

## Uso inadecuado del fármaco acenocumarol en la fibrilación auricular no valvular

### *Inappropriate use of the drug acenocoumarol in non-valvular atrial fibrillation*

Francisco Ramón Breijo-Márquez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6219-1581>

<sup>1</sup> East Boston Hospital. Facultad de Medicina. Estos Unidos de América.

\*Autor para la correspondencia (email): [frbreijo@gmail.com](mailto:frbreijo@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El uso del acenocumarol como anticoagulante, constituye un aporte al tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. En la actualidad existen otros tipos de anticoagulantes que no requieren control tan exhaustivo de la prueba digital *International Normalized Ratio* y tienen menos efectos secundarios. España es uno de los pocos países de Europa que continúa indicando acenocumarol, de forma similar a la warfarina. Tanto es así, que a los médicos de atención primaria no se les permite prescribir otros anticoagulantes más eficaces y menos molestos, para el paciente al realizar la prueba digital.

**Objetivo:** Analizar el uso inadecuado del fármaco acenocumarol en la fibrilación auricular no valvular.

**Métodos:** Se realizó un estudio exploratorio, en un sistema de salud de atención primaria y hospitales de categoría secundaria. La población la integraron 2 650 habitantes del sureste español con fibrilación auricular no valvular, tomadores de acenocumarol con seguimiento de 12 meses.

**Resultados:** Se consideró las variaciones y labilidad del valor *International Normalized Ratio*, entre 2,0-3,0 en determinaciones cada 28 días, no obstante a la enfermedad cardiovascular y cifras obtenidas respecto a las anteriores. El tiempo de seguimiento fue 12 meses y desapareció la fragilidad, se tomaron muestras cada 28 días. Antes de finalizar el estudio, desapareció la labilidad del *International Normalized Ratio* durante más de tres meses en 53 (97,95 %) de los pacientes. Dado que la mayoría de los enfermos que consumían acenocumarol tenían edades por encima de 65 años y estaban sometidos a régimen de poli medicación, los medicamentos que consumían, fueron motivo de evaluación.

**Conclusiones:** El tiempo transcurrido entre la determinación del *International Normalized Ratio* y la última ingesta de alimentos y medicamentos, no fue correcto, existe tendencia a realizar determinaciones anárquicas del *International Normalized Ratio*, sin investigaciones relacionadas con fármacos consumidos junto al acenocumarol.

**DeCS:** ACENOCUMAROL/uso terapéutico; ANTICOAGULANTES; FIBRILACIÓN ATRIAL/tratamiento farmacológico; RELACIÓN NORMALIZADA INTERNACIONAL; ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of acenocoumarol as an anticoagulant represents a contribution to the treatment of non-valvular atrial fibrillation. At present, there are other types of anticoagulants that do not require such exhaustive control of the International Normalized Ratio digital test and have fewer side effects. Spain is one of the few countries in Europe that continues to prescribe acenocoumarol, which is similar to warfarin. So much so that primary care physicians are not allowed to prescribe other more effective and less troublesome anticoagulants for the patient when performing the digital test.

**Objective:** To analyze the inappropriate use of the drug acenocoumarol in non-valvular atrial fibrillation.

**Methods:** An exploratory study was carried out in a primary health care system and secondary category hospitals. The population consisted of 2650 inhabitants of southeastern Spain with non-valvular atrial fibrillation, taking acenocoumarol with 12 months follow-up.

**Results:** We considered the variations and lability of the International Normalized Ratio value, between 2.0-3.0 in determinations every 28 days, regardless of cardiovascular disease and figures obtained in relation to the previous. The follow-up time was 12 months and the lability disappeared, samples were taken every 28 days. Before the end of the study, the lability of the International Normalized Ratio disappeared for more than three months in 53 (97.95%) of the patients. Since most of the patients taking acenocoumarol were over 65 years of age and on polymedication, the medications taken by each of them were evaluated.

**Conclusions:** The time elapsed between the International Normalized Ratio determination and the last intake of food and medication was not correct, and there is a tendency to perform anarchic determinations of the International Normalized Ratio without investigations related to drugs consumed together with acenocoumarol.

**DeCS:** ACENOCOUMAROL/therapeutic use; ANTICOAGULANTS; ATRIAL FIBRILLATION/ drug therapy; INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO; MEDICATION THERAPY MANAGEMENT.

---

Recibido: 05/08/2023

Aprobado: 21/11/2023

Ronda: 1

---

## INTRODUCCIÓN

Nadie puede negar el gran aporte que ha supuesto el acenocumarol como anticoagulante, principalmente por su uso en la fibrilación auricular no valvular.<sup>(1)</sup> Sin embargo, en la actualidad existen otros tipos de anticoagulantes que no requieren un control tan exhaustivo del rango normal internacional, *International Normalized Ratio* (INR por sus siglas en inglés) y, por tanto, tienen menos efectos secundarios que el acenocumarol.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Este tipo de anticoagulantes son inhibidores orales del factor Xa potentes, reversibles, directos y altamente selectivos. No requieren antitrombina III para su actividad antitrombótica. Inhibe el factor Xa libre y unido al coágulo y la actividad protrombinasa. No tiene efecto directo sobre la agregación plaquetaria, pero inhibe de manera indirecta la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, un fármaco como el apixabán, por ejemplo, impide tanto la generación de trombina como la formación de trombos.<sup>(6)</sup>

Los estudios preclínicos con apixabán,<sup>(7)</sup> en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de la trombosis arterial y venosa a dosis que preservan la hemostasia. Se utilizan para el tratamiento de la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo como ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq$  75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$  clase 2 de la *New York Heart Assotiation* (NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y prevención de la TVP y la EP recurrentes en pacientes adultos.<sup>(8)</sup>

El acenocumarol es el anticoagulante más utilizado en los lugares indicados (sureste de España). En especial en personas mayores de 65 años, aparte del sexo.<sup>(9)</sup> La enfermedad donde más se prescribe es la fibrilación auricular de origen no valvular y estas personas fueron el objetivo del estudio.

Farmacología: Acción y mecanismo: Anticoagulante con estructura cumarínica. Actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la gamma-carboxilación de moléculas específicas de ácido glutámico localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X y en las proteínas anticoagulantes C y S, sin las cuales no puede desencadenarse la coagulación sanguínea. El efecto anticoagulante es máximo al cabo de uno o dos días y dura dos días tras la interrupción del tratamiento.

En comparación con la warfarina, tiene una duración más corta, lo que supone una ventaja en caso de hemorragia. Por el contrario, datos no concluyentes sugieren que las dosis de una vez al día presentan fluctuaciones más significativas del efecto anticoagulante a lo largo del día que la warfarina, con un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento prolongado.<sup>(2)</sup>

Farmacocinética: Por vía oral; se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal (T máx=3-4 h) con una biodisponibilidad sistémica de al menos el 60 %. El *assets under copy* (AUC) de las concentraciones plasmáticas es proporcional a la dosis administrada en 8-16 mg. El inicio de la acción es de 24-48 horas. Los factores de coagulación vuelven a los valores previos al tratamiento dos días después de la suspensión del mismo.

Distribución: El tiempo preciso de aparición de la acción es de dos horas y su duración es de 48 horas. El acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades prácticamente indetectables y atraviesa la barrera placentaria. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es del 99 %. Se metaboliza en el hígado por el CYP450, isoenzima CYP2C9. Se ha identificado un polimorfismo genético para esta isoenzima. Tiene al menos un metabolito con actividad biológica significativa.

Eliminación: La vida media del acenocumarol es corta, entre 10 y 24 horas (de ahí la importancia del valor de INR obtenido de la última toma nocturna y la realización de la punción digital para obtener el valor de INR). El 30 % se elimina con la orina en forma metabolizada y < 1 % en forma inalterada. La excreción acumulada de metabolitos y principio activo inalterado durante ocho días es del 60 % de la dosis en la orina y del 29 % de la dosis en las heces.

Valores: Con subidas y bajadas supuestamente incomprensibles respecto a los rangos 2,0-3,0.<sup>(9)</sup>

Interacciones: *Los anticoagulantes orales* son fármacos que pueden dar lugar a numerosas interacciones, entre las que se describirán las de relevancia clínica. En particular, el acenocumarol presenta una elevada interacción con algunos fármacos por lo general utilizados por las personas de esta franja de edad, a saber, el omeprazol y las estatinas aunque estudios muy rigurosos sobre las posibles interacciones entre los diferentes hipolipemiantes indican que el menos perjudicial es la atorvastatina (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1 Fármacos que influyen en el efecto anticoagulante del acenocumarol

Mecanismo de acción	Influencia en el efecto anticoagulante	Fármacos
Inductores enzimáticos	Existen estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto anticoagulante debido a la inducción de su metabolismo hepático cuando se administra conjuntamente.	Gminoglutetimida, griseofulvina, rifampicina.
Inhibidores enzimáticos	Existen estudios en los que se ha registrado una potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, debido a una inhibición de su metabolismo hepático cuando se administran junto a otros medicamentos como:	Antiarrítmicos (amiodarona), antibacterianos (ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, pefloxacino, cloranfenicol), capecitabina, ciclosporina, cimetidina, fluconazol, tamoxifeno, viloxazina.
Desplazan los anticoagulantes de su unión a las proteínas plasmáticas.	Potenciación de la actividad anticoagulante. Existen algunos estudios con clorpropamida. Se ha registrado un aumento de la semivida del antidiabético, con posible potenciación de su efecto, debido al desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas:	Ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, flurbiprofeno, piroxicam), benziodarona, carnitina, miconazol.
Disminución de la disponibilidad de vitamina K.	Potenciación de la actividad anticoagulante.	Hormonas tiroideas: (levotiroxina, liotironina), penicilinas.
Disminución de la síntesis de factores de coagulación.	Potenciación del efecto anticoagulante.	Danazol, paracetamol (a dosis altas, por lo que se considera una alternativa terapéutica a los salicilatos), quinidina, quinina, vitamina E (tocoferol).

Tabla 2 Fármacos que influyen en el efecto anticoagulante del acenocumarol mediante otros mecanismos

Fármacos	Influencia sobre el anticoagulante	Mecanismo de acción
Acarbosa	Potenciación del efecto anticoagulante no registrado.	Un estudio con warfarina registró posible potenciación del efecto anticoagulante, sin establecer el mecanismo.
Azatioprina y mercaptopurina	Estudios en pacientes con enfermedades oncológicas tratados con warfarina, notificaron disminución del efecto anticoagulante, debido a posible antagonismo de sus efectos.	Fármacos citotóxicos e inmunosupresores.
Anticonceptivos orales	Hay estudios en los que se ha registrado una disminución del efecto anticoagulante, aunque en otros este efecto se ha potenciado.	Posible equilibrio entre diferentes efectos del componente estrogénico de los anticonceptivos, efecto procoagulante por aumento de la síntesis de factores de coagulación, efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante.
Corticosteroides	A dosis elevadas podría aumentar o disminuir los efectos de los anticoagulantes orales.	No existen referencias de los efectos de los corticosteroides sobre el INR a dosis bajas o moderadas. Se recomienda monitorizar respuesta anticoagulante.
Estatinas	Se ha descrito un caso de potenciación del efecto anticoagulante de la simvastatina. Las lovastatina, fluvastatina y la atorvastatina potencian ligeramente los efectos de la warfarina.	Se recomienda precaución, vigilando el INR al iniciar o suspender el tratamiento con estatinas y al cambiar su dosificación.
Ácido fusídico	Posible aumento de la actividad anticoagulante.	Por el momento se desconoce el mecanismo de esta posible interacción.
Raloxifeno	Algunos estudios han informado de una posible disminución del tiempo de protrombina.	No se ha establecido el mecanismo.
Salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal).	Existen estudios en los que se ha descrito una posible potenciación del efecto anticoagulante.	Riesgo de hemorragia sin establecer el mecanismo.
Tetraciclinas (doxiciclina).	Algunos estudios han señalado potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia.	Debido a la adición de sus efectos hipotrombinémicos.

Tabla 3 Influencia del omeprazol en el efecto anticoagulante del acenocumarol<sup>(10,11)</sup>

Fármaco	Influencia sobre el anticoagulante	Mecanismo de acción
-Omeprazol: <sup>(10,11,12,13)</sup> La interacción se ha estudiado en la práctica clínica, describiéndose aumentos del tiempo de protrombina y del INR y varios casos de potenciación del efecto hipoprotrombinémico del anticoagulante. Aunque existen datos contradictorios en los que no se ha descrito tal efecto, la interacción parece posible. Posiblemente, la mejor opción sea sustituir el omeprazol por otro fármaco anti ulceroso. Si esto es imposible, se deben monitorizar tanto el INR como el tiempo de protrombina cuando se añada o se interrumpa el omeprazol durante el tratamiento concomitante con anticoagulantes. En algunos casos, puede ser necesario considerar una reducción de la dosis del anticoagulante.	Efecto: Posible reducción de la eliminación del anticoagulante, con riesgo de hemorragia. -Importancia: Interacción estudiada en la práctica clínica describiéndose aumentos del tiempo de protrombina y del INR. En varios casos de potenciación del efecto hipoprotrombinémico del anticoagulante. Aunque existen datos contradictorios donde no se ha descrito tal efecto, la interacción parece posible. Posiblemente, la mejor opción sea sustituir el omeprazol por otro fármaco antiulceroso y si resulta imposible, se debe monitorizar el INR y el tiempo de protrombina, cuando se añada o se interrumpa el omeprazol durante el tratamiento concomitante con anticoagulantes. En algunos casos, puede ser necesaria la reducción de la dosis del anticoagulante. -Mecanismo: Posible inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante por el omeprazol. Este fármaco parece afectar al metabolismo hepático del isómero R de la warfarina (R-warfarina), que es de 3 a 6 veces menos activo como anticoagulante que la S-warfarina.	Evidencia: 1. En un estudio doble ciego cruzado en 21 voluntarios sanos, la administración de omeprazol (20 mg/día) con warfarina (en dosis individualizadas) durante dos semanas provocó un ligero aumento de los niveles sanguíneos de (R)-warfarina sin afectar a los de (S)-warfarina. Además, mostró un ligero aumento de la actividad hipoprotrombinémica, medida en términos de <i>thrombotest</i> . Evidencia: 2. Ahmad et al. <sup>(14)</sup> describen hematomas y hematuria, con un tiempo de protrombina de 48 segundos (cuatro veces superior a la media) en un hombre estabilizado con warfarina (5 mg/día), dos semanas de tratamiento con omeprazol (20 mg/día). Tras interrumpir la administración de warfarina, el tiempo de protrombina tardó cinco días en normalizarse. Posteriormente se reinstauró el tratamiento con warfarina a una dosis de 2 mg/día, manteniendo el tiempo de protrombina dentro de los límites fisiológicos. Describe también el caso clínico de una paciente de 78 años, estabilizada con acenocumarol y que desarrolló hematuria tras iniciar el tratamiento con omeprazol (20 mg/día). Su INR aumentó de 2,5/3 a 5,7 y volvió a disminuir al retirar el omeprazol. <sup>(11,12,13)</sup>

Los mecanismos más importantes relacionados con estas interacciones como se observa, son: trastornos de absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizador, el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y la menor disponibilidad de vitamina K.

Se requiere un control estricto de la coagulación, cuando se administra un fármaco en combinación con un anticoagulante cumínico o se interrumpe su administración concomitante. La mayoría de las interacciones se documentan en un número reducido de casos o en casos aislados. La mayoría de los estudios se han realizado con warfarina y no con acenocumarol, por lo que se suele suponer que la interacción afecta por igual a ambos anticoagulantes.

La actividad anticoagulante del acenocumarol se mide forma habitual, utilizando el tiempo de protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como cociente normalizado internacional (INR). El INR es el cociente entre el TP del paciente y el valor de TP normal, tiene como objetivo corregir las diferencias de los métodos utilizados para medir el tiempo de protrombina. El INR refleja el número de veces que el TP está elevado con respecto al valor normal. Un aumento del TP y del INR refleja la reducción de los factores de coagulación VII, X y II dependientes de la vitamina K. Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el valor TP/INR cerca de 36-72 horas. Tras retirar el medicamento, el TP/INR revierte al valor normal en pocos días.<sup>(15,16,17,18)</sup>

Dado que la gran mayoría de la ingesta de acenocumarol se produce en pacientes de edad avanzada más de 65 años y que estas personas suelen estar sometidas a un régimen de polimedicación,



el autor consideró motivo fundamental de la investigación analizar el uso inadecuado del fármaco acenocumarol en la fibrilación auricular no valvular.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio, en un sistema de salud de atención primaria y en hospitales de categoría secundaria. Se escogió una población de 2 650 habitantes del sureste español (número suficiente de pacientes a tratar), con fibrilación auricular no valvular, tomadores de acenocumarol en un tiempo de seguimiento de 12 meses. Se tuvo en cuenta las variaciones y labilidad del valor INR, cuyas cifras universalmente consideradas -independientemente del tipo de enfermedad cardiovascular, se han propuesto entre 2,0-3,0 en un plazo máximo de una determinación cada 28 días, aparte de las cifras obtenidas respecto a las anteriores.<sup>(10)</sup>

Se evaluó y cotejó la labilidad del INR en relación con la medicación individual, los tipos de alimentación y la medicación concomitante con el acenocumarol. Sobre todo, en el momento de la determinación del rango INR en cada persona (durante el tiempo en horas transcurrido desde la última ingesta nocturna de alimentos hasta el momento de la prueba INR matutina y los consumidores habituales de inhibidores de la bomba de protones (en esencial el omeprazol).<sup>(11)</sup>

Se consideró labilidad del INR cuando la diferencia de los valores obtenidos en cinco determinaciones del INR fue superior al 78 %, durante cinco determinaciones semanales consecutivas, con valores superiores o inferiores a los valores basales). Las variables evaluadas fueron: labilidad del INR, ingesta de omeprazol, agentes hipolipemiantes y relación entre la última ingesta de alimentos y la determinación del valor del INR.<sup>(11,12)</sup>

Se incluyeron todos los pacientes y diagnosticados de fibrilación auricular no valvular y tomaban acenocumarol. Se excluyeron del estudio los pacientes con alteración de la coagulación no relacionada con la fibrilación auricular no valvular (los pacientes con labilidad del INR eran el 100 % al inicio del estudio). Los fármacos evaluados en relación con la labilidad del INR fueron con el omeprazol y estatinas en las dosis establecidas para cada enfermo.

Se realizaron determinaciones por punción digital de los valores de INR en todos los pacientes evaluados por semana, hasta estar seguros de que no se había alcanzado una labilidad de INR aceptable o nula (menos del 30 % de los valores medios: 2,0-3,0).<sup>(10)</sup>

Para el procesamiento de la información se utilizó estadística descriptiva para distribución de frecuencias y los resultados se expresaron en un gráfico.

## RESULTADOS

De los 2 650 pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con acenocumarol, alrededor del 60 % mostraron un alto grado de labilidad en el INR. El 100 % de los pacientes presentaban fibrilación auricular de origen no valvular y labilidad en las cifras de INR obtenidas por punción digital. Según el INR obtenido, la siguiente punción en el dedo fue entre dos y siete días. El tiempo total de seguimiento fue de 12 meses. Una vez conseguida la desaparición de la labilidad del INR, se realizaron punciones en los dedos cada 28 días. Antes de finalizar el estudio, el número de pacientes en los que desapareció la labilidad del INR durante más de tres meses fue de 53 (97,95 %) (Figura 1).

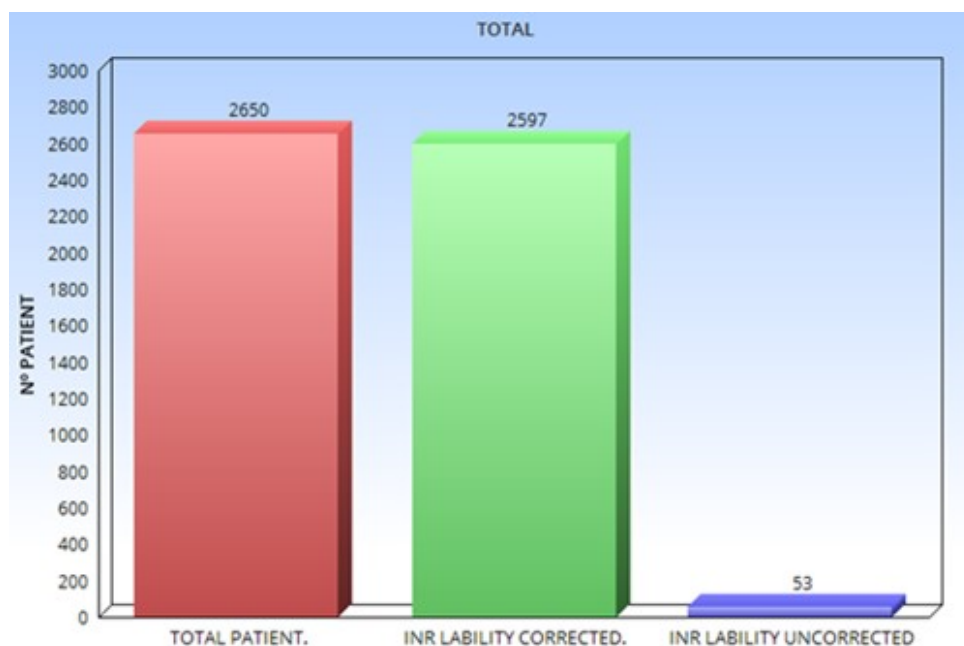


Figura 1 Labilidad corregida de INR.

## DISCUSIÓN

En los centros de atención primaria y hospitales de atención secundaria, según la información obtenida en el universo evaluado, el autor considera que se deben tener en cuenta la vida media del acenocumarol y el uso de omeprazol, además de algunos derivados para lograr mejores valores de INR y evitar en lo posible la labilidad demostrada en el estudio:

Tener siempre en cuenta como señala Mulet et al.,<sup>(9)</sup> la vida media del acenocumarol y evitar que transcurran menos de 12 horas entre la determinación del INR y la última toma del paciente. Al tener en cuenta la vida media del acenocumarol de 8-12 horas, cualquier nueva toma del fármaco en un tiempo inferior a estas cifras, aumentaría la concentración del fármaco en el torrente sanguíneo del paciente. Por lo tanto, las cifras de INR serían superiores a las esperadas si la nueva ingesta oscilara entre 10 y 12 horas.<sup>(10,11)</sup>

Se debe valorar de forma exhaustiva el uso de omeprazol y derivados en correspondencia con el criterio de Rubio et al.<sup>(18)</sup> y si existe labilidad del INR manifiesta, lo adecuado es sustituir el inhibidor



de la bomba de protones por otros antiácidos del tipo histamina: dos antagonistas cimetidina, ranitidina y la famotidina, inhibidor débil de las enzimas microsómicas hepáticas que en dosis terapéuticas, carece de efectos antiandrógenicos. Según el autor, los anticoagulantes se asocian a un aumento de las hemorragias graves, tienen un margen terapéutico estrecho, con interacción con otros fármacos y alimentos, por lo que requieren frecuentes controles y ajustes de dosis. La valoración del riesgo de hemorragia en un paciente es una parte esencial de la ponderación entre los beneficios y los riesgos en el momento de decidir si iniciar o no un tratamiento anticoagulante.

Las interacciones con acenocumarol pueden clasificarse según García y García,<sup>(17)</sup> de múltiples maneras, aunque según la relevancia clínica, se describen tres grupos de interacciones: leve, moderada y graves siendo las más frecuentes las moderadas seguidas de las graves.<sup>(13,17,19)</sup> Las interacciones leves son con mayor frecuencia producidas por el paracetamol (44 %), debido a que se usa con frecuencia como alternativa terapéutica a los salicilatos. Le sigue en orden de frecuencia la espironolactona (31 %), con un alto riesgo de trombosis.

Las interacciones moderadas son con frecuencia producidas por el uso de furosemida (42 %), en el tratamiento de la hipertensión arterial, edemas e insuficiencia cardíaca, frecuentes en este grupo poblacional. Las penicilinas, en importancia ocupan el (31 %), con un efecto irreversible y difícil de sustituir debido a que la indicación está subordinada a la sensibilidad que muestre el agente causal de la infección. Resulta evidente controlar el INR y ajustar la dosis de acenocumarol al inicio y final del tratamiento conjunto.<sup>(18,19,20)</sup>

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.<sup>(19,20)</sup>

## CONCLUSIONES

Si bien es cierto que el precio del acenocumarol es muy inferior al de los anticoagulantes de nueva generación, esto no debería ser un obstáculo en países del llamado primer mundo, como es España en este caso.

Los evaluadores de INR deben tener siempre presente que para obtener el valor más fiable:

- El momento de la punción debe estar en relación con la última ingesta de alimentos del paciente.

Por término medio, después de transcurridos diez horas desde la última ingesta de alimentos.

- Deben considerar si el paciente es usuario habitual de inhibidores de la bomba de protones. En España, estas dos condiciones necesarias no suelen tenerse en cuenta. Las molestias que supondría para los ancianos someterse a una punción digital para el cálculo del INR serían inexistentes.
- En último lugar debido que la gran mayoría de los enfermos que utilizan acenocumarol pertenecen a grupos de edades por encima de los 65 años sometidas a regímenes de polimedicación, se debe analizar el uso del fármaco acenocumarol en la fibrilación auricular no valvular en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breijo-Márquez FR. Misuse of the Drug Acenocoumarol in a Population of 250 Inhabitants with Non-valvular Atrial Fibrillation Assessed in a Region of Southeaster of Spain. Acta Scientific Medical Sciences [Internet]. 2022 [citado 14 Ago 2023];6(12):44-48. Disponible en: <https://www.actascientific.com/ASMS/ASMS-06-1401.php>
2. Evrard J, Siriez R, Bouvy C, Favresse J, Yildiz H, Hainaut P, et al. Comparison of analytical performances between clot waveform analysis and FibWave in edoxaban-treated patients and healthy controls. Res Pract Thromb Haemost [Internet]. 2022 Oct [citado 14 Ago 2023];6(7): e12804. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037922024438>
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest [Internet]. 2016 Feb [citado 14 Ago 2023];149(2):315-52. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)00335-9/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)00335-9/fulltext)
4. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace [Internet]. 2021 Oct [citado 14 Ago 2023];23(10):1612-76. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/23/10/1612/6247378?login=false>
5. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J Thromb Haemost [Internet]. 2018 Feb [citado 14 Ago 2023];16(2):209-19. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13912>
6. Galindo Suárez RM, Martínez Valdes E, Frati Munari AC. Análisis de costo-efectividad de los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Med Int Mex [Internet]. 2005 Sep-Oct [citado 14 Ago 2023];21(5):347-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2005/mim055d.pdf>
7. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and <http://revistaamc.sld.cu/>

specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013 Aug;110(2):283-94. doi:10.1160/TH12-12-0898.

8. Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín K, Carrasco-Querol N, Hernández Rojas Z, Forcadell Drago E, Rodríguez Cumplido D, et al. Adecuación de anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular en Atención Primaria: A Cross-Sectional Study Using Real-World Data (Estudio Fantas-TIC). *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado 14 Ago 2023];18(5):2244. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2244>

9. Mulet Batista DH, Ramírez Pérez C, Abreu Sera G, Pérez Mir J, Pérez González J. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Medisur* [Internet]. 2012 May-Jun [citado 14 Ago 2023]; 10(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000300002)

[script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2012000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000300002)

10. Fernández MÁ. La administración de dos dosis diarias de acenocumarol mejora la estabilidad del INR en pacientes con prótesis valvulares mecánicas. *Haematologica*. 2004;89(Supl 2):171.

11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Dic [citado 14 Ago 2023];151(6):1105-12. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124401/>

12. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 May [citado 14 Ago 2023];153(3):379-85. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2011.08633.x?sid=nlm%3Apubmed>

13. Lozano R. Drug-drug interactions between acenocoumarol and proton pump inhibitors in hospitalized patients: Overanticoagulation associated with intravenous omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2021 Oct [citado 14 Ago 2023];59(10):671-3. Disponible en: [https://www.dustri.com/nc/](https://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=188610&doi)

[article-response-page.html?artId=188610&doi](https://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=188610&doi)

14. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2008 Jun [citado 14 Ago 2023];30(3):276-81. Disponible en: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/abstract/2008/06000/](https://journals.lww.com/drug-monitoring/abstract/2008/06000/the_role_of_cytochrome_p2c19_in_r_warfarin.3.aspx)

[the\\_role\\_of\\_cytochrome\\_p2c19\\_in\\_r\\_warfarin.3.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/abstract/2008/06000/the_role_of_cytochrome_p2c19_in_r_warfarin.3.aspx)

15. Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA. Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación. *Pharm Care Esp* [Internet]. 2018 [citado 14 Ago 2023];20 (6):478-84. Disponible en: [https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/](https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/474/389)

[view/474/389](https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/474/389)

16. López de Luca B, Murgadella Sancho A, Padulles Zamora A, Serrano Arjona O, Roca Massa M, March Pujol M. Acenocumarol. Estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados. *Offarm*:

<http://revistaamc.sld.cu/>

farmacia y sociedad [Internet]. 2006 May [citado 14 Ago 2023];25(3):90-5. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-acenocumarol-13088619>

17. García Tenés B, García Cebrián F. A propósito de acenocumarol y sus interacciones. Pharm Care Esp [Internet]. 2011 [citado 14 Ago 2023];13(2):91-93. Disponible en: <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/22/21>

18. Rubio Armendáriz C, Alberto Armas D, Plasín Rodríguez Montserrat G, Padrón Fuentes CC, Casanova Herrera NR, González González MY. Acenocumarol: uso, adherencia y conocimiento del usuario. Oportunidades para la Atención Farmacéutica. JONNPR [Internet]. 2021 Dic [citado 22 Sep 2023];6(12):1427-45. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v6n12/2529-850X-jonnpr-6-12-1427.pdf>

19. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. Br J Haematol [Internet]. 2011 May [citado 16 Ago 2023];153(3):379-85. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2011.08633.x?sid=nlm%3Apubmed>

20. Carcas AJ, Borobia AM, Velasco M, Abad-Santos F, Quintana Díaz M, Fernández- Capitán C, et al. Efficiency and effectiveness of the use of an acenocoumarol pharmacogenetic dosing algorithm versus usual care in patients with venous thromboembolic disease initiating oral anticoagulation: study protocol for a randomized oral trial. Trials [Internet]. 2012 [citado 14 Ago 2023];13:239. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543328/>

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

El autor declara no tener conflictos de intereses.