**Uso inadecuado del fármaco Acenocumarol en la fibrilación auricular no valvular.**

**Autor:**

**Prof. Dr. FR Breijo-Marquez**

Cardiología Clínica y Experimental.

Cargo actual: Catedrático. Jefe de Departamento. Hospital de East Boston.

**Dirección:**

02136. Tremont St. Boston. Massachusetts. U.S.A.

**Correo electrónico**

**frbreijo@gmail.com** **( prioridad)**

**frbeijo@gmx.us.**

**Palabras clave:** Anticoagulantes; Acenocumarol. Uso indebido de anticoagulantes. Fibrilación auricular no valvular.

**Resumen**

Nadie puede negar la gran aportación que ha supuesto el Acenocumarol como anticoagulante, principalmente por su uso en la fibrilación auricular no valvular.
 Sin embargo, en la actualidad existen otros tipos de anticoagulantes que no requieren un control tan exhaustivo del INR (International Normaizedl Ratio) y, por lo tanto, tienen menos efectos secundarios que el Acenocumarol.

España es uno de los pocos países de Europa que sigue recetando Acenocumarol, 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 a la hora de realizar la prueba digital del INR. El estudio se realizó en un sistema de salud de atención primaria y en hospitales de categoría secundaria. Nos situamos en una población de **2650 habitantes** del sureste español (El número de pacientes a tratar es suficiente) con fibrilación auricular no valvular y tomadores de Acenocumarol. El tiempo de seguimiento fue de **12 meses.**

El estudio estadístico se limitó a un **estudio "observacional/descriptivo", teniendo en cuenta** las variaciones y labilidad del valor INR (International Normalized Ratio), cuyas cifras universalmente consideradas -independientemente del tipo de patología cardiovascular- se han propuesto entre **2-3,** en un plazo máximo de una determinación cada 28 días, independientemente de las cifras obtenidas respecto a las anteriores.

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, los medicamentos que toma cada uno de ellos fueron un motivo fundamental para la evaluación.

Como conclusiones fundamentales en este estudio clínico, debemos decir que:

El tiempo transcurrido entre la determinación del INR y la última ingesta de alimentos y medicamentos no está siendo el correcto; tienden a ser determinaciones anárquicas del INR y cuando es más conveniente; la investigación respecto a fármacos tomados concomitantemente con Acenocumarol prácticamente no existe.

-------------------------------------------------------------------

**Introducción**

Nadie puede negar la gran aportación que ha supuesto el acenocumarol como anticoagulante, principalmente por su uso en la fibrilación auricular no valvular **(1).**
Sin embargo, en la actualidad existen otros tipos de anticoagulantes que no requieren un control tan exhaustivo del INR y, por tanto, tienen menos efectos secundarios que el acenocumarol **(2,3,4,5,6).**

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 indirectamente 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.

Los estudios preclínicos con apixabán en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de la trombosis arterial y venosa a dosis que preservan la hemostasia. Se utilizan preferentemente 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 ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ clase 2 de la 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.

El acenocumarol es el anticoagulante más utilizado en los lugares indicados (sureste de España). Especialmente en personas mayores de 65 años, independientemente del sexo **[7, 8]**.

La patología donde más se prescribe es la fibrilación auricular de origen no valvular, y estas personas fueron el objetivo del estudio

Se evaluó y cotejó la labilidad del INR (rango normal internacional) en relación con la medicación individual, los tipos de alimentación y la medicación concomitante con el Acenocumarol. Y, 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 (principalmente Omeprazol).

**Farmacología**.- **[2]** 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 y 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.

 **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 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 2 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 ampliamente 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 discretamente 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.

De los 2650 pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con Acenocumarol, alrededor del 60% mostraron un alto grado de labilidad en el INR

 valores. Con subidas y bajadas supuestamente incomprensibles respecto a los rangos 2-3.

Interacciones: Los anticoagulantes orales son fármacos que pueden dar lugar a numerosas interacciones, entre las que se describirán las de relevancia clínica **(Tabla I).** En particular, el acenocumarol presenta una elevada interacción con algunos fármacos comúnmente utilizados por las personas de esta franja de edad, a saber, **el Omeprazol** y **las Estatinas** (estudios muy rigurosos sobre las posibles interacciones entre los diferentes hipolipemiantes y el acenocumarol indican que el menos perjudicial es la Atorvastatina).

Los mecanismos más importantes relacionados con estas interacciones son los 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 cumarínico 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.

**Cuadro 1**

Principales drogas que influyen en Acenocumarol Farmacología

|  |
| --- |
| **- 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 con: aminoglutetimida, 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 coadministran con: **antiarrítmicos** (amiodarona), **antibacterianos** (ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, pefloxacino, cloranfenicol), capecitabina, ciclosporina, cimetidina, fluconazol, tamoxifeno, viloxazina. |
| - Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a las proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroideos (**fenilbutazona, flurbiprofeno, piroxicam**), **benziodarona, carnitina, miconazol.** 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. |
| - Disminución de la disponibilidad de vitamina K, con la consiguiente potenciación de la actividad anticoagulante: **hormonas tiroideas** (levotiroxina, liotironina), **penicilinas**. |
| - Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación, con la consiguiente potenciación del efecto anticoagulante: **danazol, paracetamol** (especialmente a dosis altas, por lo que se considera una alternativa terapéutica a los salicilatos), **quinidina, quinina, vitamina E (tocoferol).** |
| Otros mecanismos: |
| **- Acarbosa**: existe un estudio con warfarina en el que se ha registrado una posible potenciación del efecto anticoagulante. No se ha establecido el mecanismo. |
| **- Fármacos contra el cáncer** (azatioprina, mercaptopurina): algunos estudios con warfarina han notificado una disminución del efecto anticoagulante debido a un posible antagonismo de sus efectos. |
| **- Anticonceptivos orales:** hay estudios en los que se ha registrado una disminución del efecto anticoagulante, aunque en otros este efecto se ha potenciado. Esto parece deberse al equilibrio entre diferentes efectos del componente estrogénico de los anticonceptivos, pudiendo predominar su efecto procoagulante por aumento de la síntesis de factores de coagulación, o su efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante. |
| **- Corticosteroides**. La administración de corticosteroides a dosis elevadas podría aumentar o disminuir los efectos de los anticoagulantes orales. Sin embargo, no existen datos para establecer los efectos de los corticosteroides a dosis bajas o moderadas sobre el INR. Por lo tanto, se recomienda monitorizar la respuesta al anticoagulante. |
| **- ESTATINAS**. Se ha descrito un caso de potenciación del efecto anticoagulante con simvastatina. Además, la lovastatina, la fluvastatina y la atorvastatina potencian (muy ligeramente) los efectos de la warfarina. Por lo tanto, 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, con riesgo de hemorragia. |
| **- Tetraciclinas** (doxiciclina): algunos estudios han señalado potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, debido a la adición de sus efectos hipotrombinémicos. |
| Entre todas las interacciones con otros fármacos (graves, moderadas y leves), el presente estudio prestó especial atención a las interacciones con **Omeprazol** y agentes hipolipemiantes (incluidos los fibratos). |
| Casi el 100% de las personas tomaban estos fármacos para paliar diferentes patologías concomitantes. |
| **OMEPRAZOLE** |
| 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 antiulceroso. 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 el consiguiente riesgo de hemorragia. **Importancia**: La interacción ha sido estudiada 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 antiulceroso. 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. **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. **Evidencias:** 1. En un estudio doble ciego cruzado realizado 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, se observó un ligero aumento de la actividad hipoprotrombinémica, medida en términos de Thrombotest. 2. Ahmad describe la aparición de 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) tras dos semanas de tratamiento con omeprazol (20 mg/día). Tras interrumpir la administración de warfarina, el tiempo de protrombina tardó cinco días en normalizarse. Tras ello, se reinstauró el tratamiento con warfarina a una dosis de 2 mg/día, manteniendo el tiempo de protrombina dentro de los límites fisiológicos. Un caso clínico es el de una paciente de 78 años que estaba 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. |

**MÉTODOS**

El método estadístico fue descriptivo-observacional. 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.

Todos los pacientes evaluados habían sido diagnosticados de fibrilación auricular no valvular y tomaban acenocumarol.

Universo evaluado: 2650 personas presentaban labilidad manifiesta del valor INR (consideramos labilidad del INR cuando la diferencia de los valores obtenidos en cinco determinaciones del INR es superior al 78%, durante cinco determinaciones semanales consecutivas, con valores superiores o inferiores a los valores basales).

Los fármacos evaluados en relación con la labilidad del INR fueron principalmente.
Omeprazol
\* Estatinas.

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

**Criterios de exclusión**
Todos los pacientes que presenten alteraciones de la coagulación no relacionadas con la fibrilación auricular no valvular (Al inicio del ensayo, los pacientes con labilidad del INR eran el 100 %).

**RESULTADOS**

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 2 y 7 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 ensayo clínico, el número de pacientes en los que desapareció la labilidad del INR durante más de tres meses fue de 53 (97,95 %) **[Tabla 2].**

**Cuadro 2**



**CONCLUSIONES**

**A/ Conclusiones sobre el ensayo**

En los centros de atención primaria y hospitales de atención secundaria,
según los datos obtenidos sobre el universo evaluado, podemos concluir los siguientes puntos para conseguir mejores valores de INR y evitar en lo posible la labilidad.

1º.- Tener siempre en cuenta la vida media del Acenocumarol y evitar que transcurran menos de 12 horas entre la determinación del INR y la última toma del paciente. Teniendo en cuenta la vida media del acenocumarol -de 8 a 12 horas- cualquier nueva toma del fármaco en un tiempo inferior a estas cifras aumentaría la cantidad 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.

2.- Se valorará exhaustivamente la toma de Omeprazol y derivados. Si existe una labilidad INR manifiesta, lo más adecuado es sustituir el "inhibidor de la bomba de protones" por otros antiácidos del tipo histamina dos antagonistas."

**B/ Conclusiones del autor. (1)**

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, deben haber transcurrido diez horas desde la última ingesta de alimentos.

También 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 prácticamente inexistentes.

**REFERENCIAS**

1. FR Breijo-Márquez*.* "Uso indebido del fármaco Acenocumarol en una población de 250 habitantes con fibrilación auricular no valvular evaluados en una región del sureste español". *Acta Scientific Medical Sciences* 6.12 (2022): 44-48. doi**:** 10.31080/ASMS.2022.06.1401.
2. 1, Romain Siriez 1, Céline Bouvy et al. Comparison of analytical performances between clot waveform analysis and FibWave in edoxaban-treated patients and healthy controls. Res Pract Thromb Haemost . 2022 Nov 4;6(7):e12804. doi: 10.1002/rth2.12804. eCollection 2022 Oct .
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Tratamiento antitrombótico de la ETV: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315-352.
4. Steffel J, Collins R, Antz M, 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. 2021;23(10):1612‐1676.
5. Gosselin RC, Gosselin R, Douxfils J, Adcock D. Perlas clínicas: evaluaciones de laboratorio de los anticoagulantes orales directos (DOACS). Hamostaseologie. 2017;37(4):295-301.
6. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Pruebas de laboratorio en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos: guía práctica para clínicos. J Thromb Haemost. 2018;16(2):209-219.
7. Carina Aguilar Martín . M Rosa Dalmau Llorca 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. 2021 Feb 24;18(5):2244. doi: 10.3390/ijerph18052244.
8. Sutfin T. Ther Drug Monit 1989;11:176.