



El acenocumarol es un fármaco anticoagulante oral, antagonista de la vitamina K, que impide la activación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y las proteínas C y S. Su elevada unión a proteínas plasmáticas y su intenso metabolismo hepático a través del CYP2C9 hacen que cambios dietéticos importantes, que implican un cambio en los valores de vitamina, alteraciones hepáticas, fiebre prolongada o la administración concomitante de fármacos, puedan causar reacciones adversas. Para evitarlo, los pacientes en tratamiento con acenocumarol deben estar controlados mediante las determinaciones del tiempo de protrombina.

# Acenocumarol

*Estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados*

BEA LÓPEZ DE LUCA<sup>a</sup>, ANNA MURGADELLA SANCHO<sup>a</sup>, ARIADNA PADULLÉS ZAMORA<sup>a</sup>,  
OLGA SERRANO ARJONA<sup>a</sup>, MERCÈ ROCA MASSA<sup>b</sup> y MARIAN MARCH PUJOL<sup>c</sup>

<sup>a</sup>ESTUDIANTES DE LA ASIGNATURA ESTANCIAS EN PRACTICAS TUTELADAS.

UNIDAD DE COORDINACION DOCENTE BARCELONA SUR, FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

<sup>b</sup>PROFESORA ASOCIADA DE LA ASIGNATURA ESTANCIAS EN PRACTICAS TUTELADAS, FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

<sup>c</sup>COORDINADORA DE LA ASIGNATURA ESTANCIAS EN PRACTICAS TUTELADAS, FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE BARCELONA.



El acenocumarol (fig. 1) es un derivado de la 4-hidroxicumarina que forma parte del grupo de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (clasificación ATC: B01AA). Inhibe la quinona reductasa y la vitamina k-epóxido reductasa, enzimas encargadas de reducir el epóxido de la vitamina K (inactivo) a la hidroquinona (vitamina K activa). Esta última actúa como cofactor de la gammaglutamilcarboxilasa que carboxila los residuos de ácido glutámico de las proteínas (factores II, VII, IX, X y proteínas C y S) y los transforma en carboxiglutámico. Esta transformación dota a las proteínas de la capacidad de fijarse en la superficie de fosfolípidos si hay iones de calcio (fig. 2).

En España, el acenocumarol está comercializado como *Sintrom* comprimidos (1 y 4 mg) y es el anticoagulante más ampliamente utilizado, aunque en el mundo anglosajón el más usado es la warfarina.

Las indicaciones del acenocumarol son las siguientes:

- Trombosis venosa profunda.
- Tromboembolismo.
- Embolia pulmonar.
- Fibrilación auricular.
- Fallo cardíaco.
- Profilaxis de tromboembolismo asociado a prótesis valvulares cardíacas mecánicas y bioprotésicas.
- Tromboembolismo cerebral.
- Postinfarto de miocardio.

En el tratamiento anticoagulante hay una elevada variabilidad inter e intraindividual debido a su estrecho margen terapéutico, su gran unión a proteínas plasmáticas (97%), al gran número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, a la influencia de la dieta y a las posibles complicaciones derivadas del tratamiento. Por esta razón se debe individualizar la dosis diaria mediante la determinación seriada del tiempo de protrombina expresado en INR\* (razón normalizada internacional) para que los resultados interlaboratorios sean equiparables.

Los límites estándar de INR en la mayoría de situaciones son de 2-3, pero en algunos pacientes que presentan trombosis recurrentes o son portadores de prótesis valvulares cardíacas, los límites del INR pueden ser de 2,5-3,5 o superiores.

\*INR: TP del paciente en segundos/TP control en segundos<sup>ISI</sup>. El ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas (microvesículas de fosfolípidos con factor tisular) comercializadas y utilizadas como reactivo. La tromboplastina de la OMS tiene un ISI de 1,0, mientras que otras pueden tener diferentes sensibilidades

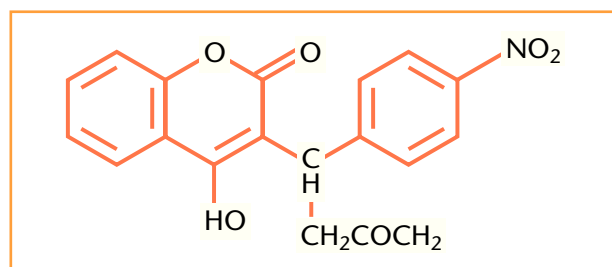


Fig. 1. Estructura del acenocumarol.

## Objetivos

Los objetivos de este trabajo son que los estudiantes de la asignatura de estancias en prácticas tuteladas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona participen en la detección de posibles interacciones del acenocumarol, especialmente las de elevada significación clínica, en pacientes hospitalizados, y destacar la actuación farmacéutica en el ámbito hospitalario, con el fin de prevenir o evitar estas interacciones.

## Diseño

Se trata de un estudio epidemiológico, multicéntrico y observacional, prospectivo y retrospectivo, durante el ingreso hospitalario.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio a partir de una muestra de 56 pacientes seleccionados de manera aleatorizada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: pacientes tratados con acenocumarol y más de un día de ingreso hospitalario.

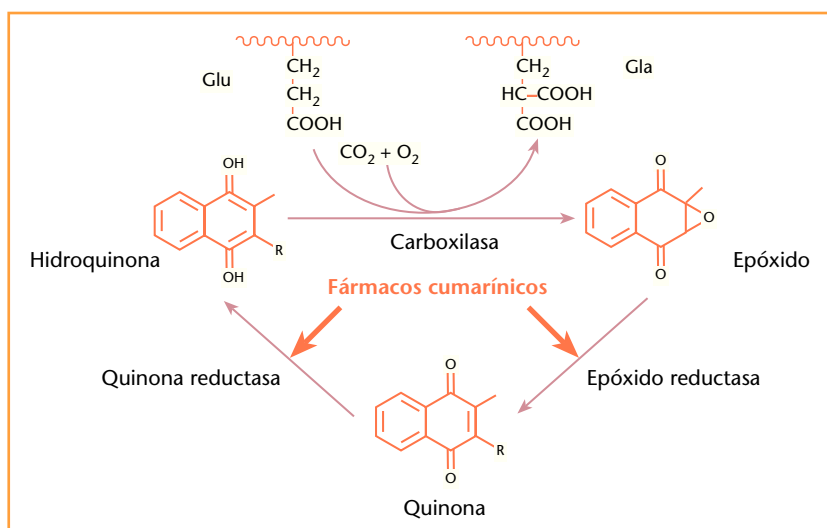


Fig. 2. Mecanismo de acción del acenocumarol.



Si se tienen en cuenta los resultados obtenidos, la muestra es bastante homogénea en cuanto a sexo y la mayoría de interacciones se dan en pacientes > 75 años (54%)

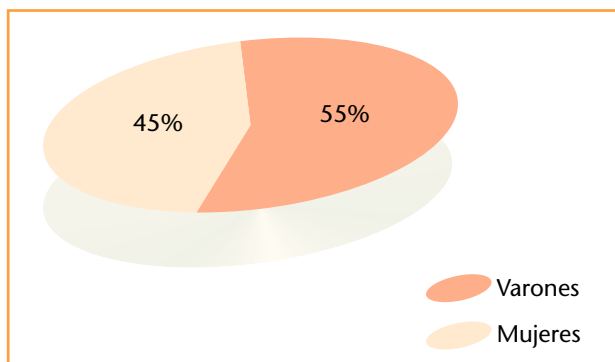


Fig. 3. Distribución según el sexo.

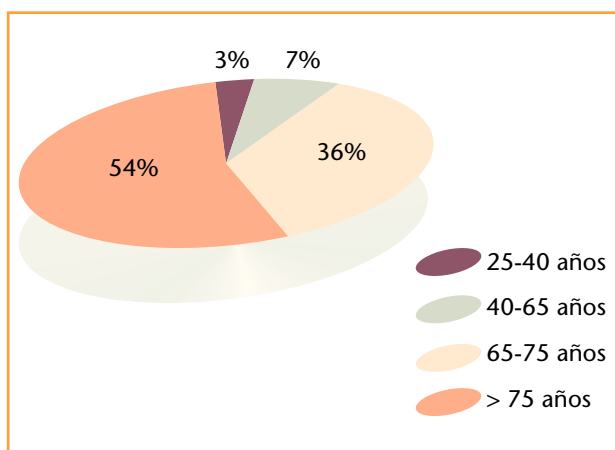


Fig. 4. Distribución según la edad.

A partir de las historias clínicas de los pacientes se completó para cada uno de ellos la hoja de recogida de datos (edad, sexo, diagnóstico, tratamiento y datos de laboratorio) y se evaluaron las posibles interacciones del acenocumarol con otros fármacos, utilizando como bibliografía fuentes primarias, secundarias y terciarias.

## Resultados

Los resultados de este estudio pueden observarse en las figuras 3-8. En la figura 3 se indica la relación porcentual entre varones y mujeres. La figura 4 muestra la distribución según el sexo. Los servicios hospitalarios en los que ingresaron los pacientes y su porcentaje están reflejados en la figura 5. Por último, las figuras 6, 7 y 8 muestran los porcentajes de las interacciones leves, moderadas y graves, respectivamente.

## Discusión

Si se tienen en cuenta los resultados obtenidos, la muestra es bastante homogénea en cuanto a sexo y la mayoría de interacciones se dan en pacientes > 75 años (54%), seguidos de aquellos con edades comprendidas entre 65 y 75 años (36%) y entre 40 y 60 años (7%) y, finalmente, los < 25 años (3%).

En la figura 6 se observa que los servicios de cardiología y medicina interna agrupan el 48,3 % de los pacientes ingresados, mientras que el resto (51,7%) están distribuidos en 14 servicios diferentes. Esto se debe a que presentan otras enfermedades de base.

Las interacciones con acenocumarol pueden clasificarse de múltiples maneras, aunque en este estudio se ha realizado según su relevancia clínica, resultando tres grupos de interacciones: leve, moderada y grave, de manera que las moderadas son las más frecuentes en los pacientes estudiados, seguidas de las graves.

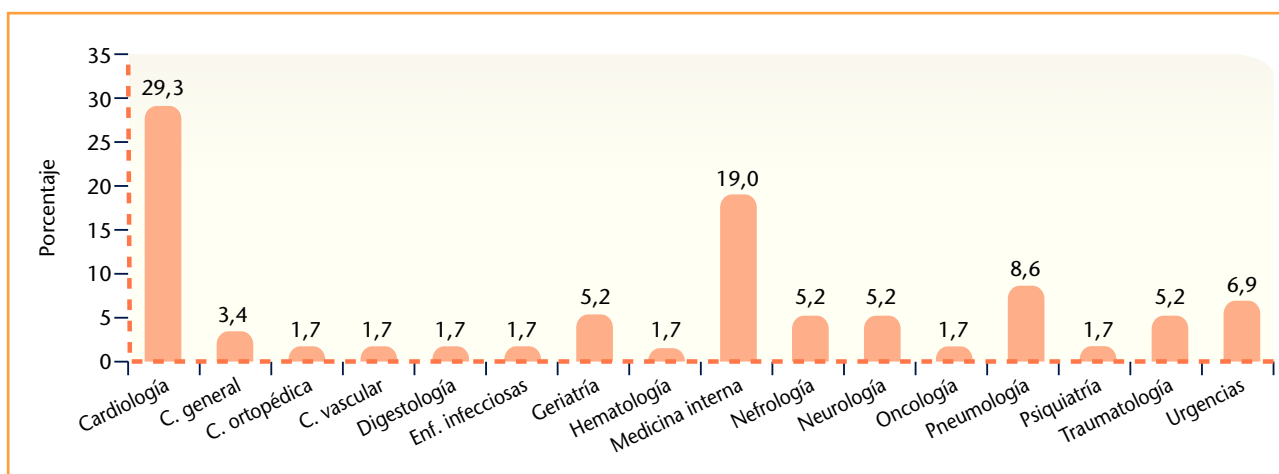


Fig. 5. Servicios de ingreso.

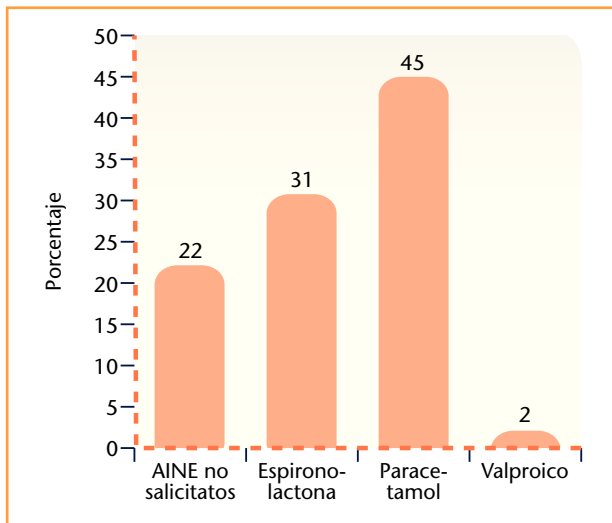


Fig. 6. Interacciones leves.

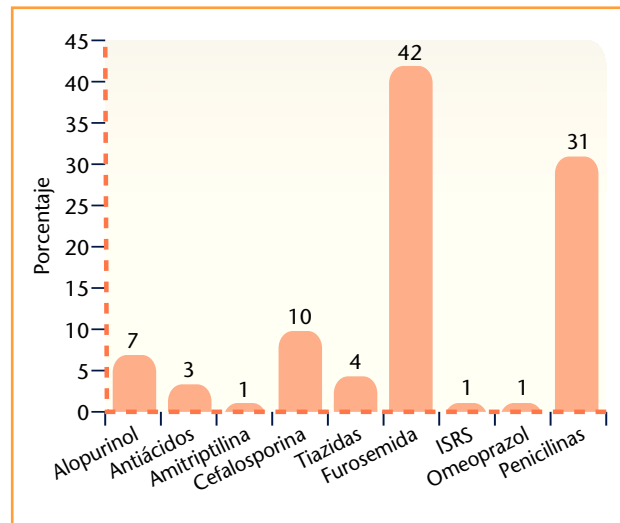


Fig. 7. Interacciones moderadas.

La figura 7 muestra que las interacciones leves más frecuentes son las producidas por el paracetamol (44%), aunque este sea el analgésico recomendado como alternativa terapéutica a los salicilatos. La segunda más importante fue con la espironolactona (31%), que aumenta el riesgo de trombosis.

De las interacciones moderadas, la mayoritaria es la interacción con la furosemida (42%), utilizada en el tratamiento de la hipertensión, edemas e insuficiencia cardíaca, enfermedades muy frecuentes en este grupo

Las interacciones leves más frecuentes son las producidas por el paracetamol (44%), aunque este sea el analgésico recomendado como alternativa terapéutica a los salicilatos

de población. Las penicilinas, las siguientes en importancia (31%), dan lugar a un efecto irreversible, pero no se pueden sustituir, ya que sus protocolos de administración dependen de la sensibilidad del agente causal de la infección. Por esta razón será necesario controlar el INR y ajustar la dosis de acenocumarol al inicio y final del tratamiento conjunto.

Como muestra la figura 8, la interacción de las heparinas con el acenocumarol (25%) es la más usual, aunque evitable. Esto se debe a que en el cambio de vía de administración, en el tratamiento anticoagulante, es necesario el uso concomitante con acenocumarol. En el caso de los corticoides (20%) será necesario hacer una valoración del beneficio/riesgo de la asociación. Otros fármacos, como la amiodarona, ciclosporina y los fármacos tiroideos no se pueden sustituir porque no tienen alternativa terapéutica. Por eso se deberá realizar un control más estricto del INR.

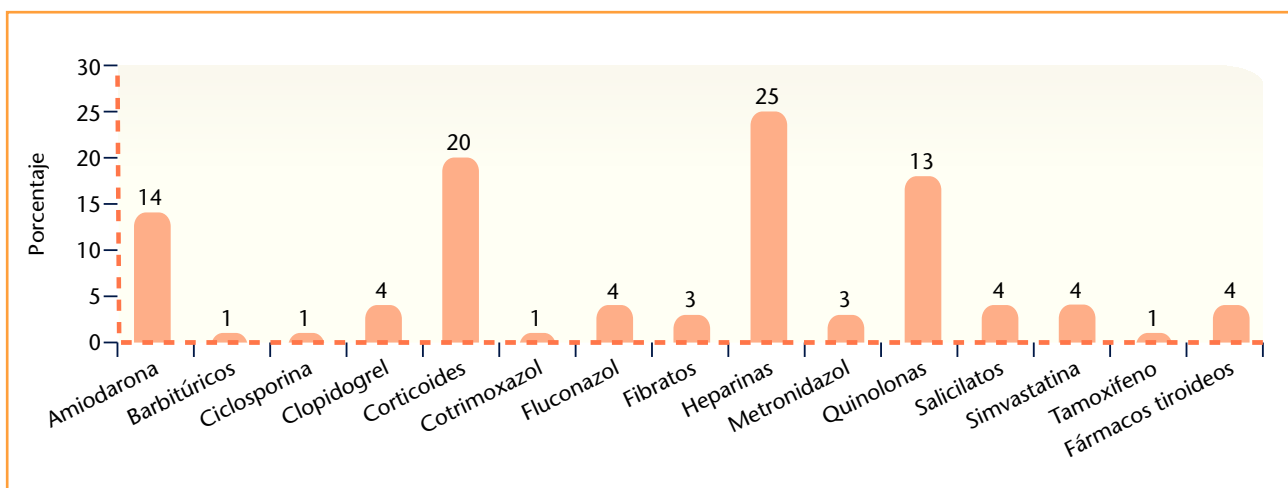


Fig. 8. Interacciones graves.



## Conclusiones

- La mayoría de los pacientes de la muestra es > 65 años y presenta comorbilidades y politerapia; por eso pueden dar lugar a un mayor número de interacciones.
- En este estudio, las interacciones más frecuentes son las moderadas (41,4%), seguidas de las graves (36,4%) y, finalmente, las leves (22,3%).
- En los casos de interacciones potencialmente graves y al inicio o al final de tratamientos temporales simultáneos con acenocumarol será necesario realizar un control más estricto del INR del paciente.
- La educación sanitaria del paciente por parte del personal sanitario es de especial importancia para prevenir interacciones.
- La validación de la orden médica por parte del farmacéutico es clave para detectar interacciones y evitarlas. ■

## Bibliografía general

- Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Diccionari enciclopèdic de medicina. Barcelona: Enciclopedia Catalana; 2000.
- Briggs G, Freeman R, Yatte S. Drugs in pregnancy and lactation. 6.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004. Madrid: Consejo General de COF; 2004.
- Flórez J. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Generalitat de Catalunya. Butlletí de prevenció dels errors de medicació de Catalunya. 2003;1(3).
- Hasten PD. Interacciones farmacológicas. 5.ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 1985.
- Interacciones del acenocumarol con importancia clínica. Boletín Terapéutico Andaluz. 2004;12(4).
- Lentner C. Geigy scientific tables. Vol. I. 8.ª ed. West Caldwell: Giba-Geigy; 1981.
- Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003.
- Tatro DS, editor. Drug interaction facts. San Luis: Facts and Comparisons; 2003.
- Micromedex Healthcare Series. Greenwood Village: Thomson Micromedex.



## Premio Boehringer Ingelheim al Periodismo en Medicina 2006



El Premio **Boehringer Ingelheim al Periodismo en Medicina** que promueve y reconoce la labor de periodistas y medios de comunicación en la divulgación de los avances en el campo de la medicina y la salud, **cumple 20 años.**

Desde su institución ha contado con la presencia de prestigiosas personalidades del ámbito médico y científico y con la participación de más de 1.500 periodistas.

Con motivo del **20 aniversario** esperamos, más que nunca, contar con vuestra participación.