.

Rosen C, Kessenich C. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of biphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51: 537-551.

BUDESONIDA



No se han descrito interacciones entre este glucocorticoide utilizado en cuadro de rinitis y los anticoagulantes orales.

CICLOSPORINA



La asociación de ciclosporina y warfarina disminuye los efectos de ambos fármacos. La ciclosporina, por el contrario, aumenta el efecto del acenocumarol.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta es necesario monitorizar el tiempo de protrombina y reajustar las dosis del anticoagulante oral y de la ciclosporina. En el caso del acenocumarol, es necesario controlar el tiempo de protrombina y reducir la dosis del anticoagulante.

Snyder DS. Interaction between cyclosporine and warfarin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 311.

Turri D, Iannitto E, Caracciolo C et al. Oral anticoagulants and cyclosporin. *A Haematologica* 2000; 85: 893-894.

DISULFIRAM



El disulfiram aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina.

Mecanismo de acción

El disulfiram inhibe las enzimas implicadas en la biotransformación hepática de la warfarina y reduce su eliminación, a la vez que aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Implicaciones clínicas

Si es posible, debe evitarse esta asociación. Si no es posible, es necesario controlar el tiempo de protrombina.

po de protrombina, vigilar la posible aparición de hemorragias, así como ajustar la dosis de warfarina. En pacientes tratados con disulfiram, la dosis inicial de warfarina debe ser inferior a la habitual.

O'Reilly RA. Potentiation of anticoagulant effect by disulfiram. Clin Res 1971; 19: 180.

Rothstein E. Warfarin effect enhanced by disulfiram. JAMA 1968; 206: 1.574.

FAMCICLOVIR



No se han descrito interacciones entre este antiviral utilizado en infecciones herpéticas y los anticoagulantes orales.

FITOTERAPIA



Existe algún caso descrito de aumento en los efectos de la warfarina por la ingestión de perlas de ajo. Todos aquellos remedios que contengan principios activos anticoagulantes (*bean tonka*, *melitoto*, *woodcuff dulce*) pueden incrementar el efecto de los anticoagulantes orales.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Puede ser necesario controlar los tiempos de protrombina y ajustar la dosis del anticoagulante.

Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. JAMA 1983; 249: 2.679-2.680.

Sunter W. Warfarin and garlic. Pharm J 1991; 246: 722.

FORMOTEROL



No se han descrito interacciones entre este agonista de los receptores beta-2-adrenérgi-

cos utilizado como antiasmático y los anticoagulantes orales.

INSECTICIDAS



Sólo hay un caso documentado en el cual se anuló completamente la respuesta a la warfarina en un paciente expuesto a un insecticida que contenía camfeclor y lindano.

Mecanismo de acción

Estos compuestos son inductores enzimáticos, por lo que pueden acelerar el metabolismo de la warfarina hasta el punto de inhibir completamente la respuesta.

Implicaciones clínicas

El interés de esta asociación se desconoce, ya que el uso de estos insecticidas no está permitido en la mayoría de los países.

Jeffery WH et al. Loss of warfarin effect after occupational insecticide exposure. JAMA 1976; 236: 2.881.

L-CARNITINA



Sólo existe un caso documentado de hemorragia gastrointestinal y notable aumento en los efectos anticoagulantes del acenocumarol en un paciente tratado con L-carnitina.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

Aunque la información acerca de esta interacción es escasa, parece conveniente monitorizar el tiempo de protrombina en aquellos pacientes en los que se asocien ambos fármacos.

Martinez E et al. Potentiation of acenocoumarol action by L-carnitine. J Int Med 1993; 233: 94.

■ PROLINTANO



El prolintano no modifica los efectos anticoagulantes del etilbiscumacetato. Sin embargo, se desconoce si existe algún tipo de interacción con la warfarina o el acenocumarol.

Hague DE et al. The effect of methylphenidate and prolintane on the metabolism of ethylbiscoumatate. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 259-262.

■ QUININA



La administración conjunta de quinina y warfarina no produce ningún efecto adverso. Sin embargo, se han descrito dos casos de aumento en los efectos anticoagulantes de la warfarina en pacientes tras la ingesta de 1-2 litros de agua tónica que contienen entre 30 y 180 mg de quinina.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque se ha sugerido que la quinina puede actuar, al igual que los anticoagulantes orales, como un antagonista de las acciones de la vitamina K.

Implicaciones clínicas

La probabilidad de que aparezca una interacción es baja. Sin embargo, debido a los casos citados, es conveniente monitorizar los tiempos de protrombina y vigilar la posible aparición de hemorragias.

Clark DJ. Clinical curio: warfarin and tonic water. *BMJ* 1983; 1: 1.258.

Pirk LA, Engelberg R. Hypoprothrombinemic action of quinine sulfate. *Am J Med Sci* 1947; 213: 593.

■ RIOPROSTIL



Este análogo de la prostaciclina puede disminuir los efectos de los anticoagulantes orales, aunque la importancia clínica de esta interacción se desconoce. Se recomienda mo-

nitorizar el tiempo de protrombina y, según éste, aumentar la dosis del anticoagulante.

■ TABACO



El consumo habitual de tabaco parece no interaccionar con la warfarina.

Bachmann K et al. Smoking and warfarin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 309-315.

Weiner B et al. Warfarin dosage following prosthetic valve replacement: effect of smoking history. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 904-906.

■ TIABENDAZOL



Sólo se ha descrito algún caso aislado de notable aumento en los efectos del acenocumarol en pacientes tratados con tiabendazol.

Mecanismo de acción

Se desconoce.

Implicaciones clínicas

La relevancia clínica de esta interacción no es muy clara, razón por la que se debe controlar el tiempo de protrombina en pacientes tratados con esta asociación.

Henri P et al. Imputation d'une hypocoagulabilité à l'interaction tiabendazole-acenocoumarol. *Thérapie* 1993; 48: 500-501.

■ TIZANIDINA



No se han descrito interacciones entre tizanidina y warfarina.

■ VACUNA ANTIGRI PAL



Habitualmente, la vacuna antigripal no modifica las acciones de los anticoagulantes orales, aunque se han descrito algunos casos de hemorragias atribuidas a dicha interacción.

Mecanismo de acción

Se desconoce, aunque es posible que la vacuna altere la síntesis de los factores de la coagulación y/o disminuya el metabolismo hepático de los anticoagulantes.

Implicaciones clínicas

La vacunación en pacientes tratados con warfarina o nicumalona es segura en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es posible la aparición ocasional de algún cuadro de hemorragias.

Patriara PA et al. Influenza vaccination and warfarin or theophylline toxicity in nursing home residents. *N Engl J Med* 1983; 308: 1.601-1.602.

Scott AK et al. Lack of effect of influenza vaccination on warfarin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 144P.

■ VERTEPORFINA



No se han descrito interacciones entre este fármaco utilizado en el tratamiento de la degeneración macular y los anticoagulantes orales.

Tratamiento anticoagulante oral: consideraciones no farmacológicas

La warfarina o el acenocumarol son tratamientos anticoagulantes (TAO) cuya misión es evitar que se produzcan embolias o trombos en la sangre. Su acción se basa en disminuir la activación de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Su efecto se constata mediante el tiempo de protrombina y se expresa su resultado en el International Normalized Ratio (INR).

La dosis necesaria para conseguir niveles de descoagulación terapéuticos es individual, ya que depende de factores ambientales y genéticos. Algunos de los factores que pueden modificarlos son la edad, la dieta, la ingesta de alcohol, los cambios estacionales, las situaciones de estrés (físico y psicológico) y la interacción que puede existir del TAO con otros fármacos, ya sean de la medicina tradicional o de las llamadas medicinas alternativas (la homeopatía y la medicina naturista).

1. TAO y edad

Con respecto a la dosis inicial del TAO en pacientes adultos se recomienda de 0,04 a 0,08 mg/kg de warfarina¹.

Pero existe algún estudio en la subpoblación geriátrica en el que se observa una correlación negativa entre la edad y la dosis del TAO. Por este motivo, es aconsejable, en pacientes mayores de 70 años, iniciar el TAO a dosis más bajas, entre 14 y 16 mg semanales de acenocumarol o 35 mg semanales de warfarina, y realizar el primer INR al tercer y quinto día de tratamiento, respectivamente^{2,3}.

Con respecto a la población infantil-adolescente, se recomienda iniciar la warfarina a dosis de 0,2 mg/kg⁴.

Asimismo, en un estudio prospectivo realizado por Andrew, se observó que a menor edad se precisaba mayor dosis de warfarina⁵.

Al incrementar la edad existen cambios en el metabolismo, eliminación renal, etc., éstos son más importantes cuando se prescriben fármacos con un estrecho intervalo terapéutico, como es el caso de la warfarina o el acenocumarol. No obstante, existe poca información del efecto farmacológico de la warfarina en subpoblaciones como las geriátricas y las infantiles⁶.

Existen diferentes estudios en los cuales se plantea el riesgo-beneficio del TAO en pacientes mayores. Esta subpoblación se caracteriza por su labilidad, que viene determinada por: la fragilidad vascular, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes mellitus, y la aso-

ciación con otros fármacos. Asimismo, la presencia de otras enfermedades que pueden predisponer a la hemorragia, como procesos tumorales o angiodisplasias de colon, y la mayor asociación con otros fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos usados en TAO.

Con respecto a los niveles de INR en esta población, se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años el riesgo de hemorragia se incrementa cinco veces cuando el INR es superior a 4, por esta razón se aconseja mantener el INR entre 2 y 3,5⁷.

Bibliografía

1. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: 445S-469S.
2. Casner PR, Sandoval E. Increased sensitivity to warfarin in elderly hispanics. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 145.
3. Wynne H, Cope L, Kelly P et al. The influence of age, liver size and enantiomer concentrations on warfarin requirements. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 203-207.
4. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children *Chest* 1998; 114: 748S-769S.
5. Andrew M, Marzinotto V, Broker LA et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265-269.
6. Parker BM, Cusack BJ, Vestal RE. Pharmacokinetic optimisation of drug therapy in elderly patients. *Drugs Aging* 1995; 7 (1): 10-18.
7. Canneigietter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical Heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.

2. TAO y dieta

La vitamina K se obtiene de la dieta y de la producida por la flora intestinal. Si se modifica el aporte de dicha vitamina, por cambios nutricionales importantes o por alteración de la flora, varía la eficacia del TAO, ya que disminuye la activación de los factores de la coagulación. La recomendación en los pacientes en TAO, con respecto a la vitamina K, es la de aportar 65-80 µg/día de forma más o menos constante, y evitar así las fluctuaciones de los valores de descoagulación¹.

Para mantener concentraciones constantes de vitamina K en sangre, se recomienda una dieta mediterránea variada y evitar la ingesta excesiva de vegetales de hojas verdes, como té verde, espinacas, coles de bruselas, col, brócoli, coliflor; de cebollas, berros, endibias, lechuga y tomate verde. Si se realizan cambios drásticos en la dieta (iniciar o suspender régimen de adelgazamien-

to, dieta por problemas metabólicos, como la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, etc.), se debe avisar al médico responsable del TAO para que ajuste la dosis.

Así mismo, se ha descrito un caso de disminución del efecto del TAO por el consumo de grandes cantidades de *sushi*, que contiene *asakusa-nori*, un tipo de alga marina muy rica en vitamina K².

Se ha observado que algunas comidas preparadas pueden contener aceites ricos en vitamina K, aunque no se ha visto confirmada su importancia por ningún estudio³.

Existen estudios realizados con acenocumarol y warfarina que demuestran que una dieta muy rica en vitamina K superior a 250 µg/día, frente a una dieta con aporte controlado de vitamina K produce un descenso importante en los niveles de INR, circunstancia que aumenta el riesgo de embolias o trombosis. Si por el contrario las concentraciones de vitamina K disminuyen, se produce un aumento de los niveles de descoagulación (INR altas) y se incrementa el riesgo de hemorragia. Esto sugiere que una dieta con aporte controlado de vitamina K es eficaz para incrementar el porcentaje de INR en intervalo terapéutico^{4,5}.

Bibliografía

1. Couris RR, Tataronis GR, Booth SL et al. Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *J Am Coll Nutr* 2000; 19 (6): 801-806.
2. Bartle WR et al. Seaweed, vitamin K, and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 (23): 2.300.
3. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rec* 1999; 57 (9 Pt 1): 288-296.
4. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A et al. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost* 1999; 81 (3): 396-399.
5. Sorano GG, Biondi G, Conti M et al. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993; 23 (2): 77-82.

3. TAO y alcohol

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede alterar la farmacodinamia y farmacocinética de otros fármacos, ya que es un inductor del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, y producir oscilaciones importantes en el INR.

La ingesta de pequeñas cantidades de alcohol es muy improbable que interaccione con los anticoagulantes orales, por lo que no se considera necesario

tomar ninguna medida especial. Sin embargo, en caso de pacientes con antecedentes de hepatopatía o que ingieren grandes cantidades de alcohol, es recomendable indicar la supresión de dicha ingesta y realizar un estrecho seguimiento de los INR, ya que las oscilaciones son importantes^{1,2}.

Bibliografía

1. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patients management. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (5): 917-928.
2. Sellers EM, Holloway MR. Drug kinetics and alcohol ingestion. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3 (6): 440-452.

4. TAO y estrés

En un estudio realizado en ratas a las que se les administraban anticoagulantes orales y se las sometía a situaciones de estrés, como son 4 h de inmovilización y ayuno de 24 h, se observó un aumento de la INR. Cuando se analizaba el INR en las ratas que no tomaban anticoagulantes orales y se las sometía a las mismas situaciones de estrés no se apreciaron variaciones en el INR. También se observó que se modificaba la unión constante de la warfarina con las proteínas plasmáticas, y ésta descendía 1,7 veces con respecto a la situación de inmovilización y dos veces en la situación de ayuno. Estos datos sugieren que el ayuno y el estrés en las ratas son los responsables del cambio en el INR, debido a la interferencia en la unión de la warfarina con las proteínas plasmáticas¹.

Con respecto a los humanos existen pocos datos, aunque sí se dan algunos casos descritos de aumento del INR cuando existe una situación de estrés. Cuando se ha resuelto dicha situación, el INR vuelve a los valores anteriores. El mecanismo por el cual se produce este aumento en el hombre es desconocido².

Cuando se constata una variación importante del INR, además de valorar los factores conocidos que la puedan alterar, se debe descartar la existencia de estrés.

Bibliografía

1. Laliberte R, Chakrabarti S, Brodeur J. The influence of fasting and stress on the response of rats to warfarin. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196 (1): 194-203.
2. Hawk TL, Havrda DE. Effect of stress on international normalized ratio during warfarin therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (4): 617-620.

5. TAO y cambios estacionales

En un estudio realizado en Italia con 286 pacientes controlados durante 16 meses, anticoagulados con warfarina, se observó que los INR eran inferiores en invierno y primavera cuando se comparaban con los de verano y otoño¹.

En otro estudio realizado con warfarina en 382 pacientes controlados durante 5 años, se demostró una reducción significativa de los INR observadas en primavera y verano. Dicha diferencia se puede explicar por los cambios dietéticos: en primavera y verano la dieta en general es más rica en verdura en forma de ensaladas, alimentos con gran contenido en vitamina K².

En otro estudio en el que se examinó la asociación entre las fluctuaciones del INR y las fluctuaciones de la temperatura (temperaturas extremas de -6 a 28 °C) durante las cuatro estaciones del año, no se encontró ninguna correlación³.

Se concluye que el INR se modifica en verano y primavera por los cambios dietéticos, ya que la dieta aporta más cantidad de vitamina K.

Bibliografía

1. Parise P, Morini M, Ruina A et al. Modificazioni stagionali spontanee della sensibilità all'attività anticoagulante del warfarin. *Thromb Atheroscler* 1991; 2: 221-226.
2. Manotti C, Quintavalla R, Pattacini C et al. Seasonal variation of anticoagulant effect. *Thromb Haemost* 1994; 71 (6): 802-803.
3. Gage BF, Fihn S, White R. Seasonal control of warfarin therapy. *Am J Med* 2001; 111 (4): 332.

6. TAO y medicinas alternativas

Una tercera parte de los adultos utilizan, complementariamente a la medicina tradicional, la medicina naturista u homeopática. La falta de estandarización de estos productos introduce más variables en la evaluación que hacen más difícil estudiar la importancia de su uso coadyuvante a fármacos de la medicina clásica. Se ha descrito que la toma de hierbas o productos naturales pueden alterar las concentraciones de fármacos con un margen terapéutico estrecho, como los anticoagulantes orales. Pero es necesario realizar estudios clínicos controlados para poder determinar la importancia clínica de las interacciones entre el TAO y las hierbas o productos naturales.

Ajo o perlas de ajo

La ingesta de ajo en grandes cantidades se ha asociado con episodios de hemorragia y con alteraciones de la agregación plaquetaria, e inhibe la síntesis de tromboxano¹⁻³.

En algunos estudios realizados a diferentes concentraciones de ingesta de ajo se observan resultados controvertidos; en unos no se observa ningún efecto sobre las plaquetas, en otros se aprecia una disminución del 9% de la agregación plaquetaria⁴.

Con respecto a la interacción con la warfarina en pacientes con TAO estabilizados, en una revisión efectuada por Miller se constataron casos esporádicos de incrementos de INR⁵.

No obstante, la ingesta de pequeñas cantidades de ajo no supone ningún problema clínico.

Bibliografía

1. Ariga T, Oshibas, Tamada T. Platelet aggregation inhibition in garlic. *Lancet* 1980; 1: 150.
2. Burnham BE. Garlic as a posible risk for postoperative bleeding. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 213.
3. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol* 1995; 76: 518.
4. Cooperative group for essential oil of garlic. The effect of essential oil of garlic on hyperlipidemia and platelet aggregation: an analysis of 308 cases. *J Tradit Chin Med* 1986; 6: 117-120.
5. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2.200-2.211.

Jengibre

No existen casos de interacción entre la warfarina y el jengibre. En un estudio cruzado de distribución aleatoria tampoco se observó ningún efecto sobre el funcionalismo plaquetario¹.

Sin embargo, se ha descrito que el jengibre altera la agregación plaquetaria, ya que inhibe la síntesis de tromboxano².

También se ha descrito un caso de disfunción plaquetaria³.

Bibliografía

1. Janssen PL. Consumption of ginger does not affect *ex vivo* platelet thromboxane production in humans. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 772-774.
2. Bacón J. Ginger: inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin: relevance for medicine and psychiatry. *Med Hypotheses* 1986; 20: 271-278.
3. Dorso CR, Levin RI, Leedor A et al. Chinese food and platelets. *N Engl J Med* 1980; 303: 756-757.

Ginkgo biloba

Se ha descrito que puede alterar el funcionalismo plaquetario¹. Existen cuatro casos con hemorragia espontánea, con tiempo de sangría prolongado, tras la

ingesta de ginkgo biloba. Existe un caso descrito de hemorragia intracraneal en un paciente con TAO tras la toma de ginkgo biloba² durante 2 meses.

Bibliografía

1. Chung KF, Dent G, McCusker M et al. Effect of ginkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987; 1: 248-251.
2. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracranial hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1.933.

Ginseng

Existen 3 tipos de ginseng, el americano, el oriental y el de siberia. En estudios in vitro se ha observado inhibición de la agregación plaquetaria y de la formación de tromboxano¹.

Se ha descrito el caso de un paciente en tratamiento con warfarina estable, en el que el INR descendió a valores infraterapéuticos al tomar ginseng oriental. Cuando se suspendió la toma de ginseng el INR se normalizó².

Bibliografía

1. Kuo SC, Teng CM, Lee JG et al. Antiplatelet components in panax ginseng. *Planta Med* 1990; 56: 164-167.
2. Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 692-693.

Coenzima Q10

Es estructuralmente parecida a la vitamina K₂. Ha demostrado ser la causa de la interacción con la warfarina in vitro y en cuatro casos¹.

En todos ellos disminuyó el efecto de la warfarina y aumentó el riesgo tromboembólico²⁻⁴.

Bibliografía

1. Combs AB, Porter TH, Folkers K. Anticoagulant activity of naphthoquinone analog of vitamin K and an inhibitor of coenzyme Q10-enzyme systems. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 13: 109-114.
2. Combs AB, Porter TH, Folkers K. Anticoagulant activity of naphthoquinone analog of vitamin K and an inhibitor of coenzyme Q10-enzyme systems. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 13: 109-114.
3. Landbo C, Almdal TP. Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 3.226-3.227.
4. Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubiquinone. *Lancet* 1994; 344: 1.372-1.373.

Salvia

Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos realizados en ratas indican que la salvia incrementa la absorción y la concentración máxima de warfarina y reduce su vida media¹.

Existen varios casos de interacción de la warfarina y la salvia, y aumenta el INR. Ésta se normalizó al suspender la salvia^{2,3}.

Por este motivo se contraindica el uso concomitante de salvia con warfarina.

Bibliografía

1. Chan K, Lo ACT, Yeung JHK et al. The effects of danshen on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 402-406.
2. Tam LS, Chan TYK, Leung WK et al. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 258.
3. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by danshen. *J Intern Med* 1997; 241: 337-339.

Té verde

Es rico en vitamina K, por lo que la toma de grandes cantidades disminuye el efecto de la warfarina¹.

Existe un caso descrito por la toma de 2-4 l/día de té verde en una paciente anticoagulada por sustitución valvular mecánica^{1,2}.

La toma de cantidades moderadas de té verde no interacciona con la warfarina, pero se debe informar al paciente que no puede tomar cantidades excesivas.

Bibliografía

1. Booth SL, Sadowski JA, Pennington JAT. Phylloquinone (vitamin K₁) content of foods in the US Food and Drug Administration's total diet study. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 1.574-1.579.
2. Taylor JR, Wqilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 426-428.

Papaya

Existe un caso descrito de incremento del INR por interacción entre la papaya y la warfarina, aunque se desconocen los mecanismos farmacológicos¹.

Bibliografía

1. Shaw D, Leon C, Kolev et al. Traditional remedies and food supplements; a 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf* 1997; 17: 342-356.

Vitamina E

La vitamina E a dosis inferiores a 400 U/día no afecta al INR en pacientes tratados con warfarina, aunque no se tiene información de lo que ocurre si la dosificación es mayor¹.

Bibliografía

1. Kim JM, White RH. Effect of vitamin E on the anticoagulant response to warfarin. *Am J Cardiol* 1996; 77: 545-546.

Jalea real

No existe información respecto a la interacción con la warfarina.

Manzanilla

Aunque se sabe que contiene coumarina, no se ha descrito ningún caso de interacción entre la manzanilla y la warfarina, ni se ha realizado ningún estudio¹.

Bibliografía

1. Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE. Terpenoids. En: Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE, eds. *Pharmacognosy and pharmacobio-technology*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996; 80-107.

***Matricaria* (Chrysanthemum Parthenium)**

Aunque no existen casos descritos en humanos de interacción entre matricaria y warfarina, datos farmacológicos sugieren que puede potenciar el efecto anticoagulante, ya que inhibe la agregación plaquetaria¹.

Bibliografía

1. Knight DW. Feverfew: chemistry and biological activity. *Nat Prod Rep* 1995; 12: 271-276.

***Hypericum* o hierba de San Juan**

Redujo la INR en 7 casos que tomaban concomitantemente warfarina y hierba de San Juan¹.

Recientemente existen datos que sugieren que puede potenciar ciertas enzimas del sistema enzimático del citocromo P450 y reducir la concentración sérica de warfarina^{2,3}.

Bibliografía

1. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St. John's wort. *Lancet* 2000; 34: 1.478-1.482.

2. Roby CA, Anderson GD, Cantor E et al. St. John's wort: effect on CYP3A4 activity. Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 451-457.
3. Bilia AR, Gallari S, Vinciere FF. St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability—an update. Live Science 2002; 70: 3.077-3.996.

Valeriana

No existe información respecto a la interacción con warfarina.

Soja

Durante la hidrogenación de aceites vegetales, como el de la soja, se produce vitamina K, hecho que reduce la efectividad de la warfarina¹.

Además, se ha constatado que la soja fermentada con natto es un antagonista muy potente de la warfarina, ya que el natto incrementa las concentraciones de vitamina K en la flora intestinal².

Con respecto a la homeopatía, no existe información en relación con interacciones con otros fármacos.

Bibliografía

1. Booth SL, Davidson KW, Lichtenstein AH et al. Plasma concentrations of dihydro-vitamin K₁ following dietary intake of a hydrogenated vitamin K₁-rich vegetable oil. Lipids 1996; 31: 709-713.
2. Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. Artery 1990; 17: 189-201.

7. TAO y embarazo

La prevención de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo supone, en la actualidad, uno de los campos en el tratamiento anticoagulante que requiere una especial consideración¹⁻⁵.

El embarazo es, por sí mismo, un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica. Por ello, es importante una correcta anticoagulación durante el período del embarazo y el puerperio en mujeres con riesgo tromboembólico^{3,6}. El problema surge cuando se debe elegir el tratamiento anticoagulante que proteja a la madre tanto de complicaciones trombóticas como hemorrágicas, y, a la vez, no sea perjudicial para el feto. En los diferentes estudios realizados, sobre todo en mujeres portadoras de prótesis mecánicas de válvulas cardíacas, se observó que el riesgo de embriopatía asociada con warfarina era de un 4%, sobre todo en el primer trimestre. La anomalía congénita más característica es la embriopatía por warfarina, y se caracteriza por hipoplasia nasal y punteado epifisiario. Otras anomalías descritas son alteraciones neurológicas, como hidrocefalia y retraso mental, labio leporino, polidactilia e hipoplasia ventricular izquierda, entre otras^{3,7}.

En el segundo trimestre no parece existir riesgo de embriopatía, y, por tanto, se puede tratar con anticoagulantes orales. En el tercer trimestre, se debe tener en cuenta el momento del parto, por lo que se recomienda retirar el tratamiento anticoagulante oral (TAO) por las posibles complicaciones hemorrágicas durante el parto.

En el puerperio, dado que existen indicios de que el TAO no pasa a la leche materna, no existe contraindicación para reiniciarlo.

Por ello, se desaconseja a las mujeres que estén en TAO quedarse embarazadas, y ante un retraso de la menstruación de más de una semana deben ponerse en contacto enseguida con el médico especialista y confirmar o descartar el embarazo. Si se confirma dicho embarazo, el hematólogo debe retirar inmediatamente el TAO e iniciar heparina de bajo peso molecular.

En conclusión, y sin que exista en la actualidad consenso sobre el tratamiento más adecuado durante el embarazo, las recomendaciones actuales son:

1. En el primer trimestre, retirar el TAO e iniciar heparina de bajo peso molecular.
2. En el segundo trimestre, se puede continuar con heparina de bajo peso molecular o iniciar el TAO.
3. En el tercer trimestre, se recomienda suspender el TAO e iniciar o continuar con la heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada cálcica.
4. En el puerperio, se puede iniciar el tratamiento anticoagulante oral.

Bibliografía

1. De Loughery TG. Anticoagulant therapy in special circumstances. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 74-76.
2. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-26.
3. Chan WS, Anaud S, Gingsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191-196.
4. Bates SM, Gingsberg JS. Anticoagulation in pregnancy. *Pharm Pract Manag Q* 1999; 19: 51-60.
5. Robin F, Lecuru F, Desfeux P, Boucaya V, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 171-177.
6. Vitale N, De Feo M, De Santa LS et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1.637-1.641.
7. Salazar E, Izaguirre R. Heart disease, anticoagulants and pregnancy. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (Supl. 1): 8-16.
8. Clark SL, Porter SF, West FG. Coumarin derivatives and breastfeeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-940.

8. Manejo del tratamiento anticoagulante y educación del paciente

El correcto manejo del TAO es crucial en la obtención del máximo beneficio en cuanto a la disminución de los problemas tromboembólicos y hemorrágicos derivados de un inadecuado control del tratamiento.

La optimización en el manejo del tratamiento anticoagulante está relacionada con el tiempo que el paciente se encuentra dentro del intervalo terapéutico establecido, y también de una adecuada educación del paciente.

Hoy día, existe controversia en cuanto al mejor método de manejo de este tratamiento, ya que dicho método debe integrar, de la mejor forma, la calidad de vida del paciente, un sistema de control de la ratio internacional normalizada adecuada y la supervisión especializada del médico, tanto del manejo como de las posibles complicaciones derivadas del tratamiento anticoagulante.

Las opciones en la actualidad son varias, aunque las más importantes son el autocontrol, el manejo por unidades especializadas en tratamiento anticoagulante, que en nuestro país la llevan a cabo los hematólogos, y el manejo por médicos de familia en Atención Primaria.

Al comparar las diferentes formas de manejo, se ha llegado a la conclusión, según estudios ya publicados, que el autocontrol y el control por especialistas en terapia anticoagulante aumenta el tiempo dentro del intervalo terapéutico y disminuye la incidencia de episodios tromboembólicos y hemorrágicos, en comparación con el manejo por parte de médicos no especializados en TAO^{1,2}. En estos estudios comparativos se observó que el manejo por parte de médicos especializados en terapia anticoagulante disminuía hasta un 50% los episodios hemorrágicos y trombóticos comparado con el manejo por parte de médicos no especializados².

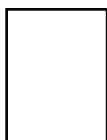
En cuanto al automanejo por parte del paciente mediante un coagulómetro y una adecuada educación, los últimos estudios presentan un aumento tanto en la calidad de vida del paciente como en el tiempo dentro del intervalo terapéutico, así como una disminución de los episodios hemorrágicos y tromboembólicos^{1,3} con respecto al control por parte del médico especialista y, en mayor proporción, con respecto al médico no especializado.

La educación del paciente también es un punto muy importante a tener en cuenta, sea cual sea el sistema de control del tratamiento anticoagulante. Hay estudios que demuestran una mejora en la calidad del control anticoagulante cuando se lleva a cabo una adecuada educación sobre el tratamiento que van a recibir, la indicación, las interacciones con diferentes fármacos y alimentos, su correcto manejo y las posibles complicaciones derivadas de un control inadecuado⁴. Los resultados de una buena educación al inicio del tratamiento aumentan la estabilidad de los controles en intervalo terapéutico y la compliance del paciente hasta en un 50-60%.

En el caso del autocontrol, los resultados parecen ser mejores, o al menos igual de eficaces que el control por parte de médicos especialistas, con una importante ventaja: que mejoran la calidad de vida del paciente, ya que no se necesita el traslado al centro, y también aumenta la estabilidad del tratamiento, ya que el paciente adquiere conocimientos sobre el tratamiento anticoagulante y, por tanto, se responsabiliza, en mayor grado, sobre su control y adecuado manejo³⁻⁵.

Bibliografía

1. Ansell JE. Empowering patients to monitor and manage oral anticoagulation therapy. *JAMA* 1999; 281: 182-183.
2. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1.641-1.647.
3. Cromheecke ME, Levi M, Colli LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
4. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 86: 1.081-1.087.
5. Barcellona D, Contu P, Sorano GG et al. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost* 2000; 83: 49-53.



Ficha técnica

SINTROM®

SINTROM UNO®

Acenocumarol

Composición cualitativa y cuantitativa

SINTROM. *Por comprimido*: acenocumarol (DCI) 4 mg; excipientes: lactosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, talco.

SINTROM UNO. *Por comprimido*: acenocumarol (DCI) 1 mg; excipientes: lactosa, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, hipromelosa.

Propiedades

SINTROM, derivado de la cumarina, es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la γ -carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico, localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X y en la proteína C, y sin la cual no puede desencadenarse la coagulación sanguínea. SINTROM prolonga el tiempo de tromboplastina a las 36-72 horas aproximadamente, según la dosificación inicial. El tiempo de tromboplastina se normaliza a los pocos días de retirar el medicamento. El acenocumarol se absorbe vía oral, con rapidez, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza al cabo de 1-3 horas y las AUC de concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada en un rango de 8-16 mg. Debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse ninguna correlación entre la concentración plasmática de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

Los pacientes mayores de 70 años suelen tener concentraciones plasmáticas mayores que los jóvenes con la misma dosis diaria.

La mayor parte del acenocumarol se halla en plasma, unido en un 98,7% a proteínas plasmáticas, especialmente a albúmina.

El acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades prácticamente no detectables y atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza intensamente dando lugar a metabolitos, al parecer farmacológicamente inactivos en el ser humano. Su vida media de eliminación plasmática es de 8-11 horas: sólo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterado en la orina. La excreción acumulativa de metabolitos y de sustancia activa inalterada durante ocho días se eleva al 60% de la dosis en la orina y al 29% de la dosis en las heces.

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.

Posología

La sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos y puede variar también a lo largo del tratamiento. Por ello se hace imprescindible la realización de pruebas de coagulación para adaptar constantemente la dosificación según los resultados obtenidos. En caso de no poderse efectuar estas pruebas, deberá renunciarse a la utilización de SINTROM.

La dosis diaria se tomará siempre de una vez y a la misma hora del día. Consúltense los apartados de *Advertencias*, *Precauciones e Interacciones* en lo relativo a las adaptaciones de las dosis según las circunstancias clínicas.

Dosis inicial: si el resultado de las pruebas de coagulación (p. ej., el valor de Quick) antes de instituir el tratamiento se halla dentro del margen normal, se aconseja generalmente:

8 (-12) mg el primer día.

4 (-8) mg el segundo día.

Si el resultado es anormal al principio, la medicación se iniciará con suma cautela.

Terapéutica de mantenimiento y controles de la coagulación: la dosis de mantenimiento, ajustada individualmente, varía en general entre 1 y 8 mg al día, en función del valor de Quick del paciente en concreto y de la enfermedad:

<i>Valor de Quick*</i>	<i>Dosis diaria</i>
Más de 50%	2 comprimidos = 8 mg
30%-50%	1 comprimido = 4 mg
15%-29%	1/4-1 comprimido = 1-4 mg

*Valores obtenidos con tromboquinasa Geigy.

Las pruebas de coagulación deberán realizarse antes de instituir el tratamiento y luego a diario hasta que se estabilice la coagulación entre los límites deseados. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles. Se recomienda efectuar las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio siempre a la misma hora del día.

Con vistas a la estandarización, se ha introducido recientemente el INR (*International Normalized Ratio*) que, mediante tromboplastinas calibradas, permite una comparación internacional. El INR es el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma del paciente y el tiempo de tromboplastina normal, elevado al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), determinado por el método de la O.M.S. para la tromboplastina de referencia. A medida que desciende el valor de Quick aumenta el del INR.

El margen terapéutico que ha de alcanzarse se halla, en general, entre unos valores del INR de 2,0 y 4,5, según sea el cuadro clínico. Dentro de este margen, la mayoría de los enfermos tratados no presentan recidiva de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas graves.

Una vez que ha cesado la medicación con SINTROM, no hay peligro, por lo general, de hipercoagulabilidad reactiva ni es preciso reducir paulatinamente la dosificación al terminar un tratamiento. No obstante, en casos muy raros y en ciertos pacientes con alto riesgo (p. ej., después de un infarto de miocardio), puede producirse una hipercoagulabilidad de rebote. En tales enfermos, la suspensión de la terapéutica anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al acenocumarol y derivados.

Embarazo.

Falta de cooperación por parte del enfermo.

Estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico posible, por ejemplo:

Diátesis hemorrágica y/o discrasia hemática.

Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el SNC, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.

Úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericardíacos, endocarditis lenta.

Hipertensión grave, lesiones graves de los parénquimas hepático y renal.

Actividad fibrinolítica aumentada (p. ej., después de operaciones de pulmón, próstata, etcétera).

Advertencias

En ciertos estados o afecciones p. ej., tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones e inflamaciones, la fijación proteica de SINTROM puede hallarse reducida con el correspondiente aumento de la actividad, por lo que se precisa una estrecha vigilancia médica.

Precauciones

Si la función hepática está limitada, se tendrá mucha precaución por el posible menoscabo en la formación de los factores de coagulación. Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de SINTROM. Se dosificará con suma cautela a los pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca grave, ya que es posible que la activación o γ -carboxilación de los factores de coagulación esté limitada en presencia de congestión hepática. En cambio, puede ser necesario aumentar la dosificación en la fase de compensación.

En pacientes de edad avanzada se vigilará estrechamente la medicación anticoagulante.

Al ser extensamente metabolizado en el hígado, la función renal menoscabada apenas influye sobre la eliminación de acenocumarol. No obstante, se tendrá precaución por la posibilidad de que haya un trastorno plaquetario subyacente.

Las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas durante el tratamiento con anticoagulantes y, por tanto, están contraindicadas.

Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por el contrario, no provocan tales complicaciones.

Cuando debido a intervenciones terapéuticas o diagnósticas (p. ej., angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentales, etc.) deba acortarse el tiempo de tromboplastina, ello se hará con especial meticulosidad.

SINTROM no influye sobre la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas, sin embargo, es conveniente que los pacientes tratados ambulatoriamente lleven consigo una hoja de control de coagulación por si resultan heridos.

SINTROM contiene lactosa y aunque se han descrito casos de intolerancia en niños y adolescentes, la cantidad presente en esta especialidad no es probablemente suficiente para provocarla.

Embarazo y lactancia

Puesto que SINTROM, al igual que otros derivados de la cumarina, puede estar relacionado con malformaciones congénitas del embrión, no se administrará durante la gravidez. Las mujeres en edad reproductiva de-

berán tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento. La sustancia activa pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no son de temer efectos indeseados en el lactante; sin embargo, se recomienda como precaución administrarle 1 mg de vitamina K₁ a la semana, a título profiláctico.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Interacciones

De las numerosas interacciones entre las cumarinas y otros fármacos, se describirán sólo las de relevancia clínica. Los mecanismos importantes relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante y una disponibilidad reducida de la vitamina K. Aunque sólo un número limitado de tales interacciones es significativo, todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción. Por tanto, es preciso vigilar estrechamente la coagulación y controlarla a menudo (p. ej., dos veces por semana) cuando se prescriba un medicamento en combinación con SINTROM o se interrumpa la administración simultánea.

El empleo concomitante con los medicamentos siguientes puede potenciar el efecto anticoagulante: alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, quinidina), antibióticos (p. ej., eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol), ácido clofibrato, así como sus derivados y análogos estructurales, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, antagonistas de los receptores de histamina H₂, derivados del imidazol (p. ej., metronidazol, miconazol, incluso aplicado localmente), sulfamidas de acción prolongada (inclusive cotrimoxazoles), antidiabéticos orales, hormonas tiroideas (inclusive dextrotiroxina), sulfinpirazona.

Se desaconseja la administración de SINTROM con sustancias que modifiquen la hemostasis ya que puede reforzarse el efecto anticoagulante y aumentar el peligro de hemorragias gastrointestinales. Entre tales fármacos se encuentran principalmente la heparina y los siguientes inhibidores de agregación plaquetaria: ácido salicílico y derivados, y fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos. Cuando SINTROM se combine con otros antiinflamatorios no esteroides se recomienda, por precaución, controlar más a menudo la coagulación.

El empleo concomitante con los medicamentos siguientes puede disminuir el efecto anticoagulante: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina y diuréticos tiazídicos.

La administración simultánea de SINTROM con derivados de la hidantoína puede elevar la concentración sérica de ésta. Administrado con derivados de la sulfonilurea puede incrementarse el efecto hipoglucemiante de éstos.

Dado que no puede predecirse ni la severidad ni los signos iniciales de una interacción con alcohol, se evitará el consumo excesivo sobre todo si el paciente presenta además trastornos de la función hepática.

Efectos secundarios

Se han comunicado hemorragias en diversas partes del organismo (trato gastrointestinal, cerebro, aparato urogenital, útero, hígado, vesícula biliar, ojos) en función de la intensidad de la terapia, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad de base, pero no en función de la duración de la medicación.

Raramente se han descrito, con derivados similares de la cumarina, molestias gastrointestinales (inapetencia, náuseas, vómitos), reacciones alérgicas en forma de urticaria, dermatitis y fiebre así como caída reversible del cabello.

También se han dado a conocer casos aislados de necrosis cutáneas hemorrágicas relacionadas generalmente con un déficit congénito de pro-teína C y de lesiones hepáticas.

Intoxicación y su tratamiento

Mientras que las dosis únicas, aunque sean muy altas, no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas para la terapéutica, puede dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosificación.

La sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la cuantía de la sobredosis y el período de tratamiento constituyen factores decisivos para la aparición y la gravedad del cuadro de intoxicación.

El cuadro clínico se caracteriza principalmente por la aparición a los 1-5 días de hemorragias en diversos órganos. Otros síntomas son taquicardia, hipotensión y trastornos de la circulación periférica a consecuencia de la pérdida de sangre, así como náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales espasmódicos. En las pruebas de laboratorio puede comprobarse un valor de Quick extremadamente bajo (o un valor INR alto), prolongación considerable del tiempo de recalcificación o de tromboplastina y trastornos de la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

La vitamina K₁ es capaz de contrarrestar, generalmente a las 3-5 horas, la inhibición causada por SINTROM de la γ -carboxilación hepática de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K.

Si el tiempo de tromboplastina era normal cuando se tomó la sobredosis, la sustancia activa puede eliminarse parcialmente induciendo vómitos o efectuando un lavado de estómago y administrando carbón activado o un laxante de efecto rápido o administrando colestiramina la cual aumenta significativamente su eliminación por interrupción del ciclo enterohepático.

En caso de presencia de hemorragias clínicamente insignificantes, a menudo basta reducir pasajeramente la dosis de SINTROM. En caso de hemorragias moderadas, 2-5 mg de vitamina K₁ por vía oral. Si se producen hemorragias intensas, se inyectarán 1-10 mg de vitamina K₁ por vía intravenosa muy lenta (no más de 1/mg por minuto). Se administrarán dosis adicionales (hasta 40 mg diarios como máximo) a intervalos de cuatro horas. La vitamina K₁ no deberá inyectarse por vía intramuscular. Se tendrá presente que dosis superiores a 5 mg pueden causar resistencia a los anticoagulantes orales durante varios días, de manera que se recurrirá temporalmente a la heparina si ha de proseguirse la anticoagulación. Al mismo tiempo se reanudará la anticoagulación oral y, cuando se haya alcanzado el margen terapéutico, se retirará la heparina.

Si sobreviene una hemorragia con peligro mortal, puede abolirse inmediatamente el efecto del tratamiento con SINTROM mediante la infusión intravenosa de concentrados de plasma congelados o de sangre completa fresca para reemplazar los factores de coagulación II, VII, IX y X que falten.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: 915 62 04 20.

Presentación y PVP

SINTROM *Comprimidos fraccionables* de 4 mg, envase con 20 comprimidos, 2,38 EUROS (I.V.A.).

SINTROM UNO *Comprimidos*, envase con 60 comprimidos, 1,68 EUROS (I.V.A.).

Con receta médica

Productos de aportación reducida para los beneficiarios de la Seguridad Social. La prescripción de estos productos puede efectuarse en las recetas para tratamientos de larga duración. TLD.

