

MÓDULO 5.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE

Lourdes Girona Brumós y Pilar Lalueza Broto

OJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 5	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTICOAGULANTES ORALES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K	5
2.1. Interacciones farmacológicas	9
2.1.1. Interacciones farmacodinámicas	9
2.1.2. Interacciones farmacocinéticas	13
3. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.....	18
3.1. Interacciones farmacológicas	18
3.1.1. Interacciones farmacodinámicas	19
3.1.2. interacciones farmacocinéticas	21
4. ENZIMAS	25
4.1 Enzimas Fibrinolíticas	25
4.1.1. Interacciones farmacodinámicas	25
4.2. Drotrecogina alfa	26
4.2.1. Interacciones farmacodinámicas	26
5. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	28
5.1. Dabigatran.....	28
5.1.1. Interacciones farmacodinámicas	29
5.1.2. Interacciones farmacocinéticas	29
5.2. Rivaroxaban	32
5.2.1. Interacciones farmacodinámicas	32
5.2.2. Interacciones farmacocinéticas	33
6. PERSPECTIVAS DE FUTURO	35
7. BIBLIOGRAFÍA	36

OJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 5

1. Conocer los mecanismos de las interacciones farmacológicas que pueden afectar a los anticoagulantes y antiagregantes
2. Describir las principales interacciones farmacológicas que pueden darse con los fármacos de este grupo
3. Dar orientaciones que ayuden a tomar una actitud terapéutica

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento con fármacos antitrombóticos ha demostrado reducir la incidencia de muerte y de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular y en pacientes con prótesis valvulares cardíacas así como la incidencia de muerte y recurrencias en pacientes con tromboembolismo venoso.

La tromboprolifaxis con **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) ha demostrado reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica (ETV) y la mortalidad por tromboembolismo pulmonar (TEP), y se consideran actualmente de elección según las principales guías de práctica clínica¹.

Los anticoagulantes orales **antagonistas de la vitamina K** (AVK) son fármacos ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento de episodios trombóticos tanto venosos como arteriales.

Los **fármacos antiagregantes plaquetarios** reducen la incidencia de muerte y eventos recurrentes en pacientes con enfermedades coronarias, cerebrales y periféricas.

Con el fin de buscar alternativas a la heparina y a los AVK, se han desarrollado inhibidores más específicos con la esperanza de reducir el riesgo de hemorragia.

Así, para evitar la conversión de protrombina a trombina, se ha comercializado **fondaparinux**, un inhibidor indirecto del FXa, que se administra por vía parenteral, tiene una semivida de eliminación larga y que requiere ajuste de dosis según la función renal.

La inhibición de la **trombina** o FIIa impide la conversión de fibrinógeno a fibrina y la formación de coágulo. Algunos inhibidores directos de la trombina están autorizados en indicaciones concretas, como **lepirudina** en la trombocitopenia inducida por heparina y la **bivalirudina** en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a procedimientos de revascularización coronaria percutánea².

Recientemente se han comercializado nuevos anticoagulantes de administración oral como el **dabigatran**, inhibidor de la trombina, y el **rivaroxaban**, inhibidor del FXa, con objeto de cubrir mejor la terapia anticoagulante.

La hemorragia, la principal complicación de la terapia antitrombótica y fibrinolítica, sigue siendo el gran problema de estos medicamentos. Por ello uno de los objetivos de la investigación farmacológica, sería mejora la seguridad en la utilización de los

antitrombóticos, fármacos ampliamente utilizados en pacientes de más de 65 años y normalmente en atención domiciliaria. Budnitz *et al* en un seguimiento durante 2004-2005 de las visitas a urgencias en EEUU (*National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance System*) de pacientes mayores de 65 años reveló que el 27,7% de ellas correspondieron a tan sólo tres medicamentos (warfarina 17,3%; aspirina 5,7% y clopidogrel 4,7%)³.

Malone DC *et al*⁴ mediante una sistemática de “panel de expertos” identificaron las interacciones fármaco-fármaco clínicamente importantes. Los expertos consideraron inicialmente 56 interacciones y finalmente se seleccionaron mediante metodología *Delphi* modificada 25 interacciones de las cuales 5 incluían a la warfarina.

Hay que recordar, que si bien la warfarina es el AVK más utilizado en EEUU y Europa, en España lo es el acenocumarol. Como veremos a lo largo de este módulo, el perfil farmacocinético y farmacodinámico es similar y debemos tener las mismas precauciones con ambos fármacos.

Los medicamentos antitrombóticos utilizados se detallan en la tabla 1. Son los comercializados actualmente en España⁵

Tabla 1. Medicamentos antitrombóticos		
Antagonistas de la vitamina K	Enzimas	Inhibidores de la trombina
Acenocumarol	Alteplasa	Bivalirudina
Warfarina	Drotrecogina alfa	Dabigatran
Antiagregantes plaquetarios	Estreptoquinasa	Desirudina
	Retepasa	Lepirudina
Abciximab	Tenecteplasa	Otros antitrombóticos
Ácido acetilsalicílico	Uroquinasa	Proteína C humana
Carbasalato cálcico	Heparinas y derivados	Proteína S
Clopidogrel	Antitrombina III	Fondaparinux
Dipiridamol	Antitrombina alfa	Rivaroxaban
Epoprostenol	Bemiparina	
Eptifibatida	Dalteparina	
Iloprost	Enoxaparina	
Prasugrel	Heparina	
Ticlopidina	Nadroparina	
Tirofiban	Tinzaparina	
Triflusal		
Cilostazol		

2. ANTICOAGULANTES ORALES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

La warfarina (WAR) y el acenocumarol (AC) son AVK, cumarínicos, utilizados en la prevención y tratamiento de episodios trombóticos tanto venosos como arteriales. **El tratamiento anticoagulante tiene como objetivo disminuir la coagulabilidad de la sangre para evitar la formación de trombos**, pero sin anularla completamente. Se administra a pacientes que han sufrido una trombosis o embolia, para prevenir que se repita, y en pacientes en situación de riesgo.

Son fármacos de **intervalo terapéutico estrecho** que se dosifican utilizando el cociente (o relación) normalizado internacional, conocido como INR (*international normalized ratio*) y las concentraciones plasmáticas por encima o por debajo del intervalo producirán riesgo de hemorragia o de trombosis respectivamente. El intervalo normal del INR se sitúa entre 0,8 y 1,2, y para pacientes que deben estar anticoagulados se busca que se encuentre entre 2 y 3, y en ocasiones entre 2,5 y 3,5.

Idea Clave

Muchos pacientes no consiguen mantener un valor de INR adecuado y constante dentro del intervalo terapéutico y los factores de riesgo que se han documentado como causantes de ello son la edad, la dieta, los factores genéticos y ambientales y sobre todo, la interacción con otros fármacos



Es importante tomar el AVK cada día a la misma hora y en condiciones similares. Se recomienda una hora antes de la comida o de la cena y mantener la dieta y evitar cierta fitoterapia.

Hay que tener en cuenta que algunas enfermedades que cursan con disminución de la síntesis de los factores de la coagulación como las patologías hepáticas, los estados hipermetabólicos y el hipertiroidismo pueden producir un aumento en el efecto de los fármacos AVK.

Los AVK ejercen su efecto al inhibir la acción de la Vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (VKORC1), necesaria para producir los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X. La vitamina K es un cofactor natural en la

síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X, esenciales para la coagulación de la sangre.

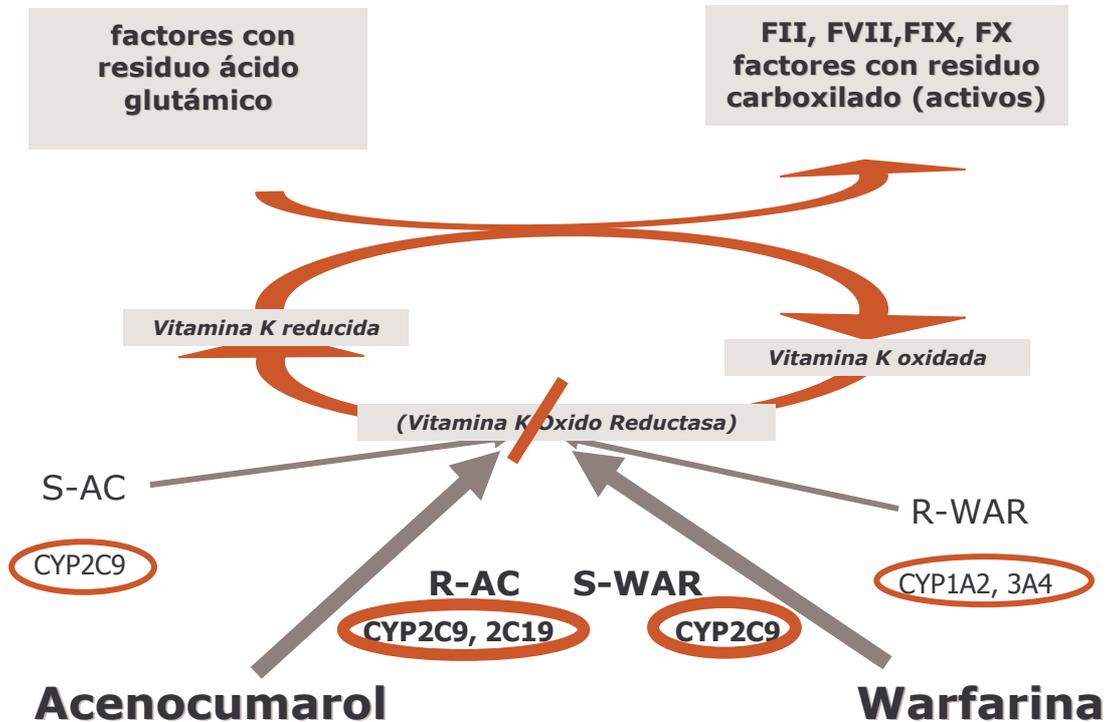


Figura 1. Mecanismo de acción de los AVK y citocromos implicados en su metabolismo

La forma enzimáticamente activa es la forma reducida, necesaria para la carboxilación de residuos del ácido glutámico, y para la activación de los factores de coagulación.

El gen del VKORC1 codifica la enzima responsable de la reducción de la vitamina K epóxido 2,3 a la forma enzimáticamente activa.

La deficiencia de la vitamina K, causada en ocasiones por los AVK y la deficiencia del VKORC1, pueden causar hemorragias fatales.

Dos son los medicamentos comercializados en España que ejercen su acción anticoagulante inhibiendo la acción de la vitamina K, el **acenocumarol** y la **warfarina**.

Ambos son una mezcla racémica de dos enantiómeros. El acenocumarol consta del S-acenocumarol y del R-acenocumarol, siendo el R el más activo. En el caso de la warfarina el enantiómero S es de 2,7 a 3,8 veces más potente que el R.

Son muy solubles en agua, y tienen una alta biodisponibilidad, absorbiéndose rápidamente en el tracto gastrointestinal. Pero el gran problema de ambos es que tienen un intervalo terapéutico estrecho, lo que los hacen muy vulnerables a la acción de las interacciones farmacológicas.

En la tabla 2 se citan algunas de sus características farmacocinéticas⁶

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los AVK		
Parámetro	WAR	AC
Dosis de mantenimiento (mg/día)	1,5 - 12	1,0 - 9
Unión a proteínas plasmáticas	>99%	>98%
Conc plasmática (mcmol/L)	1,5 - 8	0,03 - 0,3
T _{1/2} eliminación (h)	S-WAR: 24-33	S-AC: 1,8
	R-WAR: 35-58	R-AC: 6,6
Metabolismo	S-WAR: CYP2C9	S-AC: CYP2C9
	R-WAR: CYP1A2 y CYP3A4	R-AC: CYP2C9 y CYP2C19

El citocromo CYP2C9 es el más importante en el metabolismo de los AVK, puesto que metaboliza en un 100% al S-AC, en un 98% al S-WAR y en un 60% al R-AC. En la tabla 3 se recogen los inhibidores e inductores de este CYP.

Tabla 3. Inductores e inhibidores del CYP2C9 ^{7,8,9}			
Inhibidores		Inductores	
Amiodarona	Fluoxamina	Omeprazol	Carbamazepina
Atorvastatina	Gemfibrozilo	Pantoprazol	Etanol
Cimetidina	Ibuprofeno	Pioglitazona	Fenitoína
Disulfiram	Imatinib	Piroxicam	Fenobarbital
Clopidogrel	Indometacina	Ritonavir	Ritonavir
Delavirdina	Isoniazida	Rosiglitazona	Rifampicina
Efavirenz	Ketoconazol	Sulfametoxazol	
Fenilbutazona	Losartan	Trimetoprim	
Fluconazol	Mefenamico	Valproico	
Fluoxetina	Metronidazol	Voriconazol	
Flurbiprofeno	Miconazol	Zafirlukast	
Fluvastatina	Nicardipino		

En negrita inhibidores e inductores potentes

Aunque el CYP2C19 tiene un papel menor es importante en el caso de utilizar acenocumarol. En la tabla 4 se recogen los inhibidores e inductores del CYP2C19.

Tabla 4. Inductores e inhibidores del CYP2C19 ^{7,8,9}				
Inhibidores				Inductores
Bortezomib	Felbamato	Miconazol	Sertralina	Aminoglutetimida
Cimetidina	Fluconazol	Moclobemida	Ticlopidina	Carbamazepina
Clopidogrel	Fluoxetina	Modafinilo	Topiramato	Fenitoína
Cloramfenicol	Fluvoxamina	Nicardipino	Tranilcipromin	Fenobarbital
Delavirdina	Isoniazida	Omeprazol	Voriconazol	Hipérico
Efavirenz	Ketoconazol	Oxcarbapentina		Primidona
Esomeprazol	Lansoprazol	Propofol		Rifampicina
Etravirina	Loratadina	Rabeprazol		

En negrita inhibidores e inductores potentes

Se han descrito diversas mutaciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en el metabolismo o en la respuesta anticoagulante de la warfarina. Las variantes alélicas en el locus del gen CYP2C9, CYP2C9*2 y CYP2C9*3 se asocian a aclaramientos metabólicos disminuidos¹⁰. En un estudio retrospectivo de cohortes que comprendía 185 pacientes, se observó que 58 (31.4%) tenían por lo menos una variante alélica, y que estos pacientes necesitaban dosis más bajas de warfarina para mantener un valor de INR terapéutico y también que las tasas de hemorragia que podían comprometer la vida del paciente eran superiores en estos pacientes (HR, 2,39; 95% CI, 1,18-4,86)¹¹. La variante CYP2C9*2 la presenta entre un 20-30% de los caucásicos y la CYP2C9*3 aproximadamente un 5-10% de la misma población. Ambas variantes, como se ha comentado anteriormente, se asocian a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas¹².

También se han descrito polimorfismos del VKORC1 entre el 14 y el 37% de la población. Estas mutaciones explican el 30% de la variación de la dosis. Se ha observado que los estadounidenses afroamericanos, en promedio, son relativamente más resistentes a la warfarina, por un tipo de mutación, y necesitarían dosis mayores de warfarina, mientras que los estadounidenses asiáticos son generalmente más sensibles (otro tipo de mutación) y necesitarían dosis menores. Los polimorfismos del VKORC1 de este segundo grupo conducen a una más rápida consecución del INR terapéutico, pero también a un tiempo más corto para alcanzar un TP superior a 4, lo que se asocia con hemorragias. Por otro lado, se ha visto que dos mutaciones en el propéptido del factor IX, poco frecuentes, pueden provocar descensos de este factor de cuando los pacientes reciben cumarínicos, pudiendo dar lugar a complicaciones hemorrágicas con niveles terapéuticos de INR.

Por todo ello, la FDA, en una alerta de 2007 modificó el etiquetado de la warfarina indicando que deberían reducirse las dosis iniciales en pacientes con variantes genéticas del CYP2C9 y del VKORC1.

Sin embargo, todavía quedan incertidumbres que permitan la aplicación en la práctica clínica de la genotificación para mejorar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con AVK.

2.1. Interacciones farmacológicas

Además de la influencia de la situación clínica de los pacientes, el tratamiento con los AVK puede verse alterado por numerosas sustancias que pueda ingerir como los fármacos, fitoterapia y dieta.

Los pacientes que toman AVK también son sensibles a los aportes de la vitamina K de la dieta, especialmente si toman sustancias con alto contenido, como brocolí, coles de Bruselas, endivias, espinacas, col, lechuga de hoja roja, perejil, nabos, berros, acelgas, mostaza en grano, mayonesa, aceite de soja y té verde, pudiendo dar lugar a una disminución del efecto anticoagulante. Por el contrario, dietas pobres en vitamina K, pueden causar un aumento en el efecto anticoagulante, al igual que en pacientes con síndromes de malabsorción. Aunque no estamos ante una interacción fármaco-fármaco, es necesario considerar la dieta como uno de los elementos que pueden alterar la respuesta farmacológica de los AVK.

Debe tenerse especial precaución en estos pacientes la utilización de fitoterapia, y de fármacos que puedan alterar el efecto farmacológico de los AVK, ya que por ser éstos fármacos de estrecho intervalo terapéutico, son fármacos objeto de interacción y no fármacos precipitantes.

2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Como ya se cito en el módulo 1, las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Las interacciones farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar. En el caso de los AVK pueden darse con los antiagregantes, con la heparina y derivados, con los inhibidores de la trombina y con otros antitrombóticos.

Si bien es previsible con fármacos, de los que se conoce el mecanismo de acción y el perfil de toxicidad, es más difícil preverlas con fitoterapia, con sustancias que se utilizan en muchas ocasiones, para otras indicaciones distintas a las que consideramos.

- **Antibióticos.** Con antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclinas, sulfamidas y otros con acción sobre la flora intestinal, se ha descrito una posible alteración bacteriana, esencial para la producción de vitamina K y su posterior absorción intestinal⁵.
- **Antiagregantes plaquetarios.** A pesar del riesgo de sangrado, recientemente se ha sugerido el tratamiento combinado de fármacos antiagregantes y AVK en determinados grupos de pacientes, como son los pacientes con riesgo trombótico residual a pesar del tratamiento antiagregante o AVK, y los pacientes con enfermedad aterotrombótica e indicación concomitante para tratamiento anticoagulante¹³, aunque, por el aumento del riesgo de sangrado, debe hacerse con precaución, realizando controles frecuentes del INR y valorando de manera individual el riesgo hemorrágico frente al beneficio.

A destacar

Interacción entre antagonistas de la vitamina K y antiagregantes plaquetarios ¹⁴	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
Descripción La mayoría de las fichas técnicas de estos medicamentos alertan del aumento del riesgo de hemorragia por efecto aditivo anticoagulante a través de distintos mecanismos. Se han descrito tres casos de hemorragia en pacientes tratados con warfarina y ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5mg/kg. Esta interacción no se ha observado con cilostazol, en los estudios realizados por el laboratorio fabricante	
Recomendación La combinación de estos medicamentos solo se acepta cuando los beneficios superan los riesgos. Debe monitorizarse la coagulación y vigilar la aparición de signos o síntomas de sangrado, puede ser necesario suspender uno o ambos fármacos y administrar vitamina K	
Observaciones Según los datos de un estudio retrospectivo realizado en Dinamarca y publicado en Lancet, la asociación de antagonistas de la vitamina K con clopidogrel aumenta el riesgo de sangrado comparado con el ácido acetilsalicílico solo, HR 3,52 (95%IC 2,42 5,11). Este riesgo aumenta si se da además ácido acetilsalicílico, HR 4,05 (95%IC 3,08 5,33)	
Bibliografía Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009; 374: 1967-1974 Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. Circulation Journal 2009; 73: 1319-1323 Ficha técnica de Efiend. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf (consultado el 10 de agosto de 2009) Ficha técnica de Plavix. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-es.pdf (consultado el 8 de marzo de 2008)	



Discusión

- A pesar del aumento del riesgo de sangrado, recientes guías de práctica clínica y bibliografía especializada^{13, 15} recomiendan la terapia combinada de

antiagregantes y anticoagulantes en situaciones en que la terapia convencional no ha conseguido los resultados esperados, o en aquellos en que se precise tratamiento anticoagulante y antiagregante.

- El hecho de que se acepten estas asociaciones no significa que no se aumente el riesgo de toxicidad, sino que el beneficio esperado es superior al posible riesgo, por lo que debe realizarse tras una valoración individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado.
- En el artículo de Sørensen y cols ¹⁶ el aumento del riesgo de sangrado se asoció a antecedentes previos de sangrado, edad anciana, diabetes y fallo cardiaco.
- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Los AINE tienen efecto como antiagregantes plaquetares por lo que pueden presentar interacción farmacodinámica potencial con los fármacos AVK dando lugar a un aumento de las complicaciones hemorrágicas agravado por sus efectos lesivos sobre la mucosa gastrointestinal. Así, las hemorragias, cuando se utiliza esta asociación, son mayores que cuando se usan ambos fármacos por separado.

Además también pueden presentar interacción farmacocinética debido a que ambos grupos de fármacos son metabolizados por el CYP2C9. En un estudio de coadministración de acenocumarol y AINE en pacientes sometidos a artroplastia de cadera se observó un aumento del INR en pacientes con variantes polimórficas del CYP2C9 con menor capacidad para hidrolizar ambos sustratos¹⁷.

A destacar

Interacción entre antagonistas de la vitamina K y antiinflamatorios no esteroideos ¹⁴	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
<p>Descripción Puede producirse un incremento en el riesgo de sangrado y en las complicaciones. Los resultados de un ensayo clínico holandés indicaron un aumento del INR y del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con acenocumarol, diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno. En este estudio, no se observó asociación con el genotipo de los pacientes para el CYP2C9</p> <p>Recomendación Precaución en la administración conjunta de antagonistas de la vitamina K y AINE. Vigilar cualquier síntoma de sangrado, especialmente el gastrointestinal (debilidad, náuseas y sangre en heces). Monitorizar el tiempo de protrombina y el INR</p> <p>Observaciones El 54% de los pacientes presentaron un aumento del INR. Si sólo se precisa analgésico o antipirético se recomienda el paracetamol</p> <p>Bibliografía Ficha técnica de Aclocen. https://sinaem4.agemed.es/consaem (consultado el 18 de mayo de 2008)</p> <p>Van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2004; 91: 95-101</p>	



Discusión

- La administración de AINE puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que tomen AVK.
 - El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacodinámico debido al efecto antiagregante de los AINE. La acción gastrolesiva de algunos AINE puede incrementar el riesgo de sangrado y sus complicaciones.
 - También se han descrito mecanismos farmacocinéticos para ciertos AINE, por inhibición del CYP2C9 o del CYP2C19, lo que favorece la alteración del INR.
 - Los polimorfismos de CYP2C9, según los datos de van Dijk y cols¹⁸ no parecen ser relevantes en la interacción entre AVK y AINE.
- **Fitoterapia.** Hay que tener en cuenta que el efecto antitrombótico o trombótico también pueden producirlo algunas plantas medicinales, por lo que debe tenerse especial precaución en estos pacientes la utilización de fitoterapia, especialmente ante la errónea percepción de la inocuidad de estos productos. Unos contienen vitamina K (bolsa de pastor, rúcula, té negro...), y reducen el efecto anticoagulante, y otros son cumarínicos (diente de león, manzanilla, meliloto, pasiflora...) y lo aumentan.

Caso clínico

Interacción entre warfarina y té negro¹⁹

Una mujer de 67 años que recibía warfarina por problemas cardíacos y episodios isquémicos transitorios, experimentó un aumento del INR tras dejar de tomar té negro.

A los tres meses de estar en terapia con warfarina, 32 mg/semana (INR 2-3), la mujer dejó de tomar té negro. Ella no cuantificó el número de infusiones de té que consumía. El INR previo de 1,7-2,7, incrementó a 5.0 menos de 1 semana después.

La dosis de warfarina se redujo a 26 mg/semana, permaneciendo estable durante los 2 meses posteriores. El uso de la escala de Probabilidad de Interacción de Hansten clasifica como posible la relación entre la supresión del te negro y el aumento del INR.



Caso clínico

Interacción entre warfarina y manzanilla²⁰

Una mujer de 70 años, en tratamiento con warfarina tras la colocación de una válvula mitral, desarrolló hematomas retroperitoneales y en el recto durante el tratamiento concomitante con manzanilla (Matricaria chamomilla).

La mujer que había estado recibiendo warfarina (4mg, 3 días a la semana y 6mg, 4 días a la semana), presentó tos, expectoración con esputo... Se le diagnosticó infección respiratoria de vías altas y se le dio de alta sin tratamiento antibiótico.

A los 5 días se presentó con síntomas similares y sensación de fatiga. Tenía equimosis en el área perianal, en la cadera y en el abdomen. Ingresó en el hospital, se ajustó la dosis de warfarina y se estabilizó el INR a 2,5. La paciente se había estado poniendo loción de manzanilla en las piernas y tomaba 4-5 infusiones al día. Unos de los componentes de la manzanilla son los glicósidos cumarínicos (herniarina y espiroésteres).



Discusión

- Algunos de los componentes de las plantas medicinales pueden aumentar o disminuir el efecto anticoagulante, lo que puede dar lugar a una interacción farmacodinámica con los AVK. La interacción también puede producirse al suspender o modificar la ingesta de la fitoterapia
- Hay que tener precaución, ya que en muchos casos el efecto buscado con la fitoterapia no se relaciona con el efecto coagulante o anticoagulante, que también puede tener.
- Ante un efecto no esperado sobre la alteración del INR, no debe olvidarse la fitoterapia, como elemento causal.

2.1.2. Interacciones farmacocinéticas

El estrecho intervalo de los AVK aumenta la fragilidad de los pacientes que los toman y les obliga a una estrecha monitorización. Debe tenerse precaución si se toma con fármacos que modifiquen la unión a proteínas plasmáticas, o si son inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19, tanto especialidades farmacéuticas como fitoterapia.

Los AVK presentan un elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El desplazamiento a los puntos de unión, podría ser causa de interacción farmacológica, sin embargo, actualmente se cuestiona la significación clínica de esta interacción. Solo es importante si, además, hay un inhibidor enzimático y no se puede compensar, con un aumento del metabolismo de la parte desplazada, el exceso de medicamento libre²¹.

- **Inhibidores enzimáticos.** Como ejemplo de inhibidores enzimáticos, citaremos las estatinas y los antifúngicos azólicos, y algunos AINE inhibidores del CYP2C9 o del CYP2C19.
 - **Antifúngicos azólicos.** Los azoles son fármacos inhibidores enzimáticos. En el caso de los AVC interesa fundamentalmente los que son capaces de inhibir el 2C9 y el 2C19 y en menor medida el 3A4

Tabla 5. Características y vías metabólicas de las azoles ²¹				
Azoles	Efecto	Mecanismo	Inicio	Recomendación
Fluconazol	↑ INR (++)	Inhibición de los CYP2C9, 2C19, 3A4	2-3 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%
Itraconazol y Ketoconazol	↑ INR (++)	Inhibición de los CYP2C9, 3A4	2-5 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%
Miconazol (estom, vaginal)	↑ INR (++)	Inhibición de los CYP2C9, 3A4	2-5 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%, o sustituir por terapias alternativas (ej. clotrimazol)
Posaconazol	No documentado			
Voriconazol	↑ INR (+++)	Inhibición de los CYP2C9, 3A4	3-7 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%,

Acenocumarol es sustrato de los CYP **2C9** y **2C19** y warfarina de los CYP 1A2, **2C9** y 3A4 . (++) Interacción moderada, (+++) Interacción grave. En negrita sustratos o inhibidores potentes, en normal, moderados .

El posaconazol es un inhibidor del CYP3A4, por lo que solo podría ejercer un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de la warfarina, que no se consideran clínicamente significativas

Como ya comentábamos en el módulo 1 también hay que considerar el riesgo de interacción con medicamentos que se administran para una acción local, como se ha descrito con warfarina y miconazol gel oral²², y recientemente con miconazol crema vaginal²³.

- **Estatinas.** Las interacciones con estatinas son importantes por la frecuente asociación de estos fármacos. Aunque el riesgo no sea grave, la patología asociada de muchos de los pacientes en tratamiento con AVK, hace que se deban tomar precauciones y controlar el INR al iniciar el tratamiento con una estatina, si se modifica la dosis, y también al suspenderla.

Valga como ejemplo el caso citado en el módulo 1 de complicación y muerte en una paciente con morbilidad asociada en tratamiento con warfarina, tras sustituir atorvastatina por simvastatina²⁴

Tabla 6. Efecto de las estatinas sobre los AVK ²¹				
Azoles	Efecto	Mecanismo	Tiempo	Recomendación
Atorvastatina	No documentado	-	-	
Fluvastatina	↑ INR (++)	Inhibición del CYP2C9, 3A4	1-3 sem	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la fluvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina)
Lovastatina	↑ INR (++)	Inhibición del CYP2C9, 3A4		Monitorizar el INR al iniciar o suspender la lovastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina)
Pravastatina	No documentado		-	
Rosuvastatina	↑ INR (++)	No conocido	3-7 días	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la rosuvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina) o una reducción de la dosis del AVK del 10-25%
Simvastatina	↑ INR (++)	Inhibición del CYP2C9	3-7 días	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la simvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina) o una reducción de la dosis del AVK del 10-25%

Acenocumarol es sustrato de los CYP **2C9 y 2C19** y warfarina de los CYP 1A2, **2C9** y 3A4 .
 (++) Interacción moderada, (+++) Interacción grave. En negro, sustratos o inhibidores moderados y en gris, débiles

- **Inductores enzimáticos.** Los inductores como la rifampicina, carbamazepina, nevirapina y barbitúricos pueden aumentar el metabolismo de los AVK y reducir el efecto terapéutico. Se recomienda monitorizar el INR al iniciar o suspender la asociación, y si es posible, considerar una alternativa terapéutica.
- **Fibratos.** Con los fibratos se ha observado un aumento del efecto de los AVK, por un mecanismo no del todo establecido, aunque se atribuye a inhibición metabólica, alteración de la unión a proteínas plasmáticas o aumento de la afinidad a los receptores²⁵.
- **Fitoterapia.** Tampoco debe olvidarse la fitoterapia al considerar las interacciones farmacocinéticas, ya que podemos encontrarnos plantas que contengan inductores metabólicos (hipérico...) o inhibidores (arándano, cardo mariano, equinácea...).

Entre la fitoterapia es frecuente la interacción entre AVK y sustancias utilizadas habitualmente, por lo que las asociaciones parecen no entrañar riesgo, aunque lo hay como puede verse en los casos elegidos.

Caso clínico

Interacción entre warfarina y arándanos²⁶

Un hombre de 75 años, que recibía warfarina como consecuencia de una fibrilación atrial, presentó elevación del INR tras tomar zumo de arándano.

El paciente, que había estado recibiendo 22.5 mg/semana durante 10 meses, con un INR estable entre 2 y 3, presentó valores de 4,8 en un control; su medicación concomitante incluía furosemida y simvastatina. Al preguntársele, el paciente afirmó que desde hacía una semana comía un sandwich con cerca 113g de salsa de arándano; no había ningún otro cambio en su dieta ni en su tratamiento farmacológico.

La warfarina fue suspendida durante 2 días y posteriormente reiniciada a la dosis de 20 mg/semana. Siete días después de dejar de tomar la salsa de arándano, su INR volvió a 2,2 y permaneció estable a lo largo del mes siguiente. *Comentario de los autores:* "Utilizando la escala de probabilidad de Naranjo *et al* se considero como una interacción probable (score = 6)



A destacar

Interacción entre AVK e hipérico¹⁴

Riesgo Grave **Documentación** Documentada

Descripción La asociación de hipérico y anticoagulantes orales, puede ocasionar una disminución de las concentraciones plasmáticas de éstos y pérdida de su efectividad

Recomendación Controlar el INR, puede ser necesario aumentar la dosis de anticoagulante. Reducir gradualmente la administración de hipérico y ajustar las dosis, si es necesario

Bibliografía Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. The Drug Monit 2007; 29: 679-686
Ficha técnica de Aldocumar. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 3 de marzo de 2007)



Discusión

- Algunos de los componentes de las plantas medicinales pueden inducir o inhibir los isoenzimas que metabolizan los AVK pudiendo disminuir o aumentar el efecto terapéutico.
- Esta variación puede darse también al modificar o suspender la ingesta de la fitoterapia.
- Ante un efecto no esperado sobre la alteración del INR, no debe olvidarse la fitoterapia, como elemento causal.

Debido a la amplia utilización de acenocumarol en nuestro país, los médicos de nuestro hospital nos solicitaron una relación de las posibles interacciones, que adjuntamos al final del módulo, como Anexo 1.

3. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Tras una trombosis arterial se observa la presencia de coágulos ricos en plaquetas y con escasa fibrina, que se generan en los lugares con lesión vascular y se previenen y tratan con fármacos antiagregantes²⁷. Los fármacos antiagregantes reducen la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con enfermedades coronarias, cerebrales y arteriales periféricas.

El ácido acetilsalicílico, el fármaco más importante del grupo, **inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetar, bloqueando la síntesis de tromboxano A₂, obteniéndose una disminución de la activación y agregación plaquetar.**

Las tienopiridinas comercializadas actualmente en España incluyen la ticlopidina, clopidogrel y prasugrel y actúan inhibiendo de manera irreversible el receptor P2Y₁₂, previniendo la unión del adenosin difosfato (ADP) al receptor y bloqueando así la activación y la agregación plaquetar.

A pesar del aumento del riesgo de sangrado, el clopidogrel puede utilizarse en combinación con ácido acetilsalicílico en pacientes con síndrome coronario agudo y especialmente en aquellos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo y los que reciben un *stent* intracoronario en lo que se denomina terapia antiagregante dual. **Las guías de práctica clínica recientes recomiendan el uso de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante al menos un año tras un episodio de síndrome coronario agudo o implantación de un *stent* intracoronario, incluso si el riesgo hemorrágico es elevado²⁸. También se recomienda la doble terapia en pacientes que van a ser sometidos a intervencionismo coronario percutáneo y que reciben tratamiento anticoagulante por fibrilación auricular.**

3.1. Interacciones farmacológicas

Una de las características de las posibles interacciones farmacológicas es que el riesgo más importante, el sangrado, se detecta rápidamente tras producirse, sin embargo el fracaso terapéutico puede detectarse al cabo de mucho tiempo.

A pesar del aumento del riesgo de sangrado, existen combinaciones en que el beneficio supera al riesgo, y su uso está aceptado:

- **Ácido acetilsalicílico y dipiridamol** en pacientes con accidente cerebrovascular

- **Ácido acetilsalicílico y heparina** en embarazadas con síndrome antifosfolípidos para prevenir abortos espontáneos recurrentes
- **Ácido acetilsalicílico y clopidogrel** para prevenir trombosis agudo en endoprótesis coronarias y en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, en lo que se denomina terapia antiagregante dual.

3.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas se producen al asociar fármacos de similar efecto terapéutico o de perfil de toxicidad.

- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Es importante la interacción farmacodinámica descrita cuando se asocian los antiagregantes y los antiinflamatorios no esteroideos.

A destacar

Interacción entre antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos ¹⁴	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
Descripción La administración conjunta de AINE y antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado y sus complicaciones. Se ha descrito una úlcera duodenal en una paciente de 60 años en tratamiento con etorocoxib, 60mg al día y ácido acetilsalicílico, 100mg al día, y nefritis intersticial y fallo renal agudos en un niño de 14 años, durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico, 81 mg al día, como antiagregante, e ibuprofeno, 300mg cada 6 horas.	
Recomendación Hay que tener precaución en la administración conjunta de antiagregantes plaquetarios y AINE, incluidos los selectivos, por posible sangrado. Vigilar posibles síntomas y signos de hemorragia gastrointestinal como debilidad, náuseas y sangre en heces. Puede ser necesario ajustar las dosis o sustituir uno de los dos fármacos. Controlar también la función renal	
Observaciones Los laboratorios fabricantes de clopidogrel advierten que debe tenerse especial precaución si se administra con AINE, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. El laboratorio fabricante de prasugrel también alerta de esta interacción	
Bibliografía Ficha técnica de Efiend. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf (consultado el 10 de agosto de 2009)	
Soares J.Low-dose aspirin reduces gastro-protective properties of COX-2 selective inhibitors. Clinical Drug Investigation 2009; 29 (Suppl. 2): 26-28	
Dixit MP, Nguyen C, Carson T, Guedes B, Dixit NM, Bell JM, Wang Y.Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. Pediatric Nephrology 2008; 23: 145-148	
Ficha técnica de Plavix. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-es.pdf (consultado el 8 de marzo de 2008)	



Discusión

- La administración de AINE puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que tomen antiagregantes plaquetarios. En el caso de utilizar ácido

acetilsalicílico como antiagregante se suma además el efecto gastrolesivo de los AINE.

- El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacodinámico debido al efecto antiagregante de los AINE. La acción gastrolesiva de algunos de ellos puede incrementar el riesgo de sangrado y sus complicaciones.
- **Ácido acetilsalicílico:** Pero además de esta interacción de grupo, la FDA alerta del riesgo de **pérdida de efectividad del ácido acetilsalicílico cuando se asocia con otros antiinflamatorios**, como el ibuprofeno²⁹.

El mecanismo puede deberse a la **inhibición competitiva de la acetilación de la COX en las plaquetas**. El ibuprofeno (inhibición reversible) y la aspirina (inhibición irreversible) ocupan lugares cercanos en la COX, por lo que la presencia de ibuprofeno interfiere con la unión del ácido acetilsalicílico. Cuando el ibuprofeno se libera, la COX no puede ser inhibida porque una gran parte del ácido acetilsalicílico ya se ha eliminado.

La FDA ha advertido a los proveedores y profesionales sanitarios sobre una potencial interacción entre ibuprofeno y dosis bajas de aspirina sin cubierta entérica, que puede interferir con la actividad antiagregante plaquetar de la aspirina y ser menos eficaz cuando se usa como cardioprotector.

El FDA dice que datos existentes sugieren una **interacción farmacodinámica entre ibuprofeno 400mg y aspirina a dosis bajas (81mg), que puede atenuar el efecto cardioprotector de la aspirina cuando se usa para la prevención secundaria de infarto de miocardio**.

Según la agencia, dosis puntuales de ibuprofeno probablemente no tienen un impacto negativo sobre la cardioprotección de la aspirina, y que **la interacción puede ser reducida al mínimo si los pacientes reciben el ibuprofeno al menos 8 horas antes o 30 minutos después de la aspirina no entérica de 81 mg**.

Sin embargo, los datos no están claros para dosis menores de 400 mg de ibuprofeno, para la ingesta crónica de dosis superiores de 400mg, o si se toma el ibuprofeno con aspirina de cubierta entérica a dosis bajas, aunque se ha visto reducción del efecto antiagregante cuando se administró a las 2, 7 y 12h tras las aspirina de cubierta entérica.

La FDA ha advertido a los proveedores y profesionales sanitarios de la necesidad de seguir la pauta de administración o considerar otro AINE

alternativo (no ketoprofeno o naproxeno). En pacientes de alto riesgo cardiovascular, analgésicos que no afecten la actividad antiplaquetar de dosis bajas de aspirina deben ser los que se prescriban, dice la FDA (ej paracetamol).

- **Fitoterapia.** Algunas plantas pueden producir efectos antiagregantes plaquetares, como por ejemplo el ajo, ampliamente utilizado. El ajoeno que contiene produce efectos antiagregantes, cuando se utiliza en dosis elevadas, no como condimento. También los flavonoides, contenidos en el *Ginko biloba*, presentan este efecto.

3.1.2. interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas se dan, principalmente, en aquellos antiagregantes que son sustratos o inhibidores potentes o moderados de los isoenzimas metabólicos, por lo que estas interacciones varían de un fármaco a otro.

De ellos cabe citar los profármacos clopidogrel (sustrato del CYP2C19) y prasugel (del CYP3A4 y 2B6), y los fármacos ticlopidina y dipiridamol.

- **Clopidogrel.** Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan el clopidogrel. **El CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.** De ahí, la importancia de la interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones, fármacos ampliamente utilizados para evitar las complicaciones gastrointestinales, en muchas ocasiones, sin necesidad, sustratos del CYP2C19, y algunos de ellos inhibidores de este isoenzima. Es la interacción que ha generado más debate en los últimos meses. Además, la significación clínica de esta interacción está determinada por la existencia de polimorfismos.

La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, **varían en función del genotipo CYP2C19.** El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la tabla 7.

Tabla 7. Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19 ³⁰			
	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores lentos e intermedios disminuye la C_{max} y el AUC del metabolito activo en un 30-50% tras la dosis de carga de 300 o 600 mg o la de mantenimiento de 75 mg.

La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Esta disminución metabólica podría haberse sumado con la ocasionada por los inhibidores del CYP2C19 y favorecer el fracaso terapéutico. El riesgo ha obligado a las agencias reguladoras FDA y AEMPS a emitir alertas y recomendaciones^{31,32}

A destacar

Interacción entre clopidogrel y omeprazol ¹⁴	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
<p>Descripción Estudios publicados indican que el clopidogrel es menos efectivo en unos pacientes que en otros. Las diferencias se atribuyen a polimorfismos genéticos y a su asociación con fármacos que alteran su metabolismo. Los resultados del estudio OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirina), indican que el omeprazol reduce el efecto del clopidogrel sobre la activación plaquetar. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son sustratos del CYP2C19, isoenzima que metaboliza el profármaco clopidogrel en el metabolito activo, pero, el omeprazol y el esomeprazol actúan además como inhibidores de esta isoenzima, por lo que el riesgo de fallo terapéutico es mayor</p> <p>Recomendación La FDA y la AEMPS, ante los datos de seguridad publicados, recomiendan que se reevalúe la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel. La FDA recomienda evitar la asociación con inhibidores potentes del CYP2C19, como omeprazol, esomeprazol y cimetidina. Según los datos publicados (falta conocer los datos específicos con lansoprazol y rabeprazol) el pantoprazol podría ser el IBP de elección</p> <p>Observaciones No se observó riesgo de infarto de miocardio recurrente cuando se asoció pantoprazol con clopidogrel OR (95% IC):1,02 (0,70-1,47). En un análisis retrospectivo con los datos del programa Tennessee Medicaid, se observó un aumento de la incidencia de hospitalización por sangrado GI (HR 0,50(95%IC 0,39 0,65) en los pacientes no tratados con IBP.</p> <p>Bibliografía Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2010; 152: 337-45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00003</p>	



AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm (consultado el 30 de abril de 2010)

FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: <http://www.fda.gov>

Juuelink DN, Gomes T, Ko DT, *et al.* A population-based estudy of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; DOI:10.1503/cmaj.082001. Disponible en <http://www.cmaj.ca> (consultado el 30 de enero de 2009)

Pezalla E, Day D, Palliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. Journal of the American College of Cardiology 2008; 52: 1038- 1039

Discusión

- Existe cierta controversia en la importancia de esta interacción y, posiblemente, el tema no esté aún cerrado. El peso del omeprazol dentro del grupo de los IBP, como fármaco más prescrito, hace que su papel en la interacción confunda con el papel que ejercen los otros fármacos del grupo.
- Juuelink y col³³ encuentran que de 13.636 pacientes a los que se prescribió clopidogrel tras infarto agudo de miocardio (IAM), 734 de los pacientes reingresaron por IAM. Tras ajustes multivariantes el uso de IBP se asoció con un aumento del riesgo de reinfarto (OR: 1,27, 95% CI 1,03–1,57). En el análisis estratificado, pantoprazol, que no inhibe el CYP2C19, no se asoció con readmisión por infarto de miocardio (OR: 1,02, 95% CI 0,70–1,47).
- **Prasugrel.** El prasugrel es un profármaco que rápidamente se metaboliza *in vivo* a un metabolito activo y a varios metabolitos inactivos. La exposición del metabolito activo tiene una variabilidad de moderada a baja interindividual e intraindividual.

Tras su administración oral, prasugrel no se detecta en plasma. **Es hidrolizado rápidamente en el intestino** a una tiolactona, **que se convierte en el metabolito activo mediante un único paso de metabolismo por citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y el CYP2B6** y en menor medida por los CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo se metaboliza posteriormente a dos componentes inactivos por S-metilación o por conjugación con cisteína³⁴.

Según datos de la ficha técnica, **los inhibidores potentes del CYP3A4**, como el ketoconazol, a dosis de 400 mg diarios, **no afectaron la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel** ni el AUC ni la Tmax del metabolito activo, pero disminuyó la Cmax desde un 34 % a un 46 %, por lo que **no se prevé que** los inhibidores del CYP3A4 como los antifúngicos azoles,

inhibidores de la proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino o zumo de pomelo **tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolismo activo.**

Tampoco los inductores, como la rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y del CYP2B6, e inductor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP2C8, a dosis de 600 mg diarios, **modificaron de forma significativa la farmacocinética del prasugrel.** Por lo tanto, no se prevé que los inductores del CYP3A4, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo³⁴.

Puesto que **prasugrel es un inhibidor débil del CYP2B6**, en pacientes sanos, disminuyó la exposición a la hidroxibupropiona, un metabolito de la bupropiona mediado por el CYP2B6, en un 23 %. **Es probable que este efecto sea de interés clínico solamente cuando prasugrel se coadministre con medicamentos para los que el CYP2B6 es la única vía metabólica y tengan un estrecho margen terapéutico, como es el caso de la ciclofosfamida y del efavirenz³⁴.**

- **Ticlopidina.** Es un fármaco comercializado en España a finales de los 70. **Existen pocas comunicaciones de interacciones farmacocinéticas, si bien en la ficha técnica se recoge la posibilidad de interacción con ciclosporina**, con disminución de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos del inmunosupresor. **Con fenitoína**, fármaco sustrato del CYP2C19, isoenzima que puede ser inhibido por la ticlopidina, **se ha descrito un aumento de sus concentraciones plasmáticas.** Se ha notificado ataxia, vértigo, somnolencia, en pacientes con ambos tratamientos, lo que precisa un control de los niveles plasmáticos de fenitoína y una posible reducción de la dosificación de este antiepiléptico³⁵
- **Dipiridamol.** Comercializado en España en los 60, **tiene pocas comunicaciones de interacciones farmacocinéticas. Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina**, por lo que debe considerarse la necesidad de un ajuste de dosis de adenosina³⁶.

4. ENZIMAS

Actualmente, en este grupo se incluyen las enzimas fibrinolíticas y la drotrecogina alfa o proteína C activada, enzima con mecanismo de acción e indicación distinta a las otras enzimas del grupo.

4.1 Enzimas Fibrinolíticas

Son agentes estimulantes del sistema fibrinolítico, mediante la activación del plasminógeno, que pasa a plasmina, enzima proteolítico que es capaz de lisar la fibrina y degradar el fibrinógeno y otros factores de la coagulación.

Actualmente en España hay 5 comercializados, **alteplasa, estreptoquinasa** (solo para vía oral) **reteplasa, tenecteplasa y uroquinasa**. La complicación más importante del tratamiento trombolítico es la hemorragia, siendo la más frecuente la que se produce en el lugar de punción, pero también se producen en otras localizaciones como la gastrointestinal, retroperitoneal e intracraneal.

4.1.1. Interacciones farmacodinámicas

La prescripción de enzimas fibrinolíticas puede asociarse a la de otros fármacos antitrombóticos, en algunas indicaciones determinadas. Sin embargo, estas asociaciones tienen un elevado riesgo de hemorragia, lo que limita su utilización y obliga a una monitorización exhaustiva de los signos y síntomas de sangrado.

Las asociaciones más frecuentes incluyen ácido acetilsalicílico, heparinas y derivados, AVK y antiagregantes antagonistas del GPIIb/IIIa.

- **Ácido acetilsalicílico.** Las guías de práctica clínica recientes recomiendan, en pacientes con infarto agudo de miocardio y con elevación del segmento ST, iniciar también tratamiento con ácido acetilsalicílico lo antes posible, tras la presentación de los síntomas³⁷. Pero puede producirse una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos por efecto aditivo de su acción farmacológica y por tanto de su acción anticoagulante y efecto hemorrágico.
- **Heparina y derivados** Las guías de práctica clínica recientes³⁷ y algunos estudios³⁸ recomiendan en determinados pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST la utilización de heparinas en combinación con fibrinólisis con una favorable relación beneficio/riesgo.

- **AVK.** En este caso, la asociación está contraindicada por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Antagonistas GPIIb/IIIa** Se aumenta el riesgo hemorrágico aunque no se contraindica la asociación.

4.2. Drotrecogina alfa

La proteína C activada o drotrecogina alfa ha sido aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con sepsis grave con fallo multiorgánico y con riesgo elevado de muerte. Actúa preservando y restaurando la perfusión tisular mediante una potente acción antitrombótica, profibrinolítica o antiinflamatoria³⁹. Sin embargo, todavía existen dudas sobre el perfil de paciente que mejor se beneficiaría de este tratamiento. Su principal efecto adverso es la hemorragia, fundamentalmente equimosis y sangrado gastrointestinal.

4.2.1. Interacciones farmacodinámicas

De nuevo las interacciones farmacodinámicas se relacionan con el aumento del riesgo de sangrado, debido al efecto sinérgico obtenido cuando se asocian distintos antitrombóticos.

- **Heparinas.** En la ficha técnica del medicamento se contraindica la administración conjunta cuando la dosis de heparina supera 15 UI/kg/hora. Los resultados del estudio XPRESS⁴⁰ indican que la administración concomitante con heparina a dosis profiláctica no causa pérdida de eficacia y tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes sépticos graves. Además, incluso concluyen en este estudio que no debe suspenderse abruptamente la heparina profiláctica en los pacientes que la estén recibiendo antes de iniciar el tratamiento con drotrecogina alfa, a no ser que los riesgos superen los beneficios. La solución no es otra que, como siempre, monitorizar la posible aparición de signos y síntomas de sangrado
- **Otros antitrombóticos (fibrinolíticos, AVK, antiagregantes plaquetares).** Debido al riesgo de sangrado, se deberá tener precaución en la administración concomitante con otros fármacos antitrombóticos por efecto aditivo. Así en la ficha técnica **se recomienda precaución incluso si se han administrado fibrinolíticos en los 3 días antes, AVK en los 7 días antes y**

antiagregantes plaquetares también en los 7 días antes de iniciar el tratamiento con drotrecofina alfa.

5. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Con el fin de buscar alternativas a la heparina y a los AVK, la investigación antitrombótica se centra en conseguir inhibidores más específicos, eficaces y más seguros. Se intenta desarrollar fármacos de administración oral, eficaces para reducir la ETV, con bajo riesgo de hemorragia, con una cinética predecible, que no requieran vigilancia de la coagulación ni del recuento de plaquetas, que no sea necesario ajustar la dosis, que tengan un intervalo terapéutico amplio, que no causen ni les causen interacciones farmacológicas importantes, que su coste sea adecuado y que se disponga de antídoto⁴¹. Recientemente se han comercializado en nuestro país dos nuevos medicamentos: **dabigatran** (inhibidor directo de la trombina) y **rivaroxaban** (inhibidor directo del Factor Xa), que sin duda, serán los primeros de una serie de nuevos fármacos, en la búsqueda del anticoagulante oral.

5.1. Dabigatran

El dabigatran etexilato es un inhibidor directo y reversible de la trombina por lo que inhibe la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación y así se impide la formación de trombos. El dabigatran también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.. Actualmente está aprobada por la EMA y AGEMED en la profilaxis de enfermedad tromboembólica de los pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de cadera y rodilla.

La administración de dabigatran se inicia 1 - 4 horas tras la intervención con 110mg, y después se sigue con una pauta de 220 mg al día. En pacientes mayores de 75 años con insuficiencia renal moderada o tratados con amiodarona se recomienda reducir la dosis a 150 mg al día. Recientemente la FDA lo ha aprobado para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular.

El dabigatran etexilato es un profármaco que se metaboliza a su metabolito activo dabigatran tras su administración oral. El dabigatran etexilato se absorbe sólo en un 3-7% debido en parte a su baja solubilidad a pH >3 (requiere ácido tartárico para mejorar la biodisponibilidad). También la absorción del profármaco está limitada por la acción de la glicoproteína-P, transportador de membrana localizado en los enterocitos. Posteriormente el profármaco se hidroliza mediante la acción de carboxilesterasas al fármaco activo, dabigatran, que no es sustrato de la glicoproteína-P, por lo que la acción de los inhibidores o inductores de este transportador solo modificarán la absorción.

El dabigatran no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 a diferencia de los AVK por lo que será menos susceptible a las interacciones con otros fármacos. Se metaboliza mediante conjugación con ácido glucurónico, formando glucurónidos activos.

Se elimina mayoritariamente por orina como dabigatran (85%) por lo que está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

5.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Actualmente todavía se dispone de poca experiencia clínica de la utilización del dabigatran y la mayoría de su información procede de los resultados de la investigación clínica, orientados a partir del conocimiento de las características del medicamento⁴².

Las interacciones farmacodinámicas son las mismas que las observadas con los otros antitrombóticos

- **AINE:** especialmente con AINE de vida media superior a 12h se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Anticoagulantes:** Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, hirudinas, enzimas trombolíticas, antagonistas de la vitamina K. En la ficha técnica se contraindica su asociación excepto con la heparina no fraccionada utilizada en el mantenimiento de la permeabilidad de catéteres venosos centrales.
- **Antiagregantes plaquetarios:** antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina. En la ficha técnica se contraindica su asociación.

5.1.2. Interacciones farmacocinéticas

El primer paso que debe realizar el dabigatran etexilato tras su administración es su disolución y absorción, que esta influida por el pH gástrico.

- **Disminución de la absorción gástrica:** Dabigatran etexilato requiere medio ácido para su disolución y absorción por lo que incorpora ácido tartárico en su formulación galénica. Se ha documentado una reducción en la biodisponibilidad del dabigatran cuando se administra con inhibidores de la bomba de protones (IBP). La administración de pantoprazol a la dosis de 40mg cada 12h produjo una disminución del 28% en la biodisponibilidad del

dabigatran. Los autores postulan que puede suceder lo mismo con otros IBP ⁴³, aunque, en la ficha técnica no se consideró clínicamente significativo.

- **Interacción con inductores e inhibidores de la glicoproteína-P.** El dabigatran etexilato es sustrato de la glicoproteína-P pero no el dabigatran, (forma activa) por lo que sólo se verá afectado por los inhibidores e inductores de este transportador durante su paso por el enterocito. Una vez que se ha absorbido y pasa a la forma activa ya no es susceptible a la acción de la glicoproteína-P. Cuando se administra con diversos inhibidores de este transportador de membrana se produce un aumento de la biodisponibilidad que oscila entre aproximadamente el 50 % y más del 150 %.

Tabla 8. Interacciones del dabigatran etexilato y cambios en la biodisponibilidad
42, 44

Fármaco precipitante	Dosis, tiempo de administración respecto a dabigatran	Cambio del AUC del dabigatran
Amiodarona	600mg; juntos	↑ 58%
Claritromicina	500mg c/12h; 1 h antes	↑ 19%
Clopidogrel	300/600mg DC; juntos	↑ 30-35%
Clopidogrel	75mg/día, juntos	Sin cambios
ketoconazol	400mg; juntos	↑ 138 -153%
Pantoprazol	40mg/12h; 1 h antes	↓ 28%
Quinidina	200mg c/2h x5; juntos	↑ 53%
Ranitidina	150mg/día; 10 h antes	Sin cambios
Rifampicina	600mg ; 12h antes	↓ aprox. 66%
Verapamilo	120mg (LI) c/12h; 1 h antes	↑ 150%
Verapamilo	240mg (LR); juntos	↑ 70%
Verapamilo	120mg (LI) c/12h; 2 h después	Sin cambios

DC: dosis de carga; LR: liberación retardada; LI: liberación inmediata

La administración de verapamilo de liberación inmediata 1 hora antes de la administración del dabigatran etexilato produce el mayor efecto (↑150%) y no se produce cuando el verapamilo se administra 2 horas después del dabigatran etexilato debido a la completa absorción del anticoagulante al cabo de este tiempo. Estos resultados llevaron a los autores a recomendar administrar los inhibidores de la glicoproteína-P al menos 2 h después del dabigatran etexilato con objeto de minimizar el efecto. Sin embargo, en fármacos con vida media larga como amiodarona esta acción parece menos importante y la posibilidad de la interacción podría persistir incluso al suspender la amiodarona.

La administración conjunta de claritromicina a la dosis de 500mg cada 12h con dabigatran etexilato en voluntarios sanos produjo un aumento en la

biodisponibilidad de éste del 19% por lo que se recomienda precaución y vigilancia del aumento del riesgo hemorrágico ⁴².

Otros inhibidores de la glicoproteína-P como dronedarona, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, propafenona y ritonavir también pueden incrementar la biodisponibilidad del dabigatran etexilato (puede verse la lista en la tabla 8 del módulo 1).

La ficha técnica de Pradaxa® recomienda reducir la dosis de dabigatran etexilato a 150mg al día en aquellos pacientes que reciben amiodarona o verapamilo de forma concomitante y a 75mg si además presentan insuficiencia renal. También recomienda no administrar conjuntamente dabigatran etexilato con quinidina que es un potente inhibidor de la glicoproteína-P ⁴².

Idea clave

La administración conjunta del dabigatran etexilato y fármacos inhibidores de la glicoproteína-P puede producir aumento en la absorción del anticoagulante pero no altera la farmacocinética del principio activo. Al aumentar los niveles plasmáticos del dabigatran, se recomienda monitorizar el posible aumento del efecto anticoagulante.



La administración de inductores de la glicoproteína-P, como la rifampicina, disminuye la biodisponibilidad del dabigatran etexilato, y la separación entre las tomas no parece probable que disminuya o anule el efecto. En este caso podría ser necesario aumentar las dosis de dabigatran para mantener la eficacia. Similares efectos se producirían con otros inductores de la glicoproteína-P como la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Idea Clave

La administración conjunta del dabigatran-etexilato y fármacos inductores de la glicoproteína-P puede producir disminución en la absorción del anticoagulante pero no altera la farmacocinética del principio activo. Al disminuir los niveles plasmáticos del dabigatran, se recomienda monitorizar la posible disminución del efecto anticoagulante.



Otra interacción potencial es la que resultaría de la administración de dos sustratos de la glicoproteína-P como son clopidogrel y dabigatran etexilato. La administración de clopidogrel a dosis elevadas de 300-600mg (dosis de carga) puede competir con dabigatran etexilato produciendo un aumento en la biodisponibilidad del dabigatran en 30-35% pero no así la dosis de mantenimiento, 75mg.

5.2. Rivaroxaban

El rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa. Actualmente está aprobada por la EMA y AGEMED en la profilaxis de enfermedad tromboembólica de los pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de cadera y rodilla. La administración de rivaroxabán se inicia 6 - 8 horas tras la intervención con 10mg, y después se sigue con la misma dosis al día durante 5 semanas en artroplastia de cadera o 2 semanas en artroplastia de rodilla.

Se absorbe en un 80% tras su administración oral, administración que no se ve modificada por el pH gástrico. Se metaboliza por el sistema del citocromo P450, y es sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína-P. La excreción es en un 66% por vía renal y un 28% por vía biliar. Aproximadamente un 36% se excreta inalterado por la orina⁴⁵.

5.2.1. Interacciones farmacodinámicas

Al igual que con dabigatran, todavía se dispone de poca experiencia de la utilización del rivaroxaban y la mayoría de la información disponible procede de los ensayos clínicos y de los estudios pre-comercialización⁴⁵. De nuevo las interacciones farmacodinámicas se refieren a los AINE, anticoagulantes y antiagregantes.

- **AINE:** se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Anticoagulantes:** Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, hirudinas, enzimas trombolíticas, antagonistas de la vitamina K. Se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Antiagregantes plaquetarios:** antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina. En la ficha técnica se contraindica su asociación.

5.2.2. Interacciones farmacocinéticas

De la dosis administrada de rivaroxaban, solo se metaboliza aproximadamente 2/3 partes; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 (isoenzima del que hay poca información) y otros mecanismos independientes del CYP. Según investigaciones *in vitro*, el rivaroxaban es también un sustrato de la glicoproteína-P⁴⁵.

- **Interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína-P. La administración de rivaroxaban con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína-P** como son los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posacoazol) y los inhibidores de la proteasa, está contraindicada en la ficha técnica del rivaroxaban, debido al riesgo del aumento clínicamente significativo del efecto anticoagulante. El fluconazol por ser un inhibidor menos potente del CYP3A4 puede administrarse con el rivaroxaban, con precaución

Tabla : Interacciones del rivaroxaban con algunos fármacos inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína-P y los cambios en la biodisponibilidad

Fármaco precipitante	Dosis	Cambio del AUC del rivaroxaban
Ritonavir	600mg/12h	↑ 2,5
Ketoconazol	400mg/24h	↑ 2,6
Claritromicina	500mg/12h	↑ 1,5 (sin significación clínica)
Eritromicina	500mg/8h	↑ 1,3 (sin significación clínica)

Idea Clave

La administración conjunta de rivaroxaban y fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína-P está contraindicada debido al riesgo de aumento de sangrado.



Los principios activos que son inhibidores potentes de sólo de una de las vías de eliminación del rivaroxaban, CYP3A4 o glicoproteína-P, aumentan las

concentraciones del rivaroxaban en menor grado así como los que inhiben moderadamente ambas vías.

Según los datos de la ficha técnica, la claritromicina es un inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor débil/moderado de la glicoproteína-P y la eritromicina es un inhibidor moderado del CYP3A4 y la glicoproteína-P, presentan aumentos menos importantes, por lo que, con la información disponible actualmente, pueden asociarse.

- **Interacción con inductores potentes del CYP3A4**

De la misma forma, se recomienda precaución cuando se administra junto con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan ya que puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas del rivaroxaban y con ello de su efecto anticoagulante. Con rifampicina se ha descrito una reducción del AUC de rivaroxaban del 50%

Idea Clave

La administración conjunta de rivaroxaban y fármacos inductores potentes del CYP3A4 puede producir una disminución de la acción anticoagulante por lo que se recomienda precaución.



6. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La amplia utilización de los antitrombóticos, especialmente los orales, y los problemas de seguridad, han potenciado la investigación de nuevos fármacos antitrombóticos.

El desarrollo de nuevos anticoagulantes va dirigido a lo que ha sido definido por Haremborg et al⁴⁶ como el **anticoagulante ideal**, con las siguientes características: Inicio rápido de acción y vida media corta, farmacocinética predecible, administración oral, **metabolismo no dependiente del CYP2C9 o del VKORC1**, disponibilidad de antídoto y coste adecuado.

Como podemos ver, uno de los aspectos que se valoran como importante, es la **ausencia de riesgo de interacciones farmacológicas**.

En la búsqueda del anticoagulante ideal, se han registrado nuevos anticoagulantes como el **dabigatran y el rivaroxaban**, y se han diseñado nuevas moléculas inhibidoras de la trombina como **argatroban**, o del factor Xa, como el **apixaban** y el **razaxaban**.

Sin llegar a ser los anticoagulantes ideales, dabigatran y rivaroxaban presentan un mejor perfil de seguridad, teniendo en cuenta el aspecto de las interacciones farmacológicas que los cumarínicos AVK, pero como hemos visto a lo largo del módulo no se ha conseguido el riesgo cero.

Respecto a los antiagregantes ha ocurrido algo similar. Se han desarrollado nuevas moléculas que **no requieren metabolización hepática por los isoenzimas del citocromo P450**, como **ticagrelor** y **cangrelor**, que aunque de administración parenteral, presentan aspectos que se valoran como muy importantes y que pueden ser decisivos a la hora de establecer su papel en la terapia antitrombótica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007. <http://guidance.nice.org.uk/CG46>
- 2 Solari P, Bosch M. ¿Cuál es la actitud frente a la trombocitopenia inducida por heparina? *Med Clin (Barc)*. 2008;131:153-5.
- 3 Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL: Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Inter Med* 2007; 147:755-765.
- 4 Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44:142-151.
- 5 Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (consultado el 10 de febrero de 2011)
- 6 Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitami K Antagonistes. *Clin Pharmacokine* 2005;44: 1227-1246
- 7 Fuente: Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. *Ars Medica*. Barcelona 2006 (adapatdo de Wilkinson GR. 2001)
- 8 Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. *Drug Interactions Handbook*. Lexi-Comp, Inc. 2ª Edición. Hudson, Ohio, EEUU 2004
- 9 Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to patient Management*. 2011 Edition. H&H Publications. EEUU 2011
- 10 Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(Suppl 2):23-30.
- 11 Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-1698.
- 12 Thissen HH, Flinois JP, Beane PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1284-90
- 13 Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G: Combined oral anticoagulants and antiplatelets: benefits and risks. *Intern Emerg Med* 2010; 5:281-290.
- 14 Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> (consultado el 10 de febrero de 2011)
- 15 Hyleck EM, Solarz DE. Dual Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:62-64
- 16 Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-1974.
- 17 Beinema MJ, de Jong PH, Salden HJM, van Wijnen M, van der Meer J, Brouwers JR. The influence of NSAID on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. *Mol Diag Ther* 2007; 11(2): 123-128.
- 18 Van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thrombosis and Haemostasis* 2004; 91: 95-101
- 19 Parker DL, Hoffmann TK, Tucker MA, Meier DJ. Interaction between warfarin and black tea. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: Online first [2 pag].
- 20 Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2006; 174: 1281-1282
- 21 Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisly M, Brocklebank C, Drug interactions involving warfarin: Practice tool and practical management tips. *CPJ/RPC* 2011;144:21-34
- 22 Morgan L. Topical drug with systemic risk. *Australian Prescriber* 2003 (No.2); 26: 35
- 23 Thomas JL, Dunn D, Pelletier A, Franks S. Hyperprothrombinemia as a result of a possible warfarin and intravaginal miconazole interaction. *Southern Medical Journal* 2010;103: 1063-5

-
- 24 Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 41: Online first [4 pages], Jul-Aug 2007.
- 25 Dixon DL, Williams VG. Interaction between gemfibrozil and warfarin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 744-748
- 26 Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated international normalized ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65: 2113-2116
- 27 Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-49.
- 28 Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-41.
- 29 FDA. Concomitant use of ibuprofen and aspirin: potential for attenuation of the anti-platelet effect of aspirin. Internet Document (Suppl. 3): [5 pages], 8 Sep 2006. Available from: URL: <http://www.fda.gov>
- 30 Ficha técnica de Plavix. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-es.pdf> (consultado el 8 de marzo de 2008)
- 31 FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: <http://www.fda.gov>
- 32 AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm (consultado el 30 de abril de 2010)
- 33 Juuelink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI:10.1503/cmaj.082001. Disponible en <http://www.cmaj.ca>
- 34 Ficha técnica de Eifient. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf (consultado el 10 de enero de 2011)
- 35 Ficha técnica de Tiklid. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 10 de enero de 2011)
- 36 Ficha técnica de Persantin. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 10 de enero de 2011)
- 37 Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (ESC Guidelines). *European Heart J* 2008; 29:2909-2945.
- 38 White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin with fibrinolysis for ST- elevation myocardial infarction in elderly and young patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *European Heart J* 2007; 28:1066-1071.
- 39 Camporota L, Wyncoll D. Practical aspects of treatment with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2007; 11(suppl 5):S7.
- 40 Dries D Award S, Woodward B, Wang D, Williams M. Surgical patients from the SPRESS study: prophylactic heparin in severe sepsis patients receiving Drotrecogin alfa (activated). *Crit Care Med* 2006; 34:A100.
- 41 Marco P, Tarín F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Supl 2):66-69.
- 42 Ficha técnica de Pradaxa. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf> (consultado el 10 de enero de 2011)
- 43 Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1):47-59.
- 44 Horn JR, Hansten PD. Dabigatran: A new oral anticoagulant. www.PharmacyTimes.com/issue/pharmacy2010/December2010
- 45 Ficha técnica de Xarelto. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-es.pdf> (consultado el 10 de febrero de 2011)
- 46 Haremborgj, Whling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: Inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Haemost*. 2008;39:57