# WARFARINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
**Fecha 7/09/2010**

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Warfarina
**Indicación clínica solicitada:** Anticoagulación oral
**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez, Cristina Calzón Blanco
**Tipo de informe:** Original
**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio que efectuó la solicitud**: Servicio de Hematología
**Justificación de la solicitud:** Toma más sencilla que acenocumarol en pacientes que precisan dosis muy bajas o muy altas. Pacientes en los que es difícil controlar el INR con acenocumarol debido a su corta vida media.
**Fecha recepción de la solicitud**: 22/12/2009
**Petición a título**: Consenso

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico**: Warfarina
**Nombre comercial**: Aldocumar®
**Laboratorio**: Aldo Unión
**Grupo terapéutico**. Denominación: Anticoagulantes orales Código ATC: B01AA
**Vía de administración**: oral
**Tipo de dispensación**: Receta
**Vía de registro**: Nacional

| **Presentaciones y precio** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (1) | Coste por unidad PVL con IVA |
| comprimidos 1 mg | 40<br>500 | 870345<br>619387 | 0,04 € | 0,03 €<br>0,02 € |
| comprimidos 3 mg | 40<br>500 | 870352<br>619320 | 0,08 € | 0,05 €<br>0,05 € |
| comprimidos 5 mg | 40<br>500 | 870423<br>619205 | 0,09 € | 0,07 €<br>0,06 € |
| comprimidos 10 mg | 40 | 712273 | 0,14 € | 0,07 € |

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1].

### 4.1 Mecanismo de acción.

La warfarina impide la formación en el hígado de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K.
La acción terapéutica completa no se manifiesta hasta que los factores de coagulación circulantes son eliminados por catabolismo normal, lo que ocurre a diferentes velocidades para cada factor.

Aunque el tiempo de protrombina (TP) puede prolongarse cuando se depleciona el factor VII (que tiene la vida media más corta), se cree que los efectos antitrombóticos máximos no se logran hasta que los cuatro factores desaparecen. La warfarina no tiene efecto trombolítico directo, aunque puede limitar la extensión de los trombos existentes.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**
AEMyPS: (noviembre 1959).
Profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar.
Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas.
Después de un infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización.

FDA[2]:
Profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar (agosto 1954).
Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas.
Después de un infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización (marzo 1994).

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.**
La dosificación y administración de warfarina debe individualizarse para cada paciente de acuerdo a la respuesta particular del paciente al fármaco.
La dosificación debe ajustarse basándose en el valor de INR (Indice Internacional Normalizado). El INR es el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma del paciente y el tiempo de tromboplastina normal, elevado al Indice de Sensibilidad Internacional (ISI), determinado por el método de la OMS para la tromboplastina de referencia. El margen terapéutico que ha de alcanzarse se halla, en general, entre unos valores de INR de 2.0 y 3.5, según sea el cuadro clínico.
• Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar):
La evidencia clínica disponible indica que un INR de 2.0-3.0 es suficiente para la profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso y minimiza el riesgo de hemorragia asociado con valores más elevados de INR.
• Fibrilación auricular:
Se recomienda un INR de 2.0-3.0 para la terapia con warfarina a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular.
• Tratamiento post infarto de miocardio:
En pacientes con post infarto de miocardio, la terapia con warfarina debe iniciarse pronto (2-4 semanas después del infarto) y la dosificación debe ajustarse para mantener un INR de 2.5-3.5 a largo plazo. En pacientes con un riesgo incrementado de complicaciones hemorrágicas o que reciben ácido acetil salicílico, la terapia de mantenimiento con warfarina se recomienda que esté alrededor de un INR de 2.5.
• Válvulas cardíacas mecánicas y bioprotésicas:
En pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, se recomienda una profilaxis a largo plazo con warfarina a un INR de 2.5-3.5. En pacientes con válvulas cardíacas bioprotésicas, se recomienda terapia con warfarina a un INR de 2.0-3.0 durante 12 semanas después de la inserción de la válvula. En pacientes con factores de riesgo adicionales tales como fibrilación auricular o previo tromboembolismo, debería considerarse una terapia a más largo plazo.
• Embolismo sistémico recurrente:
En casos donde el riesgo de tromboembolismo es elevado, como en los pacientes con embolismo sistémico recurrente, puede ser necesario un INR más elevado. Un INR superior a 4.0 parece que no proporciona ningún beneficio terapéutico adicional en la mayoría de pacientes y está asociado con un riesgo más elevado de hemorragias.
Dosificación inicial:
El uso de una gran dosis inicial puede incrementar la incidencia de hemorragias, no ofrece una protección más rápida frente a la formación de trombos y por tanto no se recomienda. En pacientes ancianos y/o pacientes debilitados y aquellos que pueden mostrar una respuesta a la warfarina superior a la esperada, se recomiendan dosis iniciales bajas.

En general, se recomienda iniciar la terapia con 2 a 5 mg de warfarina al día realizando ajustes de dosis basados en los resultados de las determinaciones de INR.
Mantenimiento:
La mayoría de pacientes están satisfactoriamente mantenidos con una dosis de 2 a 10 mg diarios. La dosis individual y el intervalo deben ajustarse según la respuesta del paciente.
Duración de la terapia:
La duración de la terapia en cada paciente debe individualizarse. En general, la terapia anticoagulante debe continuarse hasta que haya pasado el peligro de trombosis y embolismo.
Es fundamental que el tiempo de protrombina (INR) sea determinado antes de iniciar el tratamiento y cada 24 horas hasta establecer la dosis de mantenimiento. Después se recomienda una vez a la semana hasta el primer mes y luego un control mensual durante la duración del tratamiento.
Dosis olvidada:
El efecto anticoagulante persiste más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar la dosis prescrita de warfarina en el tiempo determinado, la dosis debería tomarse tan pronto como fuera posible en el mismo día. El paciente no debe tomarse la dosis olvidada doblando la dosis diaria para compensar la dosis olvidada, sino que debe consultar a su médico.

**4.4 Farmacocinética.**
La warfarina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente y se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 9 horas.
El volumen de distribución de la warfarina se aproxima al espacio albuminar y más del 97% de fármaco total se une a las proteínas, siendo activo sólo el fármaco libre.
La eliminación de la warfarina es casi exclusivamente por metabolismo hepático a través del sistema citocromo P450 y los metabolitos tienen una débil actividad anticoagulante.
Los isómeros de la warfarina se metabolizan de manera distinta (la warfarina presente en el preparado Aldocumar® 1, 3, 5 y 10 mg es una mezcla racémica de los dos isómeros), siendo las semividas de aproximadamente 48 y 31 horas para los isómeros R y S, respectivamente. El metabolismo es principalmente por ceto-reducción a alcoholes de warfarina (R-warfarina) e hidroxilación (S-warfarina).

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | |
|---|---|---|
| Nombre | Aldocumar® (warfarina) | Sintrom® (acenocumarol) |
| Presentación | Comp. 1,3,5,10 mg | comp.1 mg (no incluido en Guía), 4 mg (incluido) |
| Posología | Según INR | Según INR |
| Características diferenciales | Vida media 30-80 horas. Al interrumpir el tratamiento, el efecto se prolonga más en el tiempo | Vida media 8-11 horas<br>Por t1/2 corta más fácil ajustar dosis<br>e interrumpir tratamiento |

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Fibrilación auricular[2]**
En 5 ensayos clínicos prospectivos en 3711 pacientes con fibrilación auricular no reumática, warfarina redujo significativamente el riesgo de tromboembolismo sistémico incluyendo el ictus. La reducción del riesgo fue del 60% al 86% en todos excepto en 1 ensayo (CAFA: 45%) que se suspendió prematuramente debido a los resultados positivos de 2 de los otros ensayos. La incidencia en los ensayos de sangrado fue del 0,6 al 2,7%. Los metaanálisis de estos ensayos revelaron que los efectos de la warfarina en reducir los efectos tromboembólicos fueron similares en pacientes con INR moderadamente alto (2,0-4,5) o bajo INR (1,4-3,0). Hubo una reducción significativa de los sangrados en pacientes con INR bajo.

| ***Tabla 1.*** **Fibrilación auricular** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Estudio** | **Warfarina N (nº pac)** | **Trat control N (nº pac)** | **Indice de protrombina** | **INR** | **Tromboembolismo** | | **% sangrado mayor** | |
| | | | | | % reducción riesgo | p | warfarina | control |
| AFASAK | 335 | 336 | 1,5-2,0 | 2,8-4,2 | 60 | 0,027 | 0,6 | 0,0 |
| SPAF | 210 | 211 | 1,3-2,8 | 2,0-4,5 | 67 | 0,01 | 1,9 | 1,9 |
| BAATAF | 212 | 208 | 1,2-1,5 | 1,5-2,7 | 86 | <0,05 | 0,9 | 0,5 |
| CAFA | 187 | 191 | 1,3-1,6 | 2,0-3,0 | 45 | 0,25 | 2,7 | 0,5 |
| SPINAF | 260 | 265 | 1,2-1,5 | 1,4-2,8 | 79 | 0,001 | 2,3 | 1,5 |
| -Tipo de análisis: ITT | | | | | | | | |

### Infarto de miocardio[2]

El WARIS es un ensayo clínico doble ciego, randomizado en 1214 pacientes tras 2-4 semanas postinfarto a los que se les trata con warfarina para alcanzar un INR de 2,8-4,8. La variable principal era una combinación de mortalidad total e infarto recurrente. Una variable secundaria eran los eventos cerebrovasculares. La media de seguimiento de los pacientes fue de 37 meses.

| ***Tabla 2.*** **Infarto de miocardio** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Evento** | **Warfarina N= 607** | **Placebo N=607**** | **RR (IC 95%)** | % reducción riesgo | p |
| Mortalidad total<br>muerte vascular | 94<br>82 | 123<br>105 | 0,76(0,6-0,97)<br>0,78(0,6-1,02) | 24<br>22 | 0,03<br>0,068 |
| IM recurrente | 82 | 124 | 0,66(0,51-0,85) | 34 | 0,001 |
| Evento cerebrovascular | 20 | 44 | 0,46(0,28-0,75) | 54 | 0,002 |

El WARIS II[3] es un ensayo abierto, randomizado, de 3630 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio tratados con warfarina para alcanzar un INR de 2,8-4,2, aspirina 160 mg/día o warfarina más aspirina 75 mg para INR 2-2,5, previo al alta hospitalaria. Ocurrieron aproximadamente cuatro veces más episodios de sangrado mayor en los dos grupos que recibían warfarina . Los episodios de sangrado mayor no eran más frecuentes en los pacientes que recibian warfarina más aspirina que los que recibían warfarina sola, pero la incidencia de sangrado menor era mayor en el grupo de terapia combinada. La variable principal era una composición de variables de muerte, reinfarto no fatal e ictus tromboembólico. La media de duración del estudio fue de cuatro años.

| Variable | Aspirina n=1206 | Warfarina n=1216 | Aspirina + Warfarina n=1208 | RR (IC 95%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Número de eventos | | | | |
| Reinfarto | 117 | 90 | 69 | A: 0,56 (0,41-0,78)<br>B: 0,74 (0,55-0,98) | <0,001<br>0,03 |
| Ictus tromboembólico | 32 | 17 | 17 | A: 0,52(0,28-0,98)<br>B: 0,52(0,28-0,97) | 0,03<br>0,03 |
| Sangrado mayor | 8 | 33 | 28 | A: 3,35 (ND)<br>B: 4,00 (ND) | ND<br>ND |
| Sangrado menor | 39 | 103 | 133 | A: 3,21 (ND)<br>B: 2,55 (ND) | ND<br>ND |
| Muerte | 92 | 96 | 95 | | 0,82 |

A: aspirina + warfarina comparada con aspirina
B: warfarina comparada con aspirina
ND: no determinado

### Sustitución de válvulas cardíacas[2]

En un ensayo randomizado, prospectivo y abierto en 254 pacientes[4], el intervalo libre de tromboembolismo fue significativamente mayor en pacientes con válvulas cardíacas protésicas que fueron tratados con warfarina comparados con dipiridamol-aspirina ( p<0,005) y pentoxifilina-aspirina (p<0,05). Las tasas de efectos tromboembólicos en estos grupos fueron

de 2,2, 8,6 y 7,9 /100 pacientes y año. Las tasas de sangrado fueron 2,5, 0,0 y 0,9/100 pacientes y año, respectivamente.
En un ensayo prospectivo abierto[5] que comparaba tratamiento moderado (INR:2,65) con intensivo (INR: 9,0) con warfarina en 258 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas el tromboembolismo ocurría con una frecuencia similar en los dos grupos (4.0 y 3.7 eventos/100 pacientes año). El sangrado mayor era más común en el grupo de tratamiento intensivo (2,1 vs a 0,95/100 pacientes año).

**Warfarina frente a acenocumarol**
Existen pocos estudios que comparen ambos fármacos y los que están publicados son estudios comparativos retrospectivos, con lo que los resultados se deben examinar con cautela.
-Pattacini et al[6]. Realizaron un estudio de casos controles retrospectivo en 284 pacientes a tratamiento con warfarina o acenocumarol durante más de cien días. Se midió la calidad global del tratamiento y la calidad individual encontrándose que un 72.2% (IC 95% 70.7-73.7) de los pacientes con warfarina estaban dentro del rango terapéutico comparado con el 67.5% (IC 95% 65.9-68.9) de los pacientes tratados con acenocumarol (p<0.001). En cuanto a la calidad individual el 50.7 de los pacientes (IC 95% 42.5-58.9) tenía el 75% o más de sus controles dentro del rango frente al 34.5% (IC 95% 26.7-42.3) en el grupo de acenocumarol (p<0.01).
-Amián et al[7]. Realizaron un estudio retrospectivo comparativo en 106 pacientes que se dividieron en dos grupos: warfarina y acenocumarol midiendose la media de controles por paciente, los cambios de dosis realizados, el número de controles dentro de márgenes terapéuticos y el número de episodios hemorrágicos. Se realizaron una media por paciente de 13.74 controles en el grupo de warfarina y 15.09 en el de acenocumarol (p=0.04). Se realizó modificación de la dosis en 214 ocasiones en el grupo de warfarina y en 269 en el de acenocumarol (p=0.08). Durante el periodo de estudio en número de controles con INR dentro de los márgenes terapéuticos fue de 57.5% en warfarina frente a 48.5% en acenocumarol (p<0.01). En cuanto al número de episodios hemorrágicos, no se observan diferencias significativas en el número de hemorragias mayores, aunque sí en el de hemorragias globales (p=0.008) y en el de hemorragias menores (p=0.06).
-Barcellona et al[8]. Realizaron un estudio en 103 pacientes tratados con acenocumarol que fueron posteriormente cambiados a warfarina comparando un periodo de seis meses con acenocumarol y posteriormente otros seis meses con warfarina. La variable estudiada fue el TP, siendo el porcentaje de TP dentro del rango terapéutico del 59% con acenocumarol y el 62% con warfarina. El número medio de visitas por paciente fue 12 y 11 respectivamente y el número medio de visitas dentro del rango terapéutico fue de 7 en ambos grupos.
-Berini et al[9]. Realizaron un estudio retrospectivo en 240 pacientes tratados con warfarina o acenocumarol. Para valorar la calidad del tratamiento se evaluó el porcentaje de visitas con INR dentro del margen terapéutico a lo largo de un año y como calidad individual se definió el porcentaje de pacientes con el 75 o más de controles de INR en intervalo. Por último se contabilizó el número de visitas con INR igual o superior a seis. No se observaron diferencias en el número de días y de visitas para conseguir el intervalo terapéutico. La calidad general del tratamiento fue de un 65.5% de visitas con intervalo en los pacientes tratados con warfarina y del 63.4% en los que recibieron acenocumarol (p=0.22). El 30% de los pacientes con warfarina tenía el 75% más de sus visitas el INR en intervalo terapéutico frente al 22.5 de los tratados con acenocumarol. En el grupo del acenocumarol 0.3 visitas/paciente/año presentó un INR de 6 o superior frente a 0.07 en el grupo de warfarina (p=0.003).

## Evaluación de fuentes secundarias

-Opiniones de expertos:
Roncales FJ[10]. Revisa en una editorial las dos alternativas al tratamiento anticoagulante oral, concluyendo que desde el punto de vista del control analítico no está plenamente demostrada la superioridad de la warfarina sobre el acenocumarol, si se mide como calidad el porcentaje de pacientes dentro del intervalo de INR. Se constata un número mayor de hemorragias menores con warfarina, mientras que el número de hemorragias mayores es igual. Falta por realizar estudios sobre la incidencia del empleo de uno u otro fármaco en los pacientes hospitalizados, ya que su estancia puede ser más prolongada en el caso de warfarina y, por lo tanto, más onerosa. Ambos tienen ventajas e inconvenientes, pero pueden ser complementarios; así, para

intervenciones más cruentas es más rápido y cómodo acenocumarol, mientras que la warfarina es preferible en pacientes que necesiten dosis bajas, en los que sean más propensos a las hemorragias y en los que se olvidan con frecuencia de tomar el medicamento.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

**Trastornos vasculares y del sistema nervioso**
*Frecuentes (>1/100, <1/10)*
Hemorragia fatal o no fatal procedente de cualquier tejido u órgano, como consecuencia del efecto anticoagulante. Los signos, síntomas y gravedad variarán de acuerdo a la localización y grado o extensión de la hemorragia. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como parestesia, dolor de cabeza, pecho, abdomen, músculos, mareos, falta de respiración, dificultad en respirar o en tragar, hinchazón inexplicable, debilidad, hipotensión o shock inexplicable. La hemorragia durante la terapia anticoagulante no siempre se correlaciona con el tiempo de protrombina / INR.
La hemorragia que se produce cuando el tiempo de protrombina/INR está dentro del intervalo terapéutico garantiza la investigación diagnóstica, ya que puede enmascarar una lesión no sospechada previamente, ej.: tumor, úlcera, etc.
*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100):* Vasculitis. Síndrome del pie morado. Microembolización el colesterol sistémico. Intolerancia al frío y parestesia.
**Trastornos del sistema inmunológico**
*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100):* Hipersensibilidad, reacciones alérgicas, edema.
**Trastornos hepatobiliares**
*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100):* Hepatitis, daño hepático colestático, ictericia, enzimas epáticos elevados.
**Trastornos gastrointestinales**
*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100):* Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, fatiga, stenia, letargo.
**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100):* Alopecia.
*Muy raras (<1/10.000):* Necrosis de la piel y otros tejidos, dermatitis, picor.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

El Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP)[11] considera los anticoagulantes orales como medicamentos de alto riesgo, ya que cuando se utilizan incorrectamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Por ello recomienda limitar el número de presentaciones y de concentraciones disponibles, estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración e implantar prácticas de doble chequeo en la preparación y administración de estos medicamentos.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones:
*Pediatría:* No existen datos suficientes que avalen el uso en este grupo de población.
*Embarazo*: Categoría X de la FDA. Contraindicado su uso.
*Lactancia*: Prácticamente no se detecta warfarina en la leche materna, por tanto no son de temer efectos indeseados en el lactante. Los niños alimentados con leche de madres tratadas con warfarina no sufren cambios en los tiempos de protrombina.
*Ancianos*: En pacientes mayores de 60 años parece que mayor respuesta de la esperada a los efectos anticoagulantes de la warfarina.. Se recomiendan dosis iniciales bajas.
*Insuficiencia Renal*: no es necesario ajuste
*Insuficiencia hepática*: puede potenciar la respuesta a warfarina debido a la insuficiente síntesis de factores decoagulación y al metabolismo disminuido de la warfarina.

*Advertencias especiales de empleo:*
Los riesgos más graves asociados con la terapia anticoagulante con warfarina sódica son hemorragias en cualquier tejido y órgano y, menos frecuente, necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos. Es necesario un diagnóstico adecuado para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. La terapia con warfarina debe suspenderse si se sospecha que la warfarina es la causa del desarrollo de la necrosis y debe instaurarse una terapia con heparina.
En situaciones de riesgo elevado de hemorragia y predisposición a necrosis, la warfarina sódica debe administrarse con precaución.
La terapia anticoagulante con warfarina puede aumentar la liberación de émbolos, de placas ateromatosas, incrementando por tanto, el riesgo de complicaciones procedentes de la microembolización del colesterol sistémico. Cuando se observe este fenómeno, hay que interrumpir la terapia con warfarina.
En las siguientes condiciones, debe sopesarse los riesgos de la terapia anticoagulante frente a los posibles beneficios:
- Insuficiencia hepática moderada a grave.
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal.
- Trauma que puede resultar en hemorragia interna.
- Cirugía o trauma de grandes superficies expuestas.
- Catéteres.
- Hipertensión grave a moderada.
- Deficiencia conocida o sospechada en la respuesta anticoagulante mediada por proteína C: las deficiencias hereditarias o adquiridas de la proteína C o su cofactor, proteína S, se han asociado con necrosis tisulares después de la administración de warfarina. Una terapia anticoagulante concomitante con heparina duante 5 a 7 días durante el inicio de la terapia con warfarina puede minimizar la incidencia de necrosis tisular.

La determinación periódica del tiempo de protrombina (INR) es esencial. Numerosos factores, por sí solos o en combinación, estado físico o medicación concomitante pueden modificar la respuesta del paciente a los anticoagulantes. Generalmente es una buena práctica monitorizar la respuesta del paciente con determinaciones adicionales del INR en el período inmediatamente después de la salida del hospital, y cuando se empiecen, interrumpan o tomen irregularmente otras medicaciones.
Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Aldocumar® 1 mg comprimidos: Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amaranto (E-123). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

<u>-Contraindicaciones:</u>
- Embarazo.
- Falta de cooperación por parte del enfermo.
- Estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico posible, por ejemplo: diátesis hemorrágicas y/o discrasia hemática.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.
- Úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericardíacos, endocarditis lenta.
- Hipertensión grave; lesiones graves de los parénquimas hepático y renal.
- Actividad fibrinolítica aumentada (por ejemplo, después de operaciones de pulmón, próstata, etc.).
- Dosis elevadas de AINEs, miconazol (vía general y gel bucal), fenilbutazona (vía general), dosis elevada de ácido acetilsalicílico y por extrapolación otros salicilatos a dosis elevadas.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-Interacciones:

Los anticoagulantes orales son medicamentos que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones, de entre las que se describirán las de relevancia clínica. Los mecanismos relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y una disponibilidad reducida de la vitamina K. Es preciso un riguroso control de la coagulación, cuando se administra un medicamento en combinación con un anticoagulante cumarínico o se interrumpe su administración concomitante.

- Inductores enzimáticos: pueden producir inhibición del efecto anticoagulante, por inducción de su metabolismo hepático, cuando se administra conjuntamente con: aminoglutetimida, carbamazepina, fenazona, griseofulvina, barbitúricos (fenobarbital, secobarbital), rifampicina, hypericum perforatum (hierba de San Juan).
- Inhibidores enzimáticos: pueden potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de su metabolismo hepático, cuando se administra conjuntamente con: alopurinol, analgésicos (dextropropoxifeno, tramadol), antiarrítmicos (amiodarona), antibacterianos (ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, norfloxacino, ofloxacino, perfloxacina, cloranfenicol), antiulcerosos (cimetidina, omeprazol, ranitidina), cisaprida, disulfiram, estatinas (fluvastatina, lovastatina, simvastatina), fluconazol, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, interferon alfa y beta, isoniazida, itraconazol, lornoxicam, metronidazol, saquinavir, tamoxifeno, viloxazina, virus gripales inactivos.

Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: ácido etacrínico, ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroídicos (diclofenac, fenilbutazona, feprazona, ibuprofeno, ketoprofeno, mefenámico, sulindac), benziodarona, bicalutamida, carnitina, gemfibrozilo, hidrato cloral, miconazol, valproico. Hay algún estudio con clorpropamida en el que se ha registrado un aumento de su vida media, con posible potenciación del efecto antidiabético, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

- Disminución de la disponibilidad de vitamina K, con la consiguiente potenciación de la actividad anticoagulante: hormonas tiroideas (levotiroxina), neomicina.
- Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación, con la consiguiente potenciación del efecto anticoagulante: danazol, paracetamol, quinidina, quinina, vitamina E (tocoferol).

Otros mecanismos:

- Alcohol etílico: hay algún estudio en el que se ha registrado alteración de la respuesta al anticoagulante, especialmente a grandes dosis de alcohol o en pacientes con alguna alteración hepática, por disminución de los factores de coagulación y/o inducción del metabolismo hepático.
- Anticonceptivos orales: pueden producir disminución del efecto anticoagulante aunque en otros se ha potenciado este efecto. Esto parece ser debido al balance entre diversos efectos del componente estrogénico de los anticonceptivos, pudiendo predominar su efecto procoagulante mediante un aumento de la síntesis de factores de coagulación, o su efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante.
- Ascórbico, ácido: altas dosis de ácido ascórbico (2 g/día o más) pueden disminuir la absorción del anticoagulante, con posible inhibición de su efecto, por probable producción de diarrea.
- Benzbromarona: puede potenciar la acción y/o toxicidad del anticoagulante. No se conoce el mecanismo.
- Cefalosporinas (cefamandol): puede potenciar el efecto anticoagulante con riesgo de hemorragia, con acción antivitamínica K.
- Clofibrato: puede potenciar el efecto anticoagulante. Hay varios mecanismos como disminución de la disponibilidad de vitamina K, desplazamiento del anticoagulante de su unión a proteínas plasmáticas o inhibición de su metabolismo hepático.
- Disopiramida: puede haber una posible inhibición o potenciación de la acción anticoagulante, por acción de la disopiramida.
- Diuréticos (clortalidona, espironolactona): puede producir reducción del tiempo de protrombina, por posible hemoconcentración de los factores de coagulación, debido al efecto diurético.
- Estanozolol: puede potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, por posible aumento de factores de coagulación y disminución de la disponibilidad de vitamina K o aumento de la sensibilidad de los receptores a la acción de los anticoagulantes.

- Fenitoina: puede producir variaciones en los niveles plasmáticos del anticoagulante. puede existir inducción de su metabolismo hepático, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas e incluso la fenitoina puede alargar el tiempo de protrombina en algunos de los pacientes.
- Flutamida: puede aumentar el tiempo de protrombina. Se desconoce el mecanismo.
- Ginseng: puede producir una posible inhibición del efecto anticoagulante. Se desconoce el mecanismo.
- Piracetam: puede producir potenciación del efecto anticoagulante, con presencia de hemorragia. Se desconoce el mecanismo.
- Propranolol: puede producir aumento de los niveles plasmáticos de warfarina, con posible potenciación de su efecto. No se conoce el mecanismo.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): puede producir disminución de los niveles del anticoagulante y riesgo de hemorragias. Existen dos mecanismos opuestos: inhibición de la absorción de warfarina y disminución de la disponibilidad de vitamina K.
- Salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal): pueden producir una posible potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia.
- Sucralfato: puede producir una posible inhibición del efecto por reducción de la absorción del anticoagulante, al alcalinizarse el tracto intestinal.
- Sulfametoxazol, puede producir un aumento del tiempo de protrombina, con riesgo de hemorragia, por posible alteración del receptor de warfarina, aumentando su sensibilidad.
- Tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina): puede potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, por adición de sus efectos hipotrombinémicos.
- Vitamina K (fitomenadiona, menadiona): puede inhibir el efecto anticoagulante, por antagonismo de sus acciones sobre la síntesis de los factores de coagulación.

**Interacciones nutricionales:**
Alimentos ricos en vitamina K (cereales, brécol, col, zanahorias, menudillos de ave, etc.)

### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Al ser considerados los anticoagulantes orales como medicamentos de alto riesgo y ser las presentaciones solicitadas de este fármaco similares en tamaño y de colores muy parecidos se recomienda incluir en la Guía las mínimas presentaciones posibles. Otras recomendaciones para prevenir la confusión entre las distintas dosis son evitar la presencia de stock en planta y revisión de la dispensación en el Servicio de Farmacia.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

| **Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s** | | |
|---|---|---|
| | **medicamento** | |
| | **Acenocumarol**<br>Sintrom® | **Warfarina**<br>Aldocumar® |
| **Precio unitario (PVL+IVA) *** | 0.06 € | 0.03-0.07 € |

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Warfarina ha demostrado en diversos ensayos clínicos su efecto anticoagulante en profilaxis de distintos tromboembolismos y la prevención de complicaciones tromboembólicas tras infarto de miocardio, fibrilación auricular, ictus y sustitución de válvulas cardiacas.
- Comparado con acenocumarol posee una vida media más larga. Los estudios comparativos entre ambos fármacos son de tipo retrospectivo y no han conseguido demostrar una mayor

eficacia de la warfarina en cuanto a mantenimiento del INR dentro del margen terapéutico o una disminución de los controles y consultas.
- En el apartado de seguridad tampoco está muy claro si las complicaciones hemorrágicas menores son más o menos frecuentes, siendo las complicaciones hemorrágicas mayores similares.
- El coste de ambos fármacos es muy bajo.
- En pacientes con tratamiento ambulatorio iniciado con warfarina resulta complicado el cambio de anticoagulante oral. Dado que cada vez es mayor el número de pacientes tratados ambulatoriamente con warfarina, la recomendación es incluirlo en la Guía Farmacoterapéutica.
- Para intentar evitar al máximo los errores de medicación que se puedan dar por confusión de dosis, se recomienda incluir sólo dos presentaciones en la Guía, de 1 y 3 mg.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 7/09/2010 Fecha de notificación: 26/10/2010

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en la Guía Farmacoterapéutica warfarina de 1 y 3 mg

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

***ANEXO***

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Cristina Calzón Blanco declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

**Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":**

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**
**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**
**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**
**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**
**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha técnica de Aldocumar®. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63063&formato=pdf&formulario=FICHAS
[2] CEDER Coumadin®, Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf
[3] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-974.
[4] Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for prevention of prosthetic valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circ*. 1985;72:1059-1063.
[5] Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1990;322:428-432.
[6] Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality for oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). Thrombosis and Haemostasis 1994; 71(2): 188-91.
[7] Amián A, Rodríguez JN, Muñiz R, Diéguez JC, Moreno MV, Quesada JA et al. Estudio comparativo de la estabilidad del tratamiento anticoagulante oral (warfarina versus acenoculmarol). Sangre 1996; 41 (1): 9-11.
[8] Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocumarol: which is better in the management of oral anticoagulants?. Thrombosis and Haemostasis 1998; 80(6): 899-902.
[9] Berini EL, Galan P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. Medicina Clínica 2008; 131(3): 96-7.
[10] Roncales FJ. Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol?. Medicina Clínica 2008; 131(3): 98-100.
[11] Medicamentos de alto riesgo. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, enero 2008. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf