

**INCREMENTO DEL INR POR EL USO CONCOMITANTE DE ACETAMINOFÉN
Y WARFARINA**

INVESTIGADORES

Javier Mauricio Ceballos Rueda
Cesar Augusto González Giraldo

COINVESTIGADOR

Héctor Alejandro Holguín Yepes

ASESOR

Francisco Luis Ochoa Jaramillo

**Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Observatorio de la Salud Pública**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Análisis de impacto de medidas curativas y preventivas en salud

Medellín - Julio 2011

**INCREMENTO DEL INR POR EL USO CONCOMITANTE DE ACETAMINOFÉN
Y WARFARINA**

INVESTIGADORES

Javier Mauricio Ceballos Rueda
Cesar Augusto González Giraldo

COINVESTIGADOR

Héctor Alejandro Holguín Yepes

ASESOR

Francisco Luis Ochoa Jaramillo

**Para aspirar al título académico de
Magíster en Epidemiología**

**Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología**

Medellín - Julio 2011

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	10
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	13
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
2. MARCO TEORICO	15
2.1. ANTICOAGULACIÓN ORAL	15
2.1.1. <i>Antecedentes históricos</i>	15
2.1.2. <i>Utilidad clínica de la terapia anticoagulante oral – TAO</i>	16
2.2. WARFARINA.....	17
2.2.1. <i>Propiedades farmacológicas</i>	17
2.2.2. <i>Mecanismo de acción</i>	17
2.2.3. <i>Farmacocinética</i>	19
2.2.4. <i>Indicaciones clínicas</i>	20
2.2.5. <i>Dosis y Monitorización</i>	21
2.2.6. <i>Complicaciones y contraindicaciones</i>	22
2.2.7. <i>Riesgo de sangrado</i>	23
2.2.8. <i>Sobreanticoagulación con Warfarina</i>	24
2.3. ACETAMINOFÉN	25
2.3.1. <i>Antecedentes históricos</i>	25
2.3.2. <i>Mecanismo de acción</i>	26
2.3.3. <i>Farmacocinética</i>	29
2.3.4. <i>Toxicidad</i>	30
2.4. FACTORES DE RIESGO QUE AUMENTAN EL INR	31
2.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	32
2.6. INTERACCIÓN WARFARINA – ACETAMINOFÉN.....	33
3. HIPÓTESIS	37
4. OBJETIVOS	38
4.1. <i>Objetivo general</i>	38
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	38
5. METODOLOGÍA	39

5.1.	<i>Tipo de estudio</i>	39
5.8.	<i>Diseño muestral</i>	46
5.9.	<i>Descripción de las variables</i>	47
5.9.1.	<i>Diagrama de variables</i>	47
5.9.2.	<i>Tabla de variables</i>	48
5.10.	<i>Técnicas de recolección de información</i>	51
5.10.1.	<i>Fuentes de información</i>	51
5.10.2.	<i>Proceso de obtención de la información</i>	51
5.11.	<i>Control de errores y sesgos</i>	52
5.11.1.	<i>Sesgos de información</i>	53
5.11.2.	<i>Sesgos de selección</i>	53
5.11.3.	<i>Sesgos de confusión</i>	54
5.12.	<i>Técnicas de procesamiento y análisis de los datos</i>	54
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	57
7.	RESULTADOS	58
7.1.	<i>Descripción de la población estudiada</i>	58
7.1.1.	<i>Características demográficas y clínicas de los pacientes anticoagulados con warfarina</i>	58
7.1.2.	<i>Comparación de los pacientes anticoagulados con warfarina según exposición o no al factor de riesgo</i>	60
7.1.3.	<i>Efecto del acetaminofén en el aumento del INR en los pacientes anticoagulados con warfarina</i>	62
7.1.4.	<i>Análisis del riesgo de incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades con el uso conjunto de Warfarina y Acetaminofén en pacientes anticoagulados</i>	64
7.1.5.	<i>Factores asociados con el aumento del INR igual o mayor a 0,5 en los pacientes anticoagulados con warfarina</i>	65
7.1.6.	<i>Eventos clínicos significativos en los pacientes anticoagulados con warfarina</i>	70
8.	DISCUSIÓN	71
9.	CONCLUSIONES	78
10.	BIBLIOGRAFÍA	80

LISTA DE TABLAS

	PAG
Tabla 1. Tabla de variables	48
Tabla 2. Características de los pacientes anticoagulados con warfarina.	59
Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los Pacientes anticoagulados con warfarina según exposición o no al factor de riesgo.	62
Tabla 4. Distribución de las dosis prescritas de acetaminofén, en el grupo expuesto al factor de riesgo en los pacientes anticoagulados con warfarina.	63
Tabla 5. Comparación del incremento de INR igual o mayor a 0,5 entre el mes inicial y el final de seguimiento, acuerdo a la exposición o no del factor de riesgo.	65
Tabla 6. Comparación de otros factores que pudieran aumentar el INR igual o mayor a 0,5 unidades en los pacientes anticoagulados con warfarina.	66
Tabla 7. Descripción del análisis estratificado para todas las variables.	68

Tabla 8. Recodificación de variables para el modelo de regresión logística multivariante.	69
Tabla 9. Regresión Logística Multivariable de los factores que presumiblemente pudieran aumentar el INR $\geq 0,5$ unidades	70

LISTA DE FIGURAS

	PAG
Figura 1. Mecanismo de acción y enzimas metabolizadoras de los isómeros R y S de la warfarina, respectivamente.	18
Figura 2. Mecanismo de acción del Acetaminofén, vía inhibición de prostaglandinas.	28
Figura 3. Figura propuesta del mecanismo del efecto mediado por la warfarina y el acetaminofén sobre la coagulación.	36
Figura 4. Diagrama de la metodología realizada.	45
Figura 5. Diagrama de variables a analizar en el estudio.	47
Figura 6. Comparación entre las mediciones del INR al inicio y al final de seguimiento, de acuerdo a la exposición o no del factor de riesgo.	64

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestros agradecimientos a:

COOMEVA EPS Medellín – Colombia, principalmente a todos los integrantes de la Unidad de Prevención Clínica por su apoyo y valiosa colaboración en la realización de este proyecto.

Francisco Luis Ochoa, Epidemiólogo, Asesor y Coordinador de la Maestría en Epidemiología, Universidad CES, por sus valiosos aportes en la realización de este proyecto.

RESUMEN

En este estudio se evaluó el uso concomitante de warfarina y acetaminofén sobre el aumento del *International Normalized Ratio* (INR), en una población con terapia ambulatoria de la ciudad de Medellín, Colombia.

Se realizó un estudio de cohortes. Para ello fue ingresada la información clínica de 63 pacientes, mayores de 18 años. Se denominó grupo expuesto al constituido por 21 pacientes que utilizaron conjuntamente acetaminofén y como grupo no expuesto a 42 pacientes en tratamiento con warfarina exclusivamente. Como evento final, se consideró un incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades.

En el grupo de individuos expuestos se observó un aumento en el INR al mes siguiente de haber iniciado el tratamiento con acetaminofén (mediana: 3,06) comparado con el momento de ingreso al estudio (mediana: 2,63), (valor $p=0,003$). En contraste, en el grupo de individuos no expuestos no se observaron diferencias en los valores del INR entre los tiempos evaluados (mes cero: mediana: 2,63 vs. mes 1: mediana: 2,75, valor $p=0,115$). El uso de warfarina y acetaminofén, representó un riesgo de 2,5 veces de incrementar el INR por encima de 0,5 unidades, en comparación con los pacientes que no emplean conjuntamente estos medicamentos. Durante el tiempo de seguimiento no se presentaron eventos clínicos negativos.

Los resultados demuestran que la utilización simultánea de warfarina y acetaminofén, puede causar un mayor efecto anticoagulante, debido a un aumento del INR igual o mayor de 0,5 unidades y, por tanto, a un mayor riesgo potencial de sangrado.

Palabras claves: Warfarina, acetaminofén, Cociente Internacional Normalizado (INR), interacción medicamentosa, Colombia, hemorragia

ABSTRACT

This study evaluated the concomitant use of warfarin and acetaminophen on the increase in International Normalized Ratio (INR) in an outpatient therapy population of Medellin, Colombia.

We conducted a cohort study. This was admitted to the clinical information of 63 patients over 18 years. Exposed group was called up for 42 patients who used acetaminophen together and as a group not exposed to 21 patients treated with warfarin alone. As the final event, was considered an increase in INR equal to or greater than 0,5 units.

In the group of exposed individuals showed an increase in INR per month after starting treatment with acetaminophen (median: 3,06) compared to the time of study entry (median: 2,63) (p value = 0,003). In contrast, in the unexposed group showed no differences in INR values between the times tested (zero months, median: 2,63 vs. Month 1: median: 2,75, p value = 0,115). The use of warfarin and acetaminophen, represented a 2,5-fold risk increase the INR above 0,5 units, compared with patients not using these drugs together. During the follow-up period there were no adverse clinical events.

The results show that the simultaneous use of warfarin and acetaminophen can cause an increased anticoagulant effect due to an increase in INR equal to or greater than 0,5 units and therefore to an increased risk of bleeding.

Keywords: *Warfarin, acetaminophen, International Normalized Ratio (INR), drug interactions, Colombia, hemorrague.*

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La terapia de anticoagulación oral (TAO) a largo plazo con warfarina es una de las intervenciones más efectivas para la prevención primaria del accidente cerebrovascular, en aquellos pacientes que tengan un aumento de los factores de riesgo en patologías como fibrilación auricular (FA), prótesis valvular (PV), trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TP), según las Guías Basadas en Evidencia del Colegio Americano de Medicina del Tórax **(1)**.

La monitorización de la efectividad y la seguridad de la TAO con warfarina están basadas en el valor del *International Normalized Ratio* (INR), el cual se encuentra establecido de acuerdo a cada enfermedad. Por ejemplo, para la TP, TVP y FA, el Colegio Americano de Medicina del Tórax, ha recomendado en sus dos últimas guías basadas en evidencia, publicadas en el 2004 y la más reciente del 2008, mantener un valor de INR de $2,5 \pm 0,5$ y para los pacientes con PV, recomienda mantener un valor de INR de $3,0 \pm 0,5$ indefinidamente **(1,2)**.

El uso cada vez más generalizado de la TAO ha llevado a una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos, a causa del incremento del INR y con ello la sobreanticoagulación, entre ellos la hemorragia intracraneal asociada al uso de warfarina **(3)**. La hemorragia intracraneal es una peligrosa condición para la vida que se asocia con una importante morbilidad y mortalidad en la práctica clínica **(4)**. En un estudio realizado por Rosand et al **(5)**, se reportó que el 23 % de los pacientes que presentaron hemorragia intracraneal, estaban en tratamiento con

warfarina y reportaron que la tasa de mortalidad a tres meses en estos pacientes fue de 52,0 %, comparada con la observada en aquellos que no que no estaban tomando warfarina (25,8 %).

Con relación al acetaminofén, se conoce hoy en día que es un fármaco de gran importancia y utilización a nivel clínico, y su eficacia en el alivio del dolor y la fiebre es ampliamente conocida. A diferencia de otros fármacos comúnmente utilizados para reducir el dolor y la fiebre (por ejemplo, medicamentos, antiinflamatorios no esteroides (AINE's), como la aspirina, el ibuprofeno y naproxeno), el acetaminofén, en dosis recomendadas, no causa los efectos adversos que sí se asocian al uso de los AINE's, tales como malestar estomacal y sangrados gastrointestinales; además, se considera seguro cuando se usa de acuerdo a las instrucciones de su prescripción o el etiquetado primario de las presentaciones comerciales disponibles **(6)**.

En la práctica clínica, AINE's y el acetaminofén son los medicamentos de primera línea para el manejo analgésico y antipirético en los pacientes que reciben warfarina, bien sea prescritos por el médico tratante o automedicado por el paciente (principalmente por ser un medicamento de venta libre) **(7,8)**.

Diferentes observaciones coinciden en afirmar que existe una estrecha relación temporal y dosis dependiente entre la administración de acetaminofén y warfarina, con un incremento del INR y del efecto anticoagulante **(9-11)**, lo cual se relaciona estrechamente con el riesgo de eventos hemorrágicos, tan graves como las hemorragias intracraneales y hasta la muerte.

En la literatura se encuentran estudios observacionales y clínicos que reportan un aumento del INR debido a la interacción medicamentosa entre la warfarina y el acetaminofén, incluso se ha demostrado una dosis - dependencia entre el INR y la cantidad de acetaminofén administrada semanalmente **(12)**. Otros estudios, reportaron el aumento significativo del INR con dosis de acetaminofén de cuatro gramos al día utilizados por 14 días **(10,11,13)**. Sólo un estudio reportó aumentos estadísticamente significativos en el INR cuando hubo exposición a la interacción de warfarina y acetaminofén en dosis de dos gramos al día, utilizado continuamente por dos semanas **(14)**. Con estos reportes se puede concluir que la asociación del acetaminofén utilizado conjuntamente con la warfarina, es considerado un factor de riesgo en el aumento significativo del INR, sin embargo, las metodologías epidemiológicas utilizadas en los estudios reportados no son las utilizadas en la práctica clínica habitual de nuestro sistema de salud.

1.2. Justificación

Teniendo en cuenta, **1)** la variabilidad individual en la efectividad y seguridad de la warfarina, **2)** la poca o insuficiente adherencia terapéutica, el uso inadecuado de los medicamentos y la automedicación por parte paciente, **3)** las comorbilidades y por ende la polimedición y **4)** las dificultades en la monitorización de la efectividad y seguridad de la TAO por parte del personal médico; se hace necesario realizar acciones de prevención de las interacciones medicamentosas (IM) entre la warfarina y otros medicamentos, como por ejemplo el acetaminofén.

Con base en lo anterior es necesario evaluar la variación del INR en pacientes con TAO con warfarina que utilizan conjuntamente acetaminofén a diferentes regímenes (dosis y tiempo), en una población de pacientes de la ciudad de

Medellín (Colombia), con el fin de ofrecer a los encargados de la atención de salud información válida y oportuna para la prevención de la interacción medicamentosa (IM) entre la warfarina y el acetaminofén; y en los casos en los cuales el uso de acetaminofén sea clínicamente necesario, servir de base para el eficiente seguimiento y la oportuna monitorización de la efectividad y seguridad de la warfarina.

1.3. Pregunta de investigación

¿Se incrementa en más de 0,5 unidades el INR en pacientes anticoagulados con warfarina y a quienes se les prescribe acetaminofén?

2. MARCO TEORICO

2.1. Anticoagulación oral

2.1.1. Antecedentes históricos

La historia de la TAO comenzó con la presencia de una enfermedad hemorrágica en el ganado vacuno, en la década de 1920 en el medio oeste de los Estados Unidos **(15)**. La causa fue identificada en el consumo del ensilado de trébol dulce podrido. La sustancia responsable de la hemorragia fue aislada e identificada en 1939 como dicoumarol, en el laboratorio de Karl Paul Link de la Universidad de Wisconsin **(16)**.

El dicoumarol fue introducido en la medicina como anticoagulante en 1941. Luego fue sintetizado un análogo llamado warfarin que se utilizó eficazmente como rodenticida. El nombre warfarin, proviene de las iniciales WARF por *Wisconsin Alumni Reserch Foundation* (institución que patento la sustancia) y el sufijo ARIN por ser un derivado del coumarin. Después de lograr el éxito como rodenticida, la warfarina hizo su transición a la medicina como anticoagulante oral, bajo el nombre comercial de coumadin **(16)**.

2.1.2. Utilidad clínica de la terapia anticoagulante oral

La terapia anticoagulante se refiere al manejo a corto o a largo plazo que utiliza entre otros: heparinas (no fraccionadas o fraccionadas conocidas como heparinas de bajo peso molecular) y anticoagulantes orales (ACO). Estos medicamentos son claramente efectivos en la prevención de eventos vasculares serios en pacientes de alto riesgo o como tratamiento de trombosis venosas o arterial aguda **(1)**. La TAO indicada en forma rutinaria en este tipo de pacientes, ofrece una mayor ganancia en salud y en costo/efectividad. Dentro de los fármacos para la TAO disponibles, los más usados en la actualidad son los derivados cumarínicos, entre ellos el de mayor utilidad es la warfarina. Estos medicamentos son antagonistas de la vitamina K, cuyo efecto anticoagulante es principalmente debido a la inhibición de la activación de los factores de la coagulación II, XII, IX y X; y de las proteínas C, S y Z, todos ellos con gran actividad en la cascada de coagulación **(1)**

En la actualidad, el uso de TAO constituye una farmacoterapia clínica habitual, primordialmente en pacientes con problemas o alteraciones cardiovasculares y tromboembólicas **(1)**. Desde finales de la década pasada se ha demostrado la utilidad de la TAO para nuevas indicaciones y usos, lo que ha desencadenado un aumento en la incidencia de eventos hemorrágicos en estos pacientes, especialmente en los mayores de 80 años **(17,18)**. La evidencia indica que el ACO más usado es warfarina **(1)**, cuya ventaja aparentemente es una vida media más larga y mayor estabilidad en mantener los niveles terapéuticos deseados, lo que aún es cuestionado **(19)**.

2.2. WARFARINA

2.2.1. Propiedades farmacológicas

La warfarina es un ACO que se utiliza desde 1960, en una variedad de indicaciones, entre ellas, la prevención primaria y secundaria de tromboembolismo venoso (TEV), embolia sistémica y los accidentes cerebrovasculares (ACV), al igual que para la prevención primaria y tratamiento agudo del infarto de miocardio para la prevención de infarto cerebral (IC), infartos recurrentes (IR) y muerte **(1)**.

2.2.2. Mecanismo de acción

La warfarina es un derivado cumarínico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la enzima -Vitamina K epóxido reductasa- (Ver Figura 1), la cual convierte la vitamina K a su forma activa. La disminución de la cantidad de esta vitamina en el organismo lleva a una depleción de los factores de la coagulación dependientes de Vitamina K (factores II, XII, IX y X), debido a que la vitamina K es la responsable de su activación mediante una reacción de carboxilación en la porción N terminal de los mismos. Además, la carboxilación de las proteínas reguladoras de la anticoagulación C, S y Z que son los anticoagulantes naturales, también son inhibidas. Debido a que este efecto anticoagulante se ve aproximadamente entre las 36 y 48 horas después de la dosis inicial, se hace necesario en la práctica clínica el uso de heparinas hasta alcanzar el INR óptimo **(20-22)**.

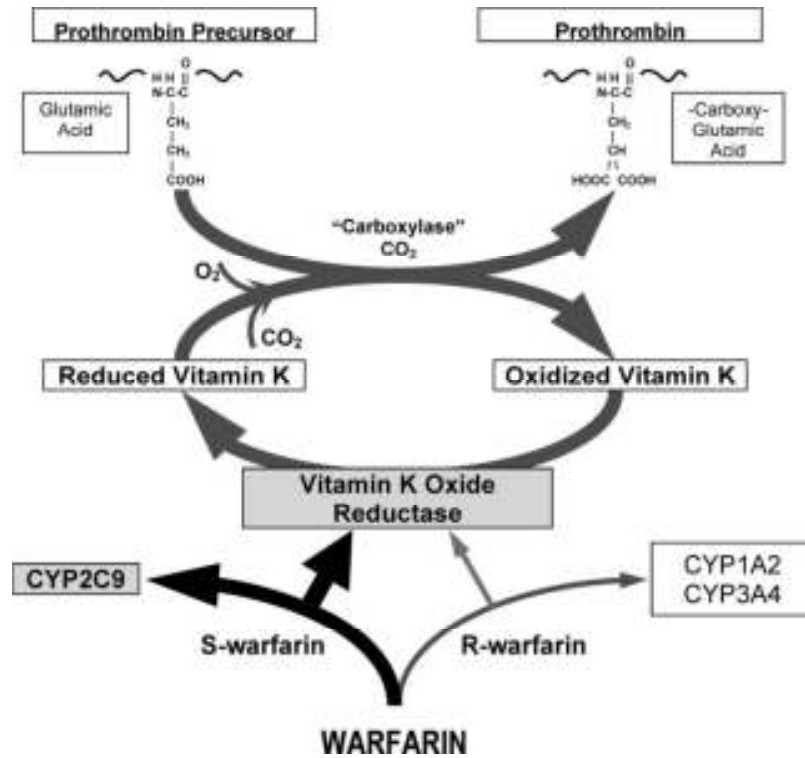


Figura 1. Mecanismo de acción y enzimas metabolizadoras de los isómeros R y S de la warfarina, respectivamente. Tomado de Ansell J (2008)(1)

A nivel del mercado farmacéutico, existen preparaciones comerciales de warfarina compuestas por mezclas racémicas de los isómeros R y S, siendo el isómero S mucho más potente que el R en su antagonismo de la VIT-K. La efectividad de la S-warfarina representa entre el 60-70 % de la respuesta anticoagulante en general, mientras que el enantiómero R es responsable de aproximadamente el 30 40 % (23).

2.2.3. Farmacocinética

La warfarina tiene una alta absorción por vía gastrointestinal (90 %), con un pico de concentración a las cuatro horas **(21)**, posee un pico de acción anticoagulante a los tres días (36-40 horas) de iniciado del tratamiento y una vez se produzca el aclaramiento de los factores procoagulantes biológicamente activos, en especial de la protrombina, la cual tiene una vida media larga de 72 horas aproximadamente. Cerca del 99 % de la warfarina que es absorbida se une a las proteínas plasmáticas **(21)**.

La disfunción hepática puede aumentar la respuesta a través de la síntesis alterada de los agentes de coagulación y disminución del metabolismo de la warfarina. Los pacientes con un bajo peso corporal, albúmina sérica baja, insuficiencia cardíaca congestiva significativa, enfermedad hepática u otros medicamentos con interacciones pueden requerir dosis más bajas. El aclaramiento renal no juega un papel importante en la respuesta a la warfarina. Aunque no existen alteraciones en la farmacocinética de la warfarina con la edad, los adultos mayores parecen mostrar una mayor respuesta clínica a la warfarina, debido a que hay un mayor aumento en el tiempo de protrombina (TP) y en (INR). La etiología de este efecto es desconocido **(21)**.

2.2.4. Indicaciones clínicas

Las indicaciones más frecuentes en donde está indicado el tratamiento con warfarina son **(1,21)**:

- ✓ Enfermedad valvular mitral reumática con o sin FA, falla cardíaca (ICC) y presencia de trombo atrial.
- ✓ Pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) y con riesgo elevado de tromboembolismo sistémico (TES) o pulmonar (TEP).
- ✓ Pacientes >65 años con fibrilación auricular de origen no valvular con o sin factor de riesgo: hipertensión arterial, diabetes mellitus, falla cardíaca y disfunción ventricular.
- ✓ Pacientes con FA asociada a enfermedad valvular cardíaca o prótesis, trombos intracardiacos, tiroxicosis o tromboembolismo no cerebral.
- ✓ Portadores de válvula cardíaca bioprotésica con riesgo para embolismo como: historia de TES, trombo atrial izquierdo, crecimiento de aurícula izquierda persistente o falla cardíaca persistente.
- ✓ Trombofilias primarias (deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina o enfermedades de la colágena) en situaciones de embarazo, puerperio, trauma, cirugía o enfermedad intercurrente con alto riesgo para trombosis.
- ✓ Miocardiopatía dilatada o falla cardíaca
- ✓ Historia de embolismo sistémico o pulmonar o trombofilia.
- ✓ Prevención secundaria del evento vascular cerebral (EVC) cardiombólico por enfermedad cardíaca valvular o IAM reciente.

2.2.5. Dosis y monitorización

En la práctica diaria no existe completa claridad respecto a cuál debe ser la dosis inicial de warfarina y a pesar de que las mutaciones genéticas se vienen estudiando ampliamente como determinantes de la respuesta inicial al medicamento, no se recomienda la detección temprana de las mismas, para decidir el inicio de tratamiento **(21,24)**. Cuando se compara dosis de carga de 5 mg o 10 mg, los resultados no han sido concluyentes respecto a la efectividad, ya que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas pueden obedecer a la heterogenicidad de las poblaciones incluidas en los estudios **(1,24,25)**. Por esta razón, la decisión de la mejor dosis inicial debe individualizarse de acuerdo con el contexto de cada paciente, aunque generalmente para pacientes ancianos, desnutridos, polimedicados, con falla cardiaca congestiva, disfunción hepática, déficit conocido de proteína C – S y alto riesgo de sangrado, se indica una dosis inicial de 5 mg, con titulación de acuerdo a los valores de INR, con el objeto de disminuir la tasa de complicaciones que se relacionan con el medicamento y de que se permita la suspensión de la heparina una vez se obtengan valores adecuados de INR durante 48 horas consecutivas **(1,21,25)**.

Como se describió previamente, el aclaramiento de factores procoagulantes biológicamente activos se alcanza, en promedio, hasta las 72 horas de inicio de tratamiento, sin embargo, la inhibición de algunos de estos factores como el X y el IX, se puede obtener en forma homogénea al final del quinto día **(21)**. Sin embargo, el Colegio Americano de Medicina del Tórax recomienda iniciar la monitorización del INR al segundo o tercer día de iniciado el TAO con warfarina y

una vez obtenidos rangos estables del INR, se recomienda monitorizar este valor cada cuatro semanas **(1)**.

2.2.6. Complicaciones y contraindicaciones

Las enfermedades que contraindican de manera absoluta el uso de warfarina y que ameritan un seguimiento son las siguientes **(1,21)**:

- ✓ Hemorragia activa
- ✓ Úlcera péptica activa
- ✓ Defectos conocidos de la warfarina

Las enfermedades que contraindican de manera relativa o precauciones con el uso de warfarina y que ameritan seguimiento son las siguientes **(1,21)**:

- ✓ Trombocitopenia (menor de 50000) o disfunción plaquetaria
- ✓ Evento vascular cerebral hemorrágico reciente
- ✓ Síndrome de necrosis asociada al uso de warfarina
- ✓ Cirugías mayores o procedimientos invasivos electivos
- ✓ Datos de insuficiencia hepática o ingesta excesiva de alcohol
- ✓ Hipertensión severa no controlada (>180/100 mmHg)
- ✓ Pacientes con inestabilidad psicológica y social
- ✓ Demencia o deterioro cognitivo grave

- ✓ Primer trimestre de embarazo
- ✓ Uso de analgésicos y antiinflamatorio no esteroides (AINES) por periodos prolongados

2.2.7. Riesgo de sangrado

El problema inherente a la anticoagulación es el sangrado en los pacientes que se encuentren en tratamiento con warfarina; están establecidas unas metas terapéuticas con el fin de lograr la prevención de los eventos trombóticos reduciendo al mismo tiempo el riesgo de hemorragia. Se ha establecido que los niveles de INR entre dos y tres son lo que más se adecuan para este propósito, excepto en aquellos pacientes con válvulas mecánicas, cuyos valores se espera que sean mayores (entre 2.5 y 3.5 para los que tienen dispositivos de última generación) **(21)**.

La hemorragia intracraneal es el evento adverso de mayor severidad asociada al tratamiento con warfarina, debido a que los pacientes rara vez se recuperan completamente. Los sitios fisiológicos más comunes de sangrado, en pacientes tratados con warfarina son el tracto gastrointestinal, las vías genitourinarias, y los tejidos blandos **(21)**. Valores de INR por encima de cuatro, aumenta la probabilidad de sangrado; aumentando el doble por cada punto de INR por encima de 3. Sin embargo, la incidencia total de hemorragias relacionadas con el uso de warfarina es de apenas 1,3 % (con un incremento progresivo del 0,3 a 0,5 por año y una incidencia para sangrados mayores de 2,3/100 pacientes/año, con accidente

cerebrovascular en 0,5/100 pacientes/año, y hemorragia letal en 0,4/100 pacientes/año **(26, 27)**.

Se debe tener en cuenta que las tasas de hemorragia en los ensayos clínicos pueden no reflejar la experiencia de eventos adversos (EA) con la warfarina a nivel ambulatorio. Además, diferentes factores específicos en el tratamiento, que son potencialmente modificables, como la intensidad, la estabilidad, la duración del uso de la warfarina, el uso de otros medicamentos incrementan del riesgo de sangrado, y los factores de riesgo que son específicos para cada pacientes que no suelen ser modificables, deben evaluarse al estimar el riesgo de hemorragia en un paciente **(21)**.

2.2.8. Sobreanticoagulación con warfarina

La sobreanticoagulación con warfarina está definida como la manifestación de un INR superior a cuatro. Este EA, cada vez aumenta su incidencia, debido al uso creciente de la TAO **(21,28)**. La utilización de warfarina, se asocia con la aparición de EA, las cuales pueden aumentar los ingresos hospitalarios y la morbilidad asociada la falta de adherencia al tratamiento, a su inadecuada utilización; principalmente por la asociación con otras enfermedades e interacciones medicamentosas por el alto consumo de otros medicamentos concomitantes, bien sean prescritos por el médico o automedicados por los propios pacientes.

En Estados Unidos, la warfarina está asociada con el 17% de las consultas por Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), entre ellas la más frecuente son las sobreanticoagulaciones asociadas al uso de medicamentos con acción en el

sistema hemodinámico **(29)**. En un estudio realizado por Tribiño et al., **(30)** en el año 2006, en una institución de salud de tercer nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá, Colombia; se detectaron 268 RAM en 208 de los 836 pacientes que ingresaron en el servicio de medicina interna durante cinco meses. El sistema más frecuentemente afectado fue el hematológico (33,9 %), siendo el exceso de coagulación el de mayor proporción, 78 de los 268 RAM (29,1%). Los medicamentos que actúan en sangre, fueron los más frecuentemente relacionados con las RAM detectadas (37,6 %), y de estas, el uso de warfarina estuvo asociado al 6,3 % de los eventos.

En el ámbito ambulatorio, Newman et al **(31)**, analizaron los pacientes ambulatorios de acuerdo a sus valores de INR, independientemente de sus síntomas de consulta, y encontraron que en los servicios de consulta externa entre 11 y 58 % de los pacientes tuvieron niveles inadecuados, mientras que en urgencias el 72 % estaban en esta condición, de estos últimos el 29 % correspondía a un INR mayor de 3 y un 11 % por encima de cinco, sólo el 7 % tenía sangrado mayor y necesitó algún manejo adicional.

2.3. ACETAMINOFÉN

2.3.1. Antecedentes históricos

El acetaminofén fue puesto a la venta en los Estados Unidos en 1955 y en 1956 en el Reino Unido **(32)**, y desde ese tiempo ha sido el analgésico y antipirético más comúnmente utilizado para el manejo de la fiebre y el dolor leve a moderado **(33,34)**. Al principio, el acetaminofén estuvo disponible únicamente con receta

médica, para el alivio del dolor y la fiebre, y fue anunciado como "inocuo para el estómago", debido a que otros analgésicos de la época contenían ácido acetilsalicílico, un irritante conocido del estómago. Sin embargo, en abril del 2009 la Food and Drug Administration (FDA) obliga a los laboratorios fabricantes a informar al consumidor que el acetaminofén es altamente inseguro y tóxico e incluso puede llegar a ser mortal, en virtud que puede causar insuficiencia hepática **(35)**. El comité asesor de la FDA, llegó a la conclusión que la dosis única de acetaminofén para adultos no debería superar los 650 miligramos, una cantidad significativamente inferior que los 1,000 miligramos actuales que contienen a menudo dos pastillas de algunos analgésicos y antipiréticos de venta libre. El panel de 37 médicos y otros expertos también infirieron que la dosis máxima total en 24 horas, que ahora es de 4,000 miligramos, también debería reducirse.

2.3.2. Mecanismo de acción

Durante mucho tiempo se ha creído que el mecanismo de acción del acetaminofén, aunque incierto y debatido en la actualidad, es similar al del ácido acetilsalicílico (ASA) y otros AINE's. Es decir, que actúa reduciendo la síntesis de prostaglandinas (PG), compuestos relacionados al dolor, inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) **(33)**. El acetaminofén reduce la piroxia por acción sobre el centro de regulación hipotalámico del calor, esto da lugar a vasodilatación periférica aumentando el flujo sanguíneo a través de la piel y aumentando así la pérdida de calor por radiación, convección, conducción y evaporación **(34)**.

Sin embargo, hay diferencias importantes entre los efectos farmacológicos de los AINE's y el acetaminofén; las PG participan en los procesos inflamatorios, pero el acetaminofén no presenta actividad antiinflamatoria, además, la COX también

participa en la síntesis de tromboxanos que favorecen la coagulación de la sangre, por ello, AINE's como el ASA, tiene efectos anticoagulantes, pero el acetaminofén no tiene dicha propiedad **(32)**. Finalmente, el ASA y otros AINE's son perjudiciales para la mucosa gástrica, donde las PG desempeñan un papel protector, pero en este caso el acetaminofén es seguro a dosis terapéuticas **(33)**. De esta forma, mientras el ASA actúa como un inhibidor irreversible de la COX y bloquea el centro activo de la enzima directamente, el acetaminofén la bloquea indirectamente y este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos **(36)**.

Además de las acciones terapéuticas anteriormente citadas, el acetaminofén tiene un efecto analgésico central, que es mediado a través de la activación de vías serotoninérgicas descendentes. Desde hace algunos años existe un debate sobre su principal sitio de acción, que puede ser la inhibición de la síntesis de PG o a través de un metabolito activo que influye en los receptores cannabinoides **(32)**.

La PG H₂ sintetasa (PGHS) es la enzima responsable del metabolismo del ácido araquidónico a la PGH₂ inestable. Las dos principales formas de esta enzima son las PGHS constitutiva-1 y la PGHS inducible-2. Químicamente, la PGHS se compone de dos partes: una ciclooxigenasa y una peroxidasa (POX). La conversión del ácido araquidónico a PGG₂ depende del radical tirosina-385 en el sitio de la COX. La formación de un radical cationico ferril protoporfirina IX para la reducción del agente Fe³⁺ en el lugar de la POX, es esencial para la conversión de la tirosina-385 a su forma radical. El acetaminofén actúa como un cosustrato reductor sobre la parte POX de la PGHS y disminuye la disponibilidad del radical cationico ferrilo protoporfirina IX. Este efecto se puede reducir con la presencia de enzimas lipoxigenasas generadoras de hidroperóxido dentro la célula (peróxido de tono) o inundando parte del POX con sustratos, como por ejemplo PGG₂ **(32)**. Ver Figura 2.

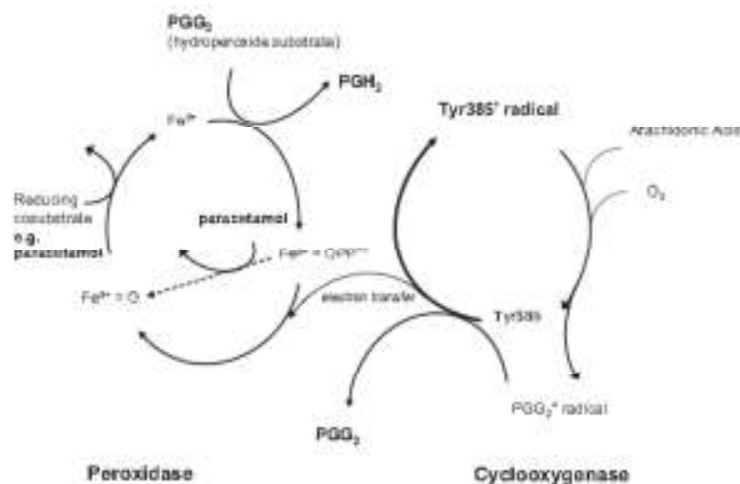


Figura 2. Mecanismo de acción del Acetaminofén, vía inhibición de prostaglandinas. Tomado de Anderson BJ (32)

La presencia de enzimas lipoxigenasas generadoras de hidroperóxido dentro la célula y la inundación por parte del POX con sustratos, explican la falta de efecto analgésico periférico, sobre las plaquetas y el efecto anti-inflamatorio del acetaminofén. Por otra parte, los efectos del acetaminofén pueden estar mediados por un metabolito activo, el p-aminofenol, el cual se conjuga con el ácido araquidónico por la hidrolasa amida de ácido graso para formar el AM404. El AM404 ejerce un efecto a través de receptores cannabinoides. También pueden trabajar a través de PGHS, especialmente en las zonas del cerebro con una alta concentración de hidrolasa amida de ácido graso (32).

Diferentes publicaciones (37,38), indican que el acetaminofén tiene mayor actividad para inhibir las enzimas COX-1 y la COX-2 que los AINEs, y además, inhibe una variante de la enzima COX que es diferente a las variantes COX-1 y

COX-2, denominada hoy en día COX-3, aún su mecanismo de acción no se ha dilucidado completamente.

2.3.3. Farmacocinética

El acetaminofén es comercializado en formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas), líquidas (suspensión oral y soluciones inyectables) y como supositorios **(34)**. Por vía oral, el acetaminofén se absorbe rápida y completamente por el tracto gastrointestinal, alcanzando su pico máximo de concentración plasmática luego de la primera y la segunda hora **(33)**. Luego de absorbida la dosis terapéutica, aproximadamente el 90 % del acetaminofén es metabolizado por glucuronidación (60 %) y sulfatación (30 %) a metabolitos no tóxicos, y posteriormente son excretados por la orina **(39,33)**, y al menos el 5%, es excretado no biotransformado por la orina **(33)**.

Solamente una pequeña proporción, entre 5 y 10 % **(34)**, se metaboliza mediante el sistema enzimático del citocromo P-450 del hígado (principalmente por la CYP2E1, CYP1A2, y la CYP3A4), originando N-acetil-p-benzo-quinoneimida (NAPQI, por sus siglas en ingles). Esta es una vía menor a dosis terapéuticas, que adquiere mayor importancia cuando los sistemas enzimáticos responsables de la sulfatación (y en menor medida, la glucuronidación) se saturan con dosis superiores a 150 mg/kg, aumentando tanto la cantidad total y fraccionada de NAPQI formado. El NAPQI a su vez es metabolizado por conjugación con el glutatión. El glutatión es un compuesto antioxidante sintetizado por el hígado. Es importante anotar que la N-Acetil-cisteína, actúa como un precursor para la síntesis del glutatión, por lo tanto, mantiene los niveles celulares de glutatión suficientes para inactivar el NAPQI. Cuando las reservas de glutatión se agotan, el

NAPQI altamente reactivo, se acumula y se une a macromoléculas vitales, por lo general la zona centrolobulillar del hígado es la parte más afectada, provocando necrosis hepática aguda. Como el acetaminofén no es directamente tóxico, la toxicidad se debe al metabolito intermedio, el NAPQI. Aunque el hígado es el principal órgano dañado, por la producción de NAPQI, otros órganos, tales como los riñones, también pueden ser afectados **(33,34,39)**.

2.3.4. Toxicidad

El acetaminofén tiene un índice terapéutico muy estrecho. Esto significa que la dosis normal es cercana a la sobredosis, haciendo de él un medicamento con alto potencial de toxicidad. Una dosis única de acetaminofén de 10 gramos o dosis continuadas de 5 g/día en un no consumidor de alcohol con buena salud, o 4 g/día en un consumidor habitual de alcohol, pueden causar daños importantes en el hígado. Sin un tratamiento adecuado en el momento oportuno, la sobredosis o la dosis casi normal de acetaminofén puede dar como resultado un fallo hepático seguido de la muerte inevitable **(34)**.

El acetaminofén no debe tomarse tras consumir alcohol, debido a que el hígado, cuando está metabolizando el alcohol, no puede metabolizar simultáneamente el acetaminofén, aumentando por tanto el riesgo de hepatotoxicidad. Usado responsablemente, el acetaminofén es uno de los tratamientos más seguros disponibles para la analgesia. El compuesto carece de efectos sobre el sistema de la ciclooxigenasa, por lo tanto no tiene efectos negativos sobre el esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, al contrario que los AINEs. Además, los pacientes con enfermedades del riñón pueden tomar acetaminofén mientras que los AINE's pueden provocar insuficiencia renal aguda a ciertos

pacientes. Además, el acetaminofén tiene pocos problemas de interacción con otros medicamentos **(33)**.

2.4. FACTORES DE RIESGO QUE AUMENTAN EL INR

Un estudio reportó los factores de riesgo que se asocian con el aumento del INR en pacientes anticoagulados con warfarina; incluso mediciones en el INR mayores de 6 **(12)**, el cual se llevó a cabo en un grupo de 2000 pacientes que durante cinco años asistieron a la unidad de control de terapia anticoagulante. Al inicio del estudio todos los pacientes tenían un INR estable (2,0 y 3,0). Los factores de riesgo que aumentaron el INR, fueron:

- ✓ Malignidad avanzada (cáncer)
- ✓ Comienzo de utilización simultánea de nuevos medicamentos con potencial para interferir con el metabolismo de warfarina (inhibidores).
- ✓ Tomar más warfarina de la prescrita.
- ✓ Disminución del consumo de alimentos ricos en vitamina K.
- ✓ Diarrea aguda.

En el mismo estudio se evidenció que comer más alimentos ricos en vitamina K y el consumo de alcohol moderado (de una bebida cada dos días a dos bebidas diarias) son factores asociados con la disminución del INR. El acetaminofén también se asoció a un mayor riesgo de incremento del INR. Empleado sobre todo para dolor agudo, cuanto más se había utilizado en la semana anterior a la prueba

analítica del INR, mayor riesgo de incremento del INR. Más de nueve tabletas de 500 mg en la semana resultó con un Odds Ratio (OR) de 7, y más de 18 tabletas en la semana, con un OR de 10 **(12)**.

Con base a estos resultados se puede inferir que cuando el INR está por encima de seis hay un mayor riesgo de hemorragia. Además, mantener los valores de INR en los rangos adecuados en atención primaria no siempre es fácil debido a los diferentes factores clínicos y de hábitos y estilos de vida del paciente, entre ellos las posibilidades de interacciones medicamentosas con la warfarina con otros medicamentos, alimentos y fitoterapéuticos.

2.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La definición de IM, corresponde a una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto esperado, provocado bien sea por la administración previa o simultánea de medicamentos (interacciones entre medicamentos), de alimentos (interacciones entre medicamento y alimento), de productos naturales (interacciones entre medicamento y fitoterapéuticos), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad). Esta interacción puede ser catalogada como farmacocinética, en la cual hay un cambio en la concentración plasmática debido a una modificación en el proceso de absorción, metabolismo, excreción o distribución; o farmacodinámica, cuando hay un cambio en el efecto sin modificación de las concentraciones plasmáticas por aumento del efecto (sinergismo) o disminución del efecto farmacológico (antagonismo) **(40,41)**.

2.6. INTERACCIÓN WARFARINA – ACETAMINOFÉN

Como ya explicó anteriormente, el acetaminofén es el medicamento analgésico y antipirético recomendado en la terapia anticoagulante **(8)** y sumado a que es un medicamento OTC, no es raro que el acetaminofén sea el medicamento más prescrito como lo demostraron Wittkowsky et al **(42)** en un estudio de cohorte retrospectivo y Kotirum et al **(43)**, en un estudio realizado con el objetivo de mirar la frecuencia con la cual son prescritos medicamentos que interactúan con la warfarina, en el, encontraron que la frecuencia de prescripción de acetaminofén fue 63,15 % (n=1 093).

Esta interacción se presenta como un factor de inestabilidad a la hora de encontrar una dosis de mantenimiento, como lo demostraron algunos reportes de casos en los cuales pacientes que consumían warfarina y se encontraban con su INR estable por meses, cuando consumían acetaminofén presentaban un incremento del INR llevando en uno de los casos a la manifestación de un hematoma retroperitoneal **(44)**, y en otros casos el paciente fue re-expuesto intencionalmente **(9)** o de forma intencional **(45)** confirmando la causalidad del acetaminofén en la variación del INR.

2.6.1. Efectos de la interacción sobre la International Normalized Ratio (INR)

Hylek et al, **(12)** desarrollaron un estudio de casos y controles con el fin de determinar el efecto de la dosis de acetaminofén por semana en el INR; como resultado obtuvieron que hay una relación dosis dependiente entre el INR y la

cantidad de acetaminofén: entre 325-2 267 mg/semana y obtuvieron un valor OR=1,1 (IC 95 % 0,5-2,5; valor p=0,77) comparado con una dosis mayor a 9 100 mg/semana, en la cual alcanzaron un valor OR= 10,0 (IC 95 % 2,6-37,9; valor p=0,001). Igual metodología fue establecida por Gasse et al, **(8)** en su estudio, con el fin de determinar las interacciones potenciales con la warfarina que conllevan al aumento de riesgo de sangrado; estos investigadores encontraron que el acetaminofén es uno de los fármacos más prescritos (casos versus controles: 31,1 % [IC 95 %: 18,1–46,6] versus 16,8 % [IC 95% 11,1–23,9]) y que presenta un mayor riesgo de sangrado por la interacción.

Otros autores recurrieron a los estudios prospectivos con el fin de determinar la importancia de la interacción. Kwan et al, **(13)** realizaron un ECC con 20 voluntarios sanos a los cuales se les administró 20 mg de warfarina en cuatro situaciones diferentes: (i) warfarina sola, (ii) después de tomar acetaminofén 1g cada 4 horas por día y (iii) después de tomar acetaminofén 1g cada 4 horas por una semana, obteniendo como resultado que todos los pacientes presentaron la misma respuesta farmacodinámica a la warfarina, sin encontrar una respuesta alterada frente al uso crónico del acetaminofén.

Mahé et al **(11)**, llevaron a cabo un ECC con placebo, con 11 pacientes que consumían warfarina y tenían un INR estable, siendo los pacientes aleatorizados con acetaminofén 4g al día y placebo por 14 días; evidenciaron un aumento significativo (p=0,003) de INR en los pacientes con acetaminofén, siendo este incremento de $1,04 \pm 0,55$ en la medición del INR comparado con el incremento en el placebo de $0,20 \pm 0,32$. Sin embargo, este estudio presentó un conflicto de interés el cual le disminuye validez a su resultado.

Por esto un año más tarde, los mismos autores realizan un nuevo estudio ECC doble ciego, controlado con placebo para determinar si el acetaminofén potenciaba el efecto anticoagulante de la warfarina y elucidar el mecanismo de la interacción: 20 pacientes con un INR estable fueron aleatorizados por 14 días con acetaminofén 1g cada 6 horas o un placebo y cuantificaron el INR los días 0, 2, 4, 7,9,11,14; encontraron un aumento significativo del INR en la primer semana del grupo que consumía acetaminofén comparado con el grupo placebo ($p=0,0002$). El aumento máximo de la línea base para los pacientes expuestos fue $1,20\pm 0,62$ comparado con el grupo control $0,37\pm 0,48$ ($p<0,001$); a pesar que hay un aumento en el riesgo de sangrado, en este estudio no se presentó ningún tipo de hemorragia en los pacientes.

Parra et al (14), realizaron un ECC con 36 pacientes que utilizaban warfarina y se encontraban con su INR estabilizado por lo menos tres semanas antes del estudio, la intervención realizada fue la aleatorización de un grupo de pacientes con acetaminofén 1g dos veces al día y placebo dos veces al día; un segundo grupo fue aleatorizado con acetaminofén 1g cuatro veces al día; y un tercer grupo fue aleatorizado con placebo 4 veces al día. Como resultados obtuvieron que a las dos semanas hay una diferencia significativa en el INR de los pacientes que utilizaron acetaminofén 2g al día con placebo($p=0,01$), igual diferencia se encontraba en los pacientes que consumían 4g al día en la semana 1 ($p=0,04$), semana 2 ($p=0,01$), y semana 3 ($p=0,01$).

2.6.2. Mecanismo de la interacción

Varios trabajos concluyen que el aumento de las concentraciones del metabolito tóxico NAPQI, debido tanto a altas concentraciones de acetaminofén, como a su

uso prolongado, y la saturación de la glucoronidación son los responsables del aumento del INR. El mecanismo de la interacción se basa en la reacción entre el metabolito tóxico NAPQI y las enzimas del ciclo de la vitamina K, interfiriendo al igual que la warfarina en la producción de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K y siendo los pacientes de edad avanzada los más sensibles (46,47). Este mecanismo se puede fundamentar en un reporte de caso en el que un paciente intoxicado con acetaminofén presentó elevación del INR en ausencia de hepatotoxicidad (48) (Ver figura 3).



Figura 3. Figura propuesta del mecanismo del efecto mediado por la warfarina y el acetaminofén sobre la coagulación.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: en los pacientes anticoagulados con warfarina y que se les prescribe acetaminofén, el aumento en el INR es **menor o igual a 0,5 unidades**, comparado con aquellos a quienes no se les prescribe acetaminofén.

Hipótesis alterna: en los pacientes anticoagulados con warfarina y que se les prescribe acetaminofén, el aumento en el INR es **mayor a 0,5 unidades**, comparado con aquellos a quienes no se les prescribe acetaminofén.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar el cambio en el INR a causa de la interacción medicamentosa entre warfarina y acetaminofén.

4.2. Objetivos específicos

- Describir la población de los pacientes ingresados al estudio de acuerdo a las variables socio-demográficas y clínicas.
- Comparar la frecuencia de complicaciones clínicas que se presentan en los pacientes previamente anticoagulados con warfarina y a los cuales se les prescribió acetaminofén, con aquellos a los cuales no se les prescribió.
- Determinar qué otras variables sociodemográficas y clínicas pudieran incrementar el INR en más de 0,5 unidades en pacientes anticoagulados con warfarina.
- Estimar el Riesgo Relativo (RR) de la utilización conjunta de Warfarina y Acetaminofén en el incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional de cohortes de tipo retrospectivo, a partir de la población del programa de anticoagulados de la EPS Coomeva, Medellín-Colombia, que fue valorada entre enero del 2008 y diciembre del 2009. El tiempo de seguimiento fue de un mes, con el fin de obtener de las historias clínicas como mínimo dos mediciones del INR por paciente (al inicio y al final del seguimiento).

5.2. Definiciones metodológicas

Se tuvo en cuenta las siguientes definiciones relacionadas con la metodología:

- **Paciente controlado:** paciente que al ingresar al estudio, su medición del INR y la medición anterior a esta (mes 0 y mes -1, respectivamente), se encontraban en los rangos óptimos de acuerdo a su patología de base (entre $2,5 \pm 0,5$ para los que no tenían prótesis valvular y $3,5 \pm 0,5$ para quienes sí la tenían) y además las diferencias entre las dos mediciones fuera menor del 15 %, teniendo en cuenta lo reportado por Choi et al (49), en cuyo estudio se describen los factores de riesgo que aumentaban el INR igual o mayor del 15%, considerando este criterio como una descompensación significativa en el INR.

En todos los pacientes controlados al momento de ingresar al estudio, se verificó que no hubiera cambios en los medicamentos prescritos y que venían siendo

utilizados por los pacientes desde el mes anterior; continuando con su indicación habitual, con el fin de evitar cambios en la farmacoterapia habitual y con ello controlar que las diferencias en el INR no fueran asociados a estos cambios.

- **Periodo de la muestra de estudio:** pacientes de la población de referencia que fueron valorados entre enero 2008 a diciembre 2009.

- **Mes cero (0):** mes inicial o mes de ingreso. Correspondiente al periodo de estudio (entre enero 2008 a diciembre 2009) en el cual el paciente ingresó a la investigación.

- **Mes -1:** mes anterior al mes inicial o de ingreso a la investigación

- **Mes 1:** mes final. Correspondiente al mes siguiente al ingreso a la investigación

- **Factor de riesgo (FR):** el factor de riesgo se consideró como la utilización conjunta de acetaminofén y warfarina, por prescripción médica. Para el acetaminofén, a dosis normales de uso como analgésico o como antipirético, es decir entre 0,5 y 4 g/día. En el caso de la warfarina se tuvieron en cuenta todas las indicaciones aprobadas para su uso como anticoagulante oral, así como las dosis prescritas. De igual forma, se reconoció como factor de riesgo siempre y cuando en la historia clínica no hubiera reportes de uso de acetaminofén en el mes anterior al mes de ingreso. Se evidenció que a todos los pacientes les dispensaron la warfarina de la misma marca comercial y del mismo laboratorio fabricante. En términos clínicos de monitorización y estabilidad del INR y demás factores de coagulación, el control de la marca dispensada de la warfarina era una

de las variables más relevantes a controlar, esto soportado a que clínicamente en Colombia se demostró que existen dificultades en el manejo del INR y que la frecuencia de episodios de sangrado menor es significativamente mayor entre los pacientes anticoagulados con warfarina genérica que en los anticoagulados con Coumadin® (59). Sin embargo, otros estudios publicados a nivel mundial han demostrado que no existen diferencias en el INR cuando se hace “switch” o cambios de una warfarina a otra de diferentes laboratorios (sean genéricos o de marca) (60-62).

- **Cohorte expuesta:** se consideraron como la cohorte de pacientes controlados en su patología trombótica que fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y al momento de ingresar al estudio (mes 0) el médico tratante les prescribió acetaminofén (FR). No se consideró a los pacientes que según los reportes de la historia clínica se automedicaron o autoformularon acetaminofén.

- **Cohorte no expuesta:** se consideró como la cohorte de pacientes controlados en su patología trombótica y que cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, tomaban warfarina y al momento de ingresar al estudio (mes 0) el médico tratante NO les prescribió acetaminofén.

- **Paciente adherente:** paciente que durante los seis (6) meses antes de ingresar al estudio (mes 0) y entre el mes 0 y el mes 1; cumplió el 100 % de las consultas mensuales de seguimiento en el programa de anticoagulados de Coomeva EPS, se realizó mensualmente las mediciones de INR y que acudió a la farmacia por los medicamentos prescritos por el médico tratante.

5.3. Población de referencia

Los pacientes del programa de anticoagulados de Coomeva EPS de la ciudad de Medellín, Colombia, entre enero 2008 a diciembre 2009.

5.4. Periodo de seguimiento

Como periodo de seguimiento se consideró como el tiempo transcurrido entre la medición del INR en el mes 0 y la medición siguiente del INR en el mes 1.

5.5. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio, aquellos pacientes que en el mes 0 del periodo del estudio:

- a. Hayan sido mayores de 18 años
- b. Estuvieran en tratamiento anticoagulante con warfarina por lo menos 6 meses previos.
- c. Fueron considerados como pacientes controlados.

5.6. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión y que presentaron las siguientes condiciones clínicas:

1. Que entre el mes -1 y el mes 0 el médico tratante les modificó la dosis de warfarina por cualquier justificación clínica.
2. Pacientes sin historia o reportes de consultas por urgencia ni hospitalizaciones, por lo menos 6 meses antes de ingresar al estudio.
3. Que se les prescribió acetaminofén en el mes -1 o mes anterior al ingreso
4. Que no fueron adherentes al programa de anticoagulados de la EPS Coomeva de Medellín – Colombia, en los últimos 6 meses
5. Pacientes que padecían hipoalbuminemia
6. Pacientes que padecían patologías crónicas que disminuyeran las concentraciones de albumina plasmática:
 - Cirrosis o insuficiencia hepática
 - Síndrome nefrótico y/o en diálisis
 - Insuficiencia cardiaca congestiva y/o pericarditis
 - Problemas de mala absorción asociados a enfermedades estomacales e inflamatoria intestinal, linfomas, etc.
 - Pacientes con desnutrición o que a la siguiente consulta su IMC descendió significativamente por debajo de lo normal ($IMC \leq 18,5$)
 - Medicamentos que entre sus efectos secundarios produzcan hipoalbuminemia

- Tuberculosis

7. Pacientes con historia de alcoholismo

8. Pacientes con historia de tabaquismo

9. Pacientes que padecían cáncer

10. Pacientes que se les prescribió medicamentos antibióticos de amplio espectro.

11. Pacientes que padecían diarrea aguda.

12. Pacientes a los cuales se les cambio la dosis o la frecuencia, se les retiro o se les adicionó algún medicamento diferente (sin importar cuál fuera) entre el mes anterior (-1), inicial (0) y final (1).

13. Pacientes que según los reportes de la historia clínica (en cualquier mes dentro de periodo de estudio) se automedicaron o autoformularon acetaminofén, sin importar la indicación, la dosis, la marca comercial o la forma farmacéutica.

5.7. Diagrama de la metodología realizada

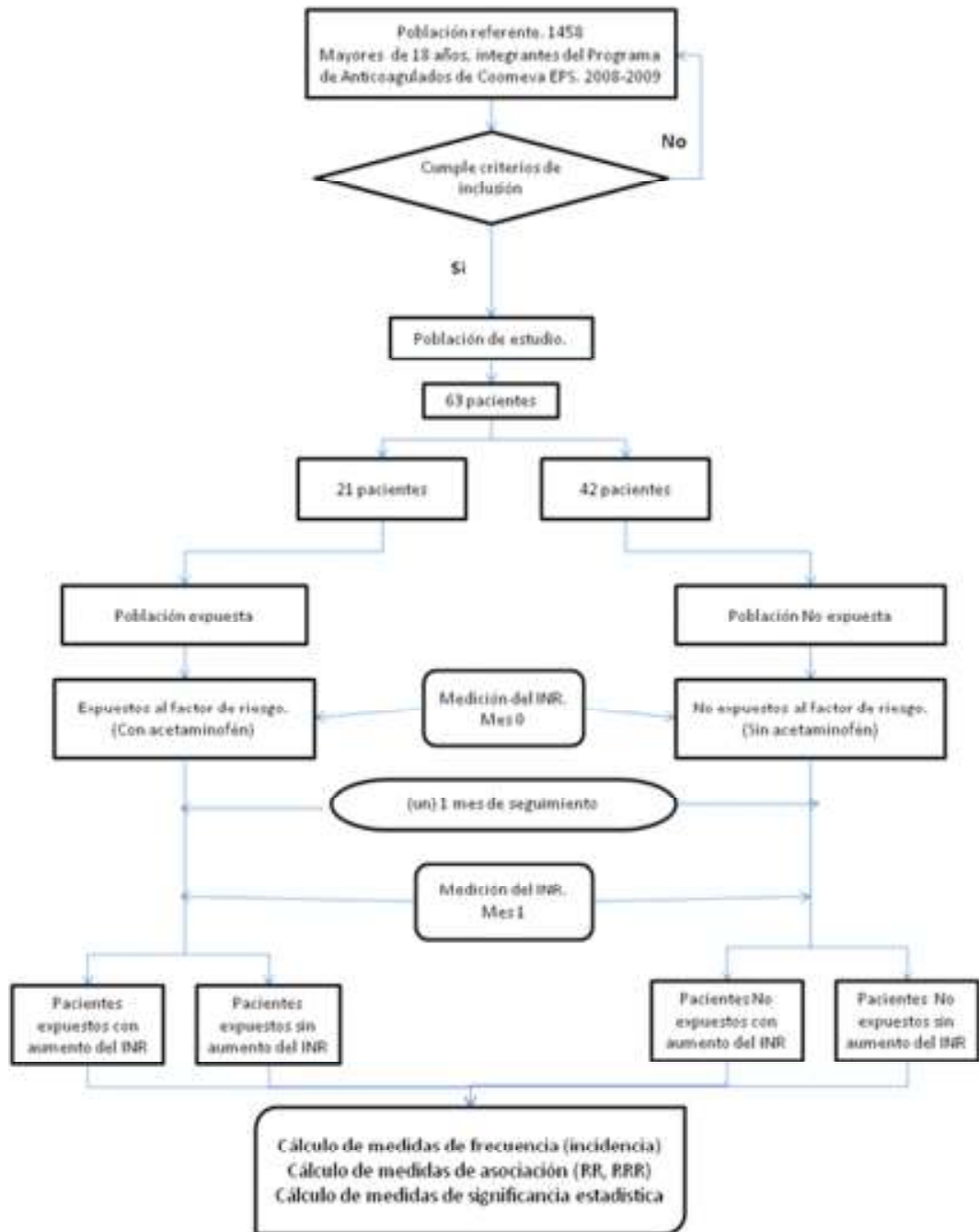


Figura 4. Diagrama de la metodología realizada

5.8. Diseño muestral

Se determinó un tamaño de muestra de 36 pacientes (12 expuestos y 24 no expuestos) teniendo en cuenta los siguientes parámetros: Una incidencia del 94% (aumento del INR $\geq 0,5$ unidades) en los pacientes expuestos al acetaminofén y una incidencia del 28% en aquellos individuos no expuestos al acetaminofén según lo reportado por Mahe et al, (10), una confianza del 95%, poder del 80%, razón 1:2 expuestos/no expuestos y se tuvo en cuenta la corrección de Yates (para muestras pequeñas y resultados esperados menores de 3 en al menos el 20 % de los datos en una tabla de 2x2). Para el cálculo se empleó el software Epidat 3.1.

Debido a que el tamaño de muestra calculado fue muy pequeño y que los datos esperados de riesgo en expuestos y no expuestos extraídos de la investigación planteada por Mahe I. et al (10) son metodológicamente diferentes a las que se plantearon en esta investigación, se tomó como **la muestra de pacientes expuestos** todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y que estuvieron expuestos al factor de riesgo, evaluados en el programa de anticoagulados de Coomeva EPS durante 24 meses (enero 2008 a diciembre 2009); y como **la muestra de pacientes no expuestos** todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y que no utilizaron acetaminofén. Al final de la selección de los pacientes se tuvo una relación de 2:1 de pacientes no expuestos con relación a expuestos.

5.9. Descripción de las variables

5.9.1. Diagrama de variables

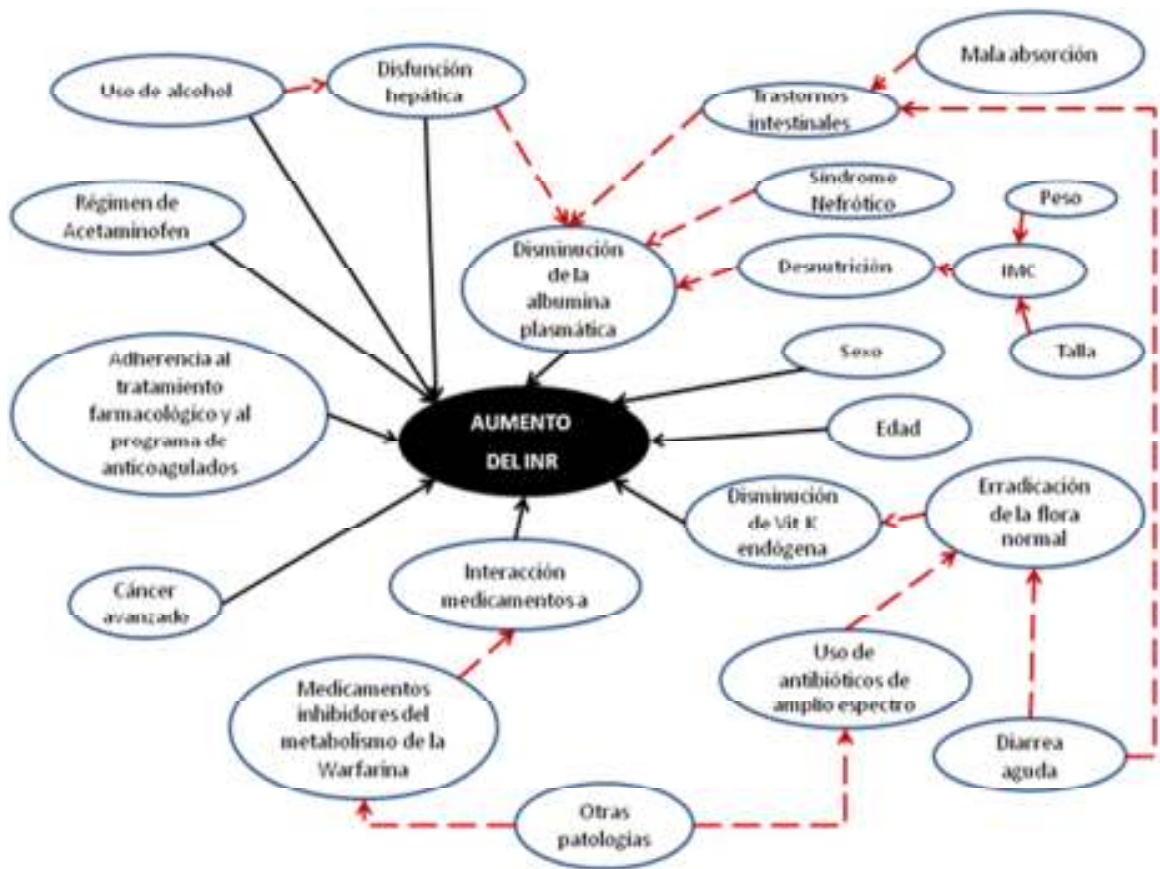


Figura 5. Diagrama de variables a analizar en el estudio

5.9.2. Tabla 1. Tabla de variables

Número de variable	Tipo de variable	Nombre	Indicador	Codificación
1	Cuantitativa	Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Numérico
2	Cualitativa	Sexo	Género o sexo del paciente	1: Femenino 2: Masculino
3	Cualitativa	Rango Salarial	Rangos salariales establecidos por Coomeva EPS	1. Rango 1 de la EPS 2. Rango 2 de la EPS 3. Rango 3 de la EPS
4	Cualitativa	Nivel educativo	Nivel educativo del paciente	1. Primaria completa 2. Secundaria completa 3. Universitaria completo 4. Otro 5. Ninguno
5	Cualitativa	Ocupación	Ocupación o actividad laboral del paciente	Alfanumérico
6	Cualitativa	Estado civil	Estado civil del paciente	1. Soltero 2. Casado 3. Separado 4. Viudo 5. Otro
7	Cuantitativa	Peso I	Peso en kg al momento de ingresar al estudio. Mes 0	Numérico
8	Cuantitativa	Talla	Talla en cm al momento de iniciar el estudio	Numérico
9	Cuantitativa	IMC I	Valor del índice de masa corporal al ingresar al estudio. Mes 0	1. Rango Normal (18,5 - 24,9) 2. Sobrepeso (25-29,9). 3. Obesidad grado I (30-34,9) 4. Obesidad grado II (35-39,0) 5. Obesidad grado III (>40)
10	Cuantitativa	Peso II	Peso en kg a la siguiente consulta después de ingresar al estudio. Mes 1	Numérico

11	Cuantitativa	IMC II	Valor del índice de masa corporal a la siguiente consulta después de ingresar al estudio. Mes 1	1. Rango Normal (18,5 - 24,9) 2. Sobrepeso (25-29,9). 3. Obesidad grado I (30-34,9) 4. Obesidad grado II (35-39,0) 5. Obesidad grado III (>40)
12	Cualitativa	Fecha de ingreso	Fecha en la cual el paciente ingreso al estudio. Mes 0	Alfanumérico
13	Cualitativa	Otros problemas de salud diferentes	Otros problemas de salud que padece el paciente al momento de ingresar al estudio. Mes 0	Alfanumérico
14	Cualitativa	Indicación de la Warfarina	Indicación clínica para la cual se prescribió la warfarina	Alfanumérico
15	Cuantitativa	Dosis de la warfarina. Mes 0	Dosis en mg de la warfarina al momento de ingresar al estudio. Mes 0	Numérico
16	Cualitativa	Adherencia	El pacientes era adherente al programa de anticoagulados de la EPS	1: Si 2: No 9: Sin datos
17	Cuantitativa	INR Mes -1	Valor del INR antes de ingresar al estudio. Mes -1	Numérico
18	Cuantitativa	INR Mes 0	Valor del INR al momento de ingresar al estudio. Mes 0	Numérico
19	Cuantitativa	INR Mes 1	Valor del INR después de ingresar al estudio. Mes 1	Numérico
20	Cualitativa	Eventos hemorrágicos	El paciente presentó eventos hemorrágicos o sangrados durante el tiempo del estudio. Entre el mes 0 y el 1	1: Si 2: No 9: Sin datos

21	Cualitativa	Complicaciones por otra causa	El paciente presentó complicaciones o RAM diferentes a sangrados durante el tiempo del estudio. Entre el mes 0 y el 1	1: Si 2: No 9: Sin datos
22	Cualitativa	Hospitalización	El paciente estuvo hospitalizado por eventos hemorrágicos graves durante el tiempo del estudio. Entre el mes 0 y el 1	1: Si 2: No 9: Sin datos
23	Cualitativa	Hospitalización por otra causa	Hospitalización por causa No asociada al estudio durante el tiempo de estudio. Entre mes 0 y mes 1	1: Si 2: No 9: Sin datos
24	Cualitativa	Dosis de acetaminofén)	Dosis acetaminofén (en mg/día) prescrito por el médico	Numérico
25	Cualitativa	Tiempo de uso del acetaminofén	tiempo (en días) de uso del acetaminofén prescrito por el médico	Numérico
26	Cualitativa	Indicación del Acetaminofén	Indicación para la cual el médico tratante le prescribió el acetaminofén	1: Analgésico 2: Antipirético 3: Antiinflamatorio 9. Sin dato
27	Cualitativa	Otros medicamentos	Otros medicamentos que tomaba el paciente (dosis, forma farmacéutica, laboratorio)	Alfanumérico
28	Cualitativa	Polimedicados	El paciente utilizó conjuntamente mínimo seis medicamentos	1: Si 2: No

5.10. Técnicas de recolección de información

5.10.1. Fuentes de información

La información se obtuvo de los registros del programa de anticoagulados de Coomeva EPS de la ciudad de Medellín (Colombia) entre enero de 2008 a diciembre de 2009, mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que tuvieron como TAO warfarina y los registros de dispensación, en el mismo periodo.

5.10.2. Proceso de obtención de la información

El proceso de obtención de la información incluyó las siguientes etapas:

Fase 1: uno de los investigadores principales realizó una búsqueda ciega de los pacientes que cumplían los criterios de exclusión e inclusión.

Fase 2: el otro investigador principal realizó el almacenamiento de los datos de las variables del estudio en la base de datos en Excel que se diseñó para ello.

Fase 3: esta fase fue realizada al mismo tiempo que se realizaron las fases 1 y 2, ya que un tercer coinvestigador tuvo la función de revisar y auditar periódicamente lo que realizaron los dos investigadores principales en la fase 1 y 2.

De las fuentes primarias de información se extrajeron los siguientes datos:

- **Historias clínicas electrónicas:** mediante revisión de las historias clínicas, se recopiló la información socio-demográfica y clínica de toda la población anticoagulada con warfarina entre enero de 2008 a diciembre de 2009.
- **Registros de dispensación:** Se revisaron los registros electrónicos de los medicamentos dispensados a la población anticoagulada con warfarina entre enero 2008 a diciembre 2009, con el fin de determinar en qué mes específico se le dispensó al paciente anticoagulado con warfarina conjuntamente acetaminofén. De igual forma, esta fuente primaria sirvió para analizar la adherencia al programa de anticoagulados de la EPS y a la dispensación de los medicamentos, otros medicamentos que tomaba el paciente y las cantidades al mes, presentaciones y concentraciones que fueron dispensadas de todos los medicamentos prescritos por el médico tratante (incluyendo warfarina y acetaminofén).

Los datos obtenidos se almacenaron en un instrumento de recolección de una hoja de cálculo en formato Excel y luego se exportó al programa STATA® versión 11, para los análisis estadísticos, asumiendo un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

5.11. Control de errores y sesgos

Los posibles sesgos en los que se pudo incurrir en el estudio y la forma como fueron controlados se presentan a continuación:

5.11.1. Sesgos de información

Con el fin de realizar un control de sesgos de información, tanto el investigador que seleccionó los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, como el investigador que almacenó la información en la base de datos, fueron entrenados y capacitados para ello y se realizó una prueba piloto a los instrumentos. De esta forma se evitó redundancias en la información, garantizando la recopilación de todos los datos necesarios que permitieron cumplir con los objetivos.

Igualmente, como medida de control del sesgo de información a los dos investigadores, se realizaron revisiones y auditorías periódicamente por una tercera persona (químico farmacéutico) quien realiza seguimiento y monitorización a los pacientes anticoagulados de Coomeva EPS, y quien previamente fue capacitado e informado sobre toda la metodología de la investigación.

5.11.2. Sesgos de selección

El sesgo de selección se controló desde el inicio de la búsqueda de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, ya que el investigador que se encargó de dicho procedimiento no conocía los pacientes y además, hasta el final de la investigación no tuvo conocimiento (ciego) de cuáles pacientes fueron clasificados como expuestos y no expuestos. Esta fase la realizó el segundo investigador. Otra forma como se controló este sesgo fue con la auditoría y revisión periódica que realizó el químico farmacéutico quien realiza seguimiento y monitorización a los pacientes anticoagulados de Coomeva EPS.

5.11.3. Sesgos de confusión

En el estudio fueron incluidos y analizados todos aquellos factores que han sido identificados en la literatura como posibles factores de riesgo en el aumento y disminución del INR, además de aquellos aspectos que a criterio clínico de los investigadores pudieron incidir en la aparición del evento.

En el análisis estadístico se controlaron otros sesgos que a criterio clínico de los investigadores todavía permanecieron hasta el final de la recolección de la información, mediante el análisis estratificado y modelos multivariados.

5.12. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Los datos que se almacenaron de los pacientes de ambos grupos (expuestos y no expuestos), se llevaron a una hoja de cálculo en formato Excel y luego se exportaron al programa STATA® versión 11, para los análisis estadísticos.

Para dar cumplimiento al objetivo de la descripción de la población estudiada, los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes de ambos grupos se analizaron con estadística descriptiva. A las variables cuantitativas se les calculó la medida de tendencia central específica para poblaciones con distribución no paramétrica (mediana) y debido a que el tamaño de muestra para ambos grupos era muy pequeño, especialmente el grupo expuesto (n=21). A las variables cualitativas se les calcularon frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). En la comparación de los grupos se utilizó un nivel de confianza del 95 %.

Para dar cumplimiento al objetivo de determinar el cambio en el INR a causa de la interacción medicamentosa entre warfarina y acetaminofén, se realizó un análisis bivariado de la variable dependiente junto con aquellas variables socio-demográficas y clínicas, que en el análisis univariado tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). En la comparación de los grupos se utilizó un nivel de confianza del 95 %.

Los análisis bivariados en las variables cualitativas se realizaron a partir de los resultados de tablas de 2x2 a través de la Prueba Chi-cuadrado o test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5 en el 25 % o más de las frecuencias observadas. En las variables cuantitativas se utilizó el test U de Mann-Whitney en las comparaciones de las variables entre los dos grupos (expuestos y no expuestos) y se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para las comparaciones de las variables con el evento o desenlace (INR igual o mayor a 0,5), entre el mes inicial y el mes final del seguimiento.

Se utilizó la técnica estadística de estratificación, con el fin de controlar sesgos de confusión, en variables como la edad (≥ 70 años) y el sexo principalmente, además, en aquellas variables que los investigadores consideraron clínicamente relevantes o que en el análisis univariado tuvieron diferencias significativas. Se realizaron estratificaciones con diferentes variables dicotómicas o que se dicotomizaron para ello (cuantitativas y cualitativas politómicas). En la comparación de los grupos se utilizó un nivel de confianza del 95 % y teniendo como estadístico de prueba el test de Mantel y Haenszel.

Para dar cumplimiento al objetivo de determinar si habían otros factores sociodemográficos y/o clínicos que pudieran incrementar el INR, se realizó un análisis de Regresión Logística Multivariante, teniendo en cuenta del análisis

univariante las variables “candidatas” a incluirse en el modelo posterior, seleccionadas de acuerdo con su significancia ($p < 0.25$ según criterio de Hosmer-Lemeshow).

Para determinar la asociación que podrían tener las variables sociodemográficas y clínicas con un aumento del INR igual o mayor a 0,5 unidades el mes 0 y el mes 1 de seguimiento, se procedió inicialmente a explorar su relación mediante análisis bivariado teniendo en cuenta la naturaleza de las mismas.

Finalmente, se calcularon medidas de asociación entre el factor de riesgo y el incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades, a través del cálculo del riesgo relativo (RR), así como el cálculo del riesgo atribuible poblacional (RAP), en ambos casos teniendo en cuenta sus intervalos de confianza al 95%.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se tuvieron en cuenta los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, Título II Capítulo 1, de cual se establecieron las normas éticas para la investigación en seres humanos:

1. La investigación se consideró sin riesgo.
2. Se salvaguardó el secreto profesional.
3. El uso de la historia clínica se realizó previa autorización de la Institución y se respetaron las normas de custodia.
4. Prevalció la seguridad de los pacientes.
5. Los investigadores fueron profesionales con conocimiento, experiencia y previamente entrenados y evaluados con el fin de cuidar la integridad de los pacientes bajo la responsabilidad de una entidad de salud. Los investigadores debieron ser equitativos e imparciales.
6. Se sometió a revisión y aprobación por parte del comité de ética en investigación de la institución.
7. Se tomaron medidas pertinentes para identificar y disminuir cualquier riesgo o daño a los pacientes.
8. Se protegió la privacidad del individuo.
9. El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité operativo de investigación de la Facultad de Medicina del CES y de COOMEVA EPS.

7. RESULTADOS

7.1. Descripción de la población estudiada

7.1.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes anticoagulados con warfarina.

Se revisaron los registros de dispensación y las historias clínicas electrónicas de 1458 pacientes en terapia anticoagulante oral con warfarina y que hacían parte del Programa de Anticoagulados de Coomeva EPS – Medellín, entre enero de 2008 y diciembre de 2009; de los cuales 63 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 21 (33,3 %) pacientes se clasificaron como expuestos al factor de riesgo (uso concomitante con acetaminofén) y 42 pacientes (66,6%) como no expuestos al factor de riesgo.

Se encontró que 37 de los pacientes anticoagulados con warfarina eran hombres (58,7%), y el 50 % de los pacientes al momento de ingresar al estudio tenían una edad mayor o igual a 70 años, con un rango intercuartílico entre 58 y 78 años. El 50% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25,7, con un rango intercuartílico entre 24,2 y 28,5. Se identificó que el estado civil más común fue casado, en 45 individuos (71,4 %). Se halló que en un total de 35 (55 %) historias clínicas, 27 pacientes (77,1 %) eran de raza mestiza, siendo esta la de mayor frecuencia.

De los 63 pacientes anticoagulados, el 77,8 % recibieron warfarina para prevenir eventos tromboticos en pacientes con FA y PV (41,3 y 36,5 %, respectivamente) y

22,2 % recibieron warfarina para prevenir TVP y TP (9,5 y 12,7 %, respectivamente). Por lo menos el 33,3% de los pacientes tenían concomitantemente dos factores de riesgo cardiovascular. Los datos demográficos y clínicos complementarios hallados pueden observarse con detalle en la tabla 1.

Tabla 2. Características de los pacientes anticoagulados con warfarina.

VARIABLES CUALITATIVAS	Frecuencia n (%)
Genero	
Masculino	37 (58,7)
Femenino	26 (41,3)
Raza (N=35)	
Mestizo	27 (77,1)
Blanco	7 (20,0)
Negro	1 (2,9)
Estado civil	
Soltero	18 (28,6)
Casado	45 (71,4)
Nivel educativo (N=31)	
Primaria completa	6 (19,4)
Primaria incompleta	8 (25,8)
Secundaria completa	6 (19,4)
Secundaria incompleta	8 (25,8)
Universitario	3 (9,7)
Otros problemas de salud*	
Enf. SNC	7 (11,1)
Enf. END	12 (19,0)
Enf. RCV	49 (77,8)
HTA	29 (46,0)
DM	11 (17,5)
DLP	30 (47,6)
Indicación Warfarina para anticoagulación	
TVP	8 (12,7)

TP	6 (9,5)
FA	26 (41,3)
PV	23 (36,5)

Enf: enfermedades, END: Endocrinas, SNC: Sistema Nervioso Central, RCV: Riesgo Cardiovascular, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, TVP: Trombosis Venosa Profunda, FA: Fibrilación Auricular, TP: Trombosis Pulmonar, PV: Protésis Valvular.

7.1.2. Comparación de los pacientes anticoagulados con warfarina según exposición o no al factor de riesgo

Al momento de ingreso al estudio la dosis mediana de warfarina fue de 32,5 mg/semana con un rango intercuartílico (RI) entre 25 y 42,5 mg/semana. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de warfarina entre los grupos estudiados (grupo expuesto: mediana de 30 mg/semana, RI 26,2-36,3, mg/semana versus no expuestos: mediana de 35 mg/semana, RI 24,3-45 mg/semana, $p=0,569$).

Se evidenció que además de la enfermedad de base para la cual se prescribió la warfarina en los pacientes anticoagulados, la mediana de la cantidad de otras patologías adicionales fue de tres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de otras enfermedades adicionales entre los grupos estudiados (expuestos: mediana de dos enfermedades adicionales, RI 1-3,5 versus no expuestos: mediana de dos enfermedades adicionales, RI 1-4, $p=0,198$).

Los grupos de enfermedades que más se presentaron fueron las asociadas a trastornos del sistema nervioso central, endocrino y enfermedades de riesgo cardiovascular, siendo estas últimas las de mayor frecuencia, presentándose en

77 % de los pacientes. La mediana de los factores de riesgo cardiovascular fue de dos factores. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos estudiados (expuestos: mediana de dos factores cardiovasculares, RI 0-32 factores cardiovasculares versus no expuestos: dos factores cardiovasculares, RI 1-2, $p=0,137$).

Las proporción de pacientes polimedcados en el grupo de expuestos fue similar a la observada en el grupo de no expuestos (38,1 % vs. 57,1% $p=0,154$).

La proporción de pacientes que utilizaron otros medicamentos inhibidores metabólicos de la warfarina, diferentes al acetaminofén fue de 23,8 %. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con los siguientes inhibidores metabólicos: lovastatina; 28,6 % en los expuestos y 66,7 % en los no expuestos ($p=0,007$) y 14,3% pacientes con amiodarona en los no expuestos y ninguno en los expuestos (valor $p=0,033$).

En la tabla 3, se comparan otras variables clínicas relacionadas con los problemas de salud de los pacientes anticoagulados, distribuidas según la exposición o no del factor de riesgo. Se puede observar que el padecimiento concomitante de hipertensión arterial en los pacientes anticoagulados con warfarina, tuvo diferencias en los dos grupos estudiados. Siendo mayor en los pacientes no expuestos al factor de riesgo.

Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los pacientes anticoagulados con warfarina según exposición o no al factor de riesgo

Variables Cualitativas	Expuestos n=21 (%)	No expuestos n=42 (%)	Valor p^{1,2}
Indicación Warfarina para anticoagulación (n, %)			
TVP	5 (23,8)	3 (6,9)	0,104
FA	8 (38,1)	18 (42,8)	0,717
TP	2 (9,5)	4(9,5)	1,000
PV	6 (28,6)	17 (40,5)	0,355
Otros problemas de salud (n, %)			
Enf. SNC	2(9,5)	5 (11,9)	1,000
Enf .END	5 (23,8)	7 (16,7)	0,513
Enf. RCV	14 (71,4)	34 (81,0)	0,522
HTA	3 (23,8)	19 (57,1)	0,016
DM	2 (14,3)	6 (19,0)	0,738
DLP	6 (42,9)	17 (50,0)	0,593

¹ Test chi-cuadrado de Pearson

² Prueba Fisher's Exacto

Enf: enfermedades, END: Endocrinas, SNC: Sistema Nervioso Central, RCV: Riesgo Cardiovascular, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, TVP: Trombosis Venosa Profunda, FA: Fibrilación Auricular, TP: Trombosis Pulmonar, PV: Prótesis Valvular

7.1.3. Efecto del acetaminofén en el aumento del INR en los pacientes anticoagulados con warfarina

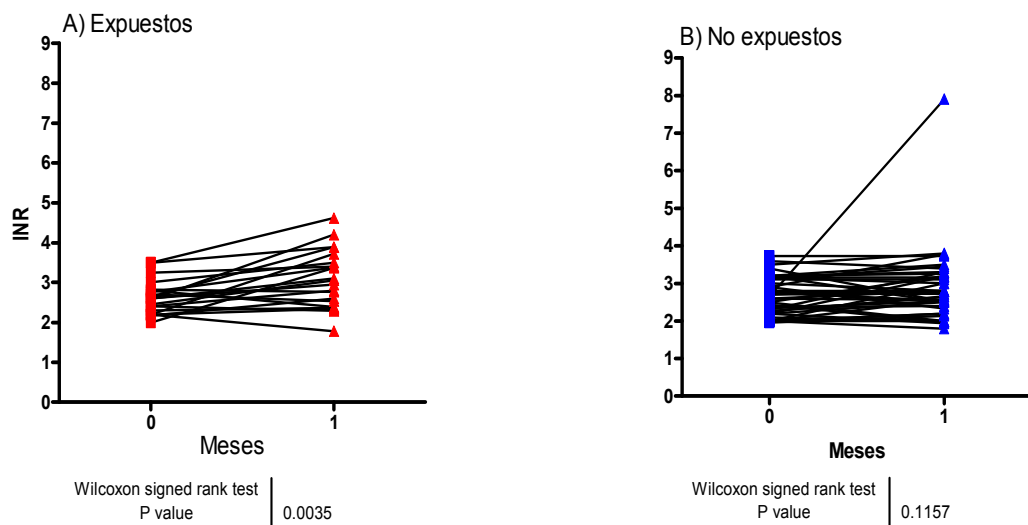
El 50 % de los pacientes expuestos al factor de riesgo, utilizaron semanalmente 10,5 g o más de acetaminofén, con un rango intercuartílico entre 5,2 y 14 g. La dosis semanal de acetaminofén fue prescrita en un rango 3,5 a 28,0 g en los 21 pacientes expuestos. En el 50 % de los pacientes, el acetaminofén se administró

durante 10 días o más, con un rango intercuartilico entre 10 y 30 días. La analgesia, fue la principal indicación en los pacientes expuestos para la cual se utilizó el acetaminofén al inicio del seguimiento, todo esto según prescripción médica, la frecuencia de la indicación analgésica se presentó en 90,5% pacientes. En la tabla 4, se describen los diferentes rangos de dosis de acetaminofén y la frecuencia de pacientes a los cuales les fue prescrito al inicio del seguimiento. Es de recalcar que a 90,4 % de estos pacientes se les prescribió 2 g/día o menos de acetaminofén.

Tabla 4. Distribución de las dosis prescritas de acetaminofén, en el grupo expuesto al factor de riesgo en los pacientes anticoagulados con warfarina

Dosis en gramos de acetaminofén/semana	Frecuencia n=21 (%)
< 5	23,8
5 – 10,5	47,6
10,5 – 14,0	19,0
> 14	9,5

En el grupo de individuos expuestos se observó un aumento en el INR al mes 1 (mediana: 3,06 RI: 2,46 - 3,61) comparado con el mes 0 o momento de ingreso al estudio (mediana: 2,60 RI 2,25 - 2,81), $p=0,003$. En contraste, en el grupo de individuos no expuestos no se observaron diferencias en los valores del INR entre los tiempos evaluados (mes 0: mediana: 2,63 RI: 2,20 - 3,12 vs. mes 1: mediana: 2,75 RI: 2,38 - 3,21, $p=0.115$). Estas diferencias se pueden observar gráficamente en la figura 5.



Mes 0: al inicio del seguimiento, Mes 1: al final del seguimiento, INR: Cociente Internacional Normalizado

Figura 6. Comparación entre las mediciones del INR al inicio y al final de seguimiento, de acuerdo a la exposición o no del factor de riesgo

7.1.4. Análisis del riesgo de incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades con el uso conjunto de Warfarina y Acetaminofén en pacientes anticoagulados

En la tabla 5, se puede observar que los pacientes que recibieron warfarina conjuntamente con acetaminofén, el riesgo de incremento del INR > 0,5 entre el mes 0 y el mes 1 fue 2,5 veces la observada en aquellos pacientes que no utilizaron el acetaminofén. El riesgo atribuible poblacional (RAP) calculado fue de 0,61; lo cual nos indica, que el 61 % de la incidencia en el evento final (incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades) que se presentó en este grupo poblacional,

se debe a la exposición al factor de riesgo (uso conjunto con acetaminofén) y que al controlar este factor de riesgo podríamos disminuir la incidencia del evento final en más del 60%.

Tabla 5. Comparación del incremento de INR igual o mayor a 0,5 entre el mes inicial y el final de seguimiento, acuerdo a la exposición o no del factor de riesgo

	Expuestos n=21	No expuestos n=42	Valor p ¹	RR	Intervalos de confianza del RR
<i>Pacientes n (%)</i>					
<i>con:</i>					
INR incremento ≥ 0,5	9 (42,9)	7 (16,7)	0,027	2,57	1,11 - 5,94

¹ Prueba Fisher's
INR: Cociente Internacional Normalizado

7.1.5. Factores asociados con el aumento del INR igual o mayor a 0,5 en los pacientes anticoagulados con warfarina.

Luego del análisis bivariado las variables “candidatas” a incluirse en el modelo posterior, se seleccionaron de acuerdo con su significancia ($p < 0,25$ según criterio de Hosmer-Lemeshow). Estas variables fueron: HTA ($p=0,036$), edad igual o mayor a 70 años ($p=0,094$), dosis de Warfarina igual o mayor a 50 mg/semana ($p=0,156$), INR inicial (mes 0) entre 2,5 - 3, ($p=0,170$) e INR inicial (mes 0) mayor de 3 ($p=0,131$). Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de otros factores que pudieran aumentar el INR igual o mayor a 0,5 unidades en los pacientes anticoagulados con warfarina

Variables cualitativas	INR incrementa $\geq 0,5$	INR incrementa $< 0,5$	Valor p ^{1,2}	RR	Intervalos de confianza del RR
	n (%)	n (%)			
Genero					
Masculino	9 (24,3)	28 (75,7)	1,000	0,903	0,386 - 2,116
Enfermedades concomitantes					
Enf. End	3 (25)	9 (75)	1,000	0,981	0,331 - 2,907
Enf. SNC	0 (0)	7 (100)	--	--	--
Enf. RCV	11 (22,4)	38 (77,6)	0,315	0,629	0,262 - 1,507
DLP	7 (23,3)	23 (76,7)	0,778	0,856	0,364 - 2,012
DM	2 (18,2)	9 (81,8)	0,714	0,675	0,178 - 2,556
HTA	4 (13,8)	26 (86,7)	0,036	0,367	0,133 - 1,015
Otros med. Inductores de la Warfarina					
Omeprazol	3 (20)	12 (80)	0,740	0,738	0,243 - 2,249
Lovastastina	10 (29,4)	24 (70,6)	0,428	1,422	0,588 - 3,436
Warfarina					
Indicación					
TVP	3 (37,5)	5 (62,5)	0,400	1,587	0,576 - 4,369
FA	6 (23,1)	20 (76,9)	0,723	0,854	0,354 - 2,057
TP	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000	0,633	0,100 - 3,992
PV	6 (26,1)	17 (73,9)	1,000	1,043	0,436 - 2,497
Variables cuantitativas	INR incrementa $\geq 0,5$	INR incrementa $< 0,5$	Valor p ^{1,2}	RR	Intervalos de confianza del RR
	n (%)	n (%)			

Edad					
≥70 años	15 (46,9)	21 (67,7)	0,094	3,023	0,760 – 12,020
IMC					
IMC ≥ 25	11 (25,6)	32 (74,4)	1,000	1,023	0,410 - 2,553
Warfarina					
Dosis (mg/semana)					
≤ 20	1 (12,5)	7 (87,5)	0,667	0,458	0,070 - 3,014
20-30	4 (25,0)	12 (75,0)	1,000	0,979	0,368 - 2,607
30-40	5 (23,8)	16 (76,2)	1,000	0,909	0,363 - 2,277
40-50	3 (20,0)	12 (80,0)	0,582	0,738	0,243 – 2,249
≥ 50	4 (44,4)	5 (55,6)	0,156	2,000	0,826 - 4,844
INR					
Mes -1					
< 2,5	6 (25,0)	18 (75,0)	0,955	0,975	0,406 - 2,339
2,5 - 3,0	6 (27,3)	16 (72,7)	0,802	1,118	0,469 - 2,668
> 3,0	4 (21,1)	15 (78,9)	0,757	0,772	0,285 - 2,089
Mes 0					
< 2,5	7 (25,9)	20 (74,1)	0,933	1,037	0,442 - 2,432
2,5 - 3,0	7 (36,8)	12 (63,2)	0,170	1,801	0,787 - 4,124
> 3,0	2 (11,8)	15 (88,2)	0,131	0,387	0,980 - 1,526

¹ Test chi-cuadrado de Pearson

² Prueba Fisher's Exacto

IMC: Índice de Masa Corporal, Enf: enfermedades, END: Endocrinas, SNC: Sistema Nervioso Central, RCV: Riesgo Cardiovascular, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, TVP: Trombosis Venosa Profunda, FA: Fibrilación Auricular, TP: Trombosis Pulmonar, PV: Prótesis Valvular, med: medicamentos, INR: Cociente Internacional Normalizado, Mes 0: mes inicial del seguimiento, Mes -1: mes anterior al seguimiento. Mg/sem: miligramos/semana

En la Tabla 7, se puede observar, según el análisis estratificado, aquellas variables que pudieran ser factores de confusión en el incremento del INR mayor o igual a 0,5 unidades.

Tabla 7. Descripción del análisis estratificado para todas las variables

	INR Incrementa ≥0,5	INR incrementa < 0,5	Valor p ^{1,2}	Valor p ³
	n (%)	n (%)		
Enf concomitantes				
≥3 enf diferentes	2 (20)	8 (80)	1,000	0,063
<3 enf diferentes	7 (63,6)	4 (36,4)	0,011	
RCV				
Padecer DLP	2 (22,79)	7 (77,8)	0,095	0,058
No padecer DLP	7 (58,3)	5 (41,7)	0,002	
Polimedicación				
≥ 6 medicamentos	3 (37,59)	5 (62,59)	0,346	0,054
< 5 medicamentos	6 (46,2)	7 (53,8)	0,043	
Otros Mx Inh de warfarina				
Utilizar Lovastastina	3 (50)	3 (50)	0,328	0,016
No utilizar Lovastastina	6 (40)	9 (60)	0,017	
Warfarina (Indicación)				
Padecer FA	2 (25)	6 (75)	1,000	0,057
No padecer FA	7 (53,8)	6 (46,2)	0,017	
Padecer PV	4 (66,7)	2 (33,3)	0,021	0,052
No padecer PV	5 (33,3)	10 (66,7)	0,457	
Warfarina. Dosis (mg/sem)				
≥ 50	1 (50)	1 (50)	1,000	0,036
< 50	8 (42,1)	11 (57,9)	0,016	
INR. Mes 0				
≥ 3	2 (50)	2 (50)	0,044	0,08
< 3	7 (41,2)	10 (58,8)	0,225	

¹ Test chi-cuadrado de Pearson.

² Test Fisher's Exacto

³ Test Manthel y Haenszel

DLP: Dislipidemia, Profunda, FA: Fibrilación Auricular, PV: Prótesis Valvular, INR: Cociente Internacional Normalizado, Mes 0: mes inicial del seguimiento, Mes -1: mes anterior al seguimiento. Mg/sem: miligramos/semana.

Para el análisis multivariante, todas las variables independientes fueron ingresadas utilizando el método "Enter" con el fin de determinar si existían asociaciones conjuntas que no hubiesen sido evaluadas, pudiendo así, detectar posibles interacciones y controlar los factores de confusión.

Tabla 8. Recodificación de variables para el modelo de regresión logística multivariante.

Variable		Frecuencia	Frecuencia relativa (%)	Código
Exposición al factor de riesgo	No	42	33,3	0
	Si	21	66,4	1
Incremento del INR \geq de 0,5	No	47	74,6	0
	Si	16	25,4	1
HTA	No	26	86,7	0
	Si	4	13,3	1
Edad \geq 70 años	No	30	68,2	0
	Si	14	31,8	1
Dosis de warfarina \geq 50 mg/semana	No	5	55,6	0
	Si	4	44,4	1
INR mes 0 \geq 3,0	No	15	88,2	0
	Si	2	11,8	1

Posteriormente, con la ayuda del software estadístico se utilizaron los métodos automáticos "Forward" y "Backward", y se procedió a realizar una regresión "paso a paso". El modelo de regresión logística multivariante final estuvo conformado por seis variables independientes recodificadas (ver Tabla 8): exposición al factor de

riesgo, HTA, edad igual o mayor a 70 años, dosis de warfarina igual o mayor 50 mg/semana, INR inicial (mes 0) mayor o igual a 3. Observando que las variables dosis de warfarina igual o mayor a 50 mg/semana y la edad igual o mayor a 70 años fueron estadísticamente significativas, concluyendo que ambas variables aumentan el riesgo de incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades, ver Tabla 9.

Tabla 9. Regresión Logística Multivariable de los factores que presumiblemente pudieran aumentar el INR \geq 0,5 unidades

Variable	B	E.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	(IC 95%)	
						Inferior	Superior
Expuestos	1,295	,717	3,261	,071	3,650	,895	14,877
Dosis Warfarina \geq 50 mg/sem	2,574	1,128	5,210	,022	13,121	1,439	119,653
INR \geq 3	-,626	,923	,460	,498	,535	,088	3,262
Edad \geq 70	1,775	,878	4,091	,043	5,901	1,057	32,961
HTA	-1,169	,737	2,517	,113	,311	,073	1,317
Constante	-1,363	1,542	,781	,377	,256		

7.1.6. Eventos clínicos significativos en los pacientes anticoagulados con warfarina.

No se presentaron reacciones adversas, muertes, eventos de sangrado ni hospitalizaciones en ninguno de los dos grupos (expuestos y no expuestos) durante el tiempo de seguimiento.

8. DISCUSIÓN

En la farmacoterapia, las interacciones medicamentosas son un tema relevante, debido a que su presentación puede causar problemas de efectividad o seguridad de los medicamentos. Por ello, el conocimiento y prevención de las interacciones y su desenlace clínico permite a los profesionales de la salud definir la estrategia farmacoterapéutica con mayor probabilidad de efectividad y seguridad **(49)**.

La warfarina es un medicamento perteneciente al grupo de los anticoagulantes orales, los cuales son ampliamente utilizados como terapia farmacológica con el objetivo de reducir los problemas tromboembólicos. Esta situación se atribuye a factores como: su alta variabilidad farmacocinética y farmacodinámica **(12,51)**, su utilización en pacientes de edad avanzada **(52)** y a la alta probabilidad que tiene de presentar interacciones medicamentosas.

En el caso de los pacientes en tratamiento con warfarina puede ser necesaria la utilización de analgésicos, así como de otros medicamentos. Estos pueden causar un aumento significativo del INR y del riesgo de hemorragias. Este es el caso de los AINE's, con los cuales existe evidencia de la capacidad que tienen de interactuar con la warfarina y desequilibrar los factores de coagulación y aumentar el INR **(53)**. Sin embargo, en el caso del acetaminofén, la evidencia del efecto de dicha interacción en condiciones habituales de uso no está clara y actualmente es un tema discutido en el ámbito clínico.

Con relación al acetaminofén, se sabe que es un medicamento ampliamente utilizado en la terapia anticoagulante, que no tienen efecto sobre la agregación

plaquetaria y que no representa un riesgo de lesión de la mucosa gástrica **(8)**. De igual forma, es uno de los más populares antipiréticos y analgésicos de venta libre conocidos en el mundo **(39,54)**.

En este estudio se evidenció que al 66,3 % de los 1 456 pacientes que fueron valorados en el programa de anticoagulados de Coomeva EPS de Medellín, entre enero de 2008 y diciembre del 2009, se les prescribió por lo menos una vez acetaminofén en alguna de sus combinaciones (con codeína, tramadol o hioscina butilbromuro), o en diferentes formas farmacéuticas (jarabe, solución oral o tabletas). Resultados similares encontraron Gasse et al (2005) **(8)**, y Kotirum et al (2007) **(43)**, en sus análisis retrospectivos en el Reino unido y Tailandia respectivamente. En estos dos estudios se encontró que la frecuencia de prescripción de acetaminofén conjunto con warfarina era del 37,26 % (n=4152) y 63,15% (n=1093), respectivamente. Lo que demuestra que igual práctica médica se realizó en la misma época a nivel mundial.

En nuestro estudio se utilizó como evento o desenlace final el incremento del INR igual o mayor a 0,5 unidades, soportado por dos ECC realizados por Mahe y sus colaboradores en los años 2005 y 2006 **(10,11)**. En dichos ECC se comparó la utilización de 4 g/día de acetaminofén versus placebo en pacientes anticoagulados con warfarina. En ambos estudios se evidenció que la exposición de un paciente anticoagulado con warfarina a 4 g/día de acetaminofén se asoció con un incremento del INR de $1,04 \pm 0,55$ en el primer estudio y de $1,20 \pm 0,62$ en el segundo estudio. Basados en los resultados de dichos estudios, se puede concluir que el mínimo aumento en el INR fue aproximadamente igual o mayor de 0,5 unidades, entre una medición del INR basal y la siguiente, después de la exposición al factor de riesgo a las dosis analizadas.

En nuestro estudio, en el 42,9 % de los pacientes anticoagulados con warfarina y que utilizaron concomitantemente acetaminofén se presentó un aumento del INR igual o mayor a 0,5 unidades. Dado que la dosis promedio de warfarina en los pacientes expuestos y no expuestos al factor de riesgo, no presentó diferencias estadísticamente significativas, se puede inferir que dicho incremento del INR no está asociado a la cantidad de warfarina que utilice el paciente. Además, durante el periodo de estudio en el cual se recopiló la información de los pacientes (24 meses) se dispensó siempre la misma marca de warfarina, controlando con ello la variabilidad en el INR que pudo estar asociada a una marca específica, como lo reportaron Builes et al (59), en cuyo estudio, llevado a cabo en Colombia, demostraron dificultades en el manejo del INR y que la frecuencia de episodios de sangrado menor es significativamente mayor entre los pacientes anticoagulados con warfarina genérica que en los anticoagulados con Coumadin®. Sin embargo, otros estudio publicados a nivel mundial han demostrado que no existen diferencias en el INR cuando se hace “switch” o el cambio de una marca de warfarina a otra (60-62).

Con base en lo anterior, se puede concluir que existe asociación entre el consumo de acetaminofén a dosis normales de uso y un aumento del INR igual o mayor a 0,5 unidades en pacientes anticoagulados con warfarina clínicamente estables por más de un mes, sin reportes de consultas por servicios de urgencias ni hospitalizaciones asociadas a sangrados o recidivas en los factores de coagulación por lo menos seis meses previos, sin otros factores que incrementaran el INR y que utilizaron conjuntamente acetaminofén a dosis normales de uso, principalmente a dosis menores de 2 g/día y como analgésico (en ambos casos el 90,5 % de los pacientes).

Al igual que otros estudios previamente publicados **(10-12,14)**, en los cuales se encontró asociación entre el uso concomitante de warfarina y acetaminofén y el aumento significativo del INR, nuestro estudio soporta además, que existe 2,5 veces más riesgo de aumentar el INR igual o mayor a 0,5 unidades, cuando el paciente ingiere warfarina y acetaminofén que aquel paciente que ingiere warfarina pero no utiliza acetaminofén conjuntamente. Solo un trabajo no respaldó una alteración en la respuesta por el uso del acetaminofén en la terapia anticoagulante **(13)**. Sin embargo, la metodología utilizada en este trabajo y las dosis de los fármacos no son comparables en la práctica clínica.

Al correlacionar algunas características demográficas y clínicas con el aumento del INR igual o mayor 0,5 unidades, no se observaron diferencias significativas en ninguna de ellas, debido a que todos los factores de riesgo que incrementan el INR y que han sido reportados en estudios de casos y controles por diferentes autores, como Hylek et al **(12)**, y Choi et al **(49)**, fueron controlados desde la selección de los pacientes. Algunos de estos factores son: uso de medicamentos que potencien el efecto de la warfarina, cáncer, enfermedad diarreica, falla hepática y alcoholismo. Choi et al **(49)**, encontraron además de los factores descritos, que la edad, el sexo, el IMC y el INR basal se asociaron con aumentos del INR en más del 15 %. En nuestro estudio, analizamos dichas variables y otras más, a través de análisis bivariados y estratificado y ninguna variable se determinó como variable de confusión que pudiera aumentar el $\text{INR} \geq 0,5$ unidades. La única variable que tuvo una significancia muy cercana al límite de aceptación, fue la indicación de la warfarina en PV (valor p 0,052).

La prescripción de acetaminofén en la TAO con warfarina, se ha presentado como un factor de inestabilidad frente a la dosis de mantenimiento de la warfarina **(55)**. En nuestro estudio, se evidenció que los médicos tratantes de la cohorte expuesta

al factor de riesgo, luego de notar que los pacientes tuvieron un incremento del INR al final del seguimiento de este estudio, tomaron decisiones clínicas como suspender el uso de la warfarina (19%). Se encontró que sólo un médico tratante reportó en la historia clínica que el incremento del INR pudo estar relacionado con el uso concomitante de acetaminofén en el mes anterior al de la consulta de seguimiento respectiva.

Con lo anterior se puede deducir que aunque la interacción medicamentosa entre la warfarina y el acetaminofén ha sido publicada desde hace más de 50 años **(56)**, existe aún poca sensibilización y conocimiento en la identificación y prevención de la misma y en su asociación con el incremento del riesgo del aumento del INR y eventos hemorrágicos, como lo demostraron algunos reportes de casos en los cuales pacientes con terapia anticoagulante estable con warfarina, cuando utilizaban acetaminofén presentaban un incremento del INR, llevando en uno de los casos a la manifestación de un hematoma retroperitoneal **(44,45)**, lo que ha permitido confirmar la causalidad del acetaminofén en el incremento del INR.

En nuestro estudio, observamos que la dosis habitual de acetaminofén fue menor de 2 g/día en el 90,5 % de la población expuesta al factor de riesgo. Comparando nuestros resultados con otros estudios, el nuestro tiene más similitudes con los obtenidos por Hylek et al **(12)** que con el de Mahe et al **(10)**, Hylek et al **(12)**, demostraron que existe una relación dosis dependiente entre la cantidad de acetaminofén y la variación del INR, encontrando que con dosis menores de 9100 mg/semana, es decir 1300 mg/día se estimó un OR = 10,0 (IC 95% 2,6 – 37,9; p=0,001). Esto puede ser más acorde a la realidad clínica de uso del acetaminofén contradiciendo la opinión de Mahe et al **(10)**, quienes concluyeron que sus resultados pueden ser extrapolados a los pacientes con anticoagulantes orales, ya

que según ellos, su estudio se realizó bajo condiciones de uso habitual, utilizando dosis de acetaminofén de 4 g/día.

Otros estudios, han demostrado que el riesgo de hemorragia está estrechamente relacionado con la intensidad de la anticoagulación y éste es significativamente mayor cuando el INR es igual o mayor a tres unidades y aumenta luego exponencialmente **(57)**. Señalando además, que el consumo de acetaminofén, en ausencia de cualquier seguimiento, puede aumentar el riesgo de sangrado asociado con warfarina. Otros investigadores como Mahe et al **(10)**, consideran que este riesgo tiene mayor relevancia clínica en los pacientes con medición del INR igual o mayor a 3,5 unidades después de iniciar el uso de acetaminofén, y que dicho riesgo es aún mayor con valores de INR igual o mayor a cuatro unidades. En nuestro estudio, no se presentaron consultas por urgencia u hospitalizaciones relacionadas con eventos hemorrágicos después de la exposición al acetaminofén, sin embargo, el 28,5% de los pacientes tuvieron un INR final igual o mayor a 3,5.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, estuvo la imposibilidad de obtener más de una medición del INR por paciente luego de la exposición al factor de riesgo, debido a que nuestros datos fueron recopilados de las historias clínicas de un programa de anticoagulados, en el cual se tiene establecido realizar mediciones de monitorización del INR cada 30 días como mínimo. El tiempo medio entre las dos mediciones del INR en ambos grupos (antes y un después de la exposición al FR), fue de 28,7 días. Las variaciones del INR antes de este tiempo (incluso picos máximos y mínimos), no fueron posibles de determinar en nuestro estudio, como si se realizó a partir de estudios prospectivo y controlados, Mahe et al y Parra et al **(10,14)**, evidenciando aumentos del INR significativos, incluso igual o mayor a 0,6 unidades a los siete días de exposición al FR, cuando se ingirieron

4 g/día de acetaminofén o a las dos semanas cuando se expuso al pacientes a 2 g/día de acetaminofén, respectivamente.

9. CONCLUSIONES

Este es el primer estudio observacional analítico que se centra en el controvertido tema de las interacciones medicamentosas entre la warfarina y el acetaminofén para el manejo analgésico y febril en pacientes anticoagulados en Colombia. Consideramos que la metodología utilizada en nuestro estudio y sus resultados son los más ajustados a la atención médica habitual y real de estos pacientes. Además consideramos que la interacción, aunque no genera complicaciones de salud clínicamente relevantes, sí debe considerarse como importante dado que genera confusión en el médico tratante lo induce a tomar decisiones clínicas como suspender o disminuir la dosis de warfarina al paciente.

Los resultados de este estudio permiten confirmar que la utilización simultánea de la warfarina con el acetaminofén, puede causar un mayor efecto anticoagulante en el paciente, asociado a un aumento del INR igual o mayor de 0,5 unidades y, por tanto, a un mayor riesgo de sangrado, como lo reportaron otros autores.

Hemos evidenciado que el acetaminofén como factor de riesgo, en paciente anticoagulados estables con warfarina incrementa el INR igual o mayor a 0,5 unidades. Recomendamos realizar seguimiento y monitorización exhaustiva y frecuente del INR. Con las evidencias obtenidas de este estudio, también se soporta la necesidad de realizar controles de coagulación con mayor rigor clínico en los pacientes tratados con warfarina y que conjuntamente utilicen medicamentos que potencien su actividad, entre ellos el acetaminofén. Aunque esto supone un inconveniente para muchos pacientes, para los programas de anticoagulados de las instituciones de salud y para el propio sistema de salud, debido a que se deben considerar los problemas de movilidad y autonomía, los

permisos y horas laborales que pierden los pacientes, la poca accesibilidad a los controles de coagulación, entre otros.

Respecto a la relevancia clínica, acorde con la metodología propuesta por Amariles et al, la interacción entre la warfarina y el acetaminofén sería de un nivel 2 (riesgo alto). Este nivel se explica por el cruce de la gravedad –moderada- con una probabilidad de aparición –definida-. La valoración de la gravedad de la interacción como *Moderada* se debe a que causa una modificación (cambio o interrupción) en la farmacoterapia del paciente. Es importante destacar que, a pesar que la interacción puede causar daño o lesión al paciente por el aumento del INR, en nuestro estudio ni en los publicados a la fecha no se presentaron hemorragias o sangrados que pusieran en riesgo la vida del paciente, excepto en un reporte de caso en el cual un paciente presentó una hemorragia retroperitoneal (44). Por su parte, la valoración de probabilidad de aparición de la interacción como *Definida*, se debe a que la misma ha sido demostrada mediante ECC.

Recomendamos que el uso de acetaminofén en la terapia anticoagulante con warfarina debe hacerse bajo una estrecha monitorización para evitar incrementos en el INR y disminuir el riesgo de sangrado, incluso a dosis menores de 2 g/día como se demostró en este estudio. Aunque la mayoría de la evidencia publicada establece que esta interacción se presenta a altas dosis de acetaminofén (mayor a 2 g/día) o por su uso prolongado, en este sentido, recomendamos utilizar una dosis menor a 2 g al día por 3-4 días como máximo.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
- (2) du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician* 2007 Apr 1;75(7):1031-1042.
- (3) Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007 Jan;82(1):82-92.
- (4) Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* 2008 Aug;54(8):1138-1139, 139.e1-4.
- (5) Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 Apr 26;164(8):880-884.
- (6) Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):337-344.
- (7) Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2477-2497.

- (8) Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2005 Sep;94(3):537-543.
- (9) Fitzmaurice DA, Murray JA. Potentiation of the anticoagulant effect of warfarin. *Postgrad Med J* 1997 Jul;73(861):439-440.
- (10) Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006 Dec;91(12):1621-1627.
- (11) Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Mar;59(3):371-374.
- (12) Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998 Mar 4;279(9):657-662.
- (13) Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999 Jan;39(1):68-75.
- (14) Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007 May;27(5):675-683.
- (15) Francis CW. Warfarin: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:251.
- (16) Last JA. The missing link: the story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci* 2002 Mar;66(1):4-6.

- (17) Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001 Feb;17(1):1-13.
- (18) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001 Aug 4;358(9279):351-355.
- (19) Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Aug 14;349(7):631-639.
- (20) Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:467-473.
- (21) Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008 May;26(2):157-67, v.
- (22) Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008 Mar 6;358(10):999-1008.
- (23) Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):587-603.
- (24) Heneghan C, Tyndel S, Bankhead C, Wan Y, Keeling D, Perera R, et al. Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2010 Apr 19;10:18.
- (25) Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999 Jan 11;159(1):46-48.

- (26) Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1691-1698.
- (27) Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005 Feb 9;293(6):690-698.
- (28) Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003 Aug 14;349(7):675-683.
- (29) Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007 Dec 4;147(11):755-765.
- (30) Tribino G, Maldonado C, Segura O, Diaz J. Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward]. *Biomedica* 2006 Mar;26(1):31-41.
- (31) Newman DH, Zhitomirsky I. The prevalence of nontherapeutic and dangerous international normalized ratios among patients receiving warfarin in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006 Aug;48(2):182-9, 189.e1.
- (32) Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008 Oct;18(10):915-921.
- (33) Hartley V. Paracetamol overdose. *Emerg Nurse* 2002 Sep;10(5):17-24.
- (34) Farley A, Hendry C, Napier P. Paracetamol poisoning: physiological aspects and management strategies. *Nurs Stand* 2005 Jun 1-7;19(38):58-64; quiz 66.

- (35) Food and Drug Administration (FDA). Alerta sobre el Acetaminofén. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee with the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee and the Nonprescription Drugs Advisory Committee: Meeting Announcement. 2009; Available at: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm143083.htm>. Accessed Diciembre 21, 2010.
- (36) Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 May 14;99(10):7130-7135.
- (37) Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit* 2002 Dec;8(12):BR496-503.
- (38) Simmons DL, Wagner D, Westover K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31 Suppl 5:S211-8.
- (39) Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther* 2005 Jan-Feb;12(1):56-66.
- (40) Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Approach to evaluating the clinical relevance of drug interactions in HIV-infected patients]. *Farm Hosp* 2007 Sep-Oct;31(5):283-302.
- (41) Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Clinical relevance of drug interactions. *Med Clin (Barc)* 2007 Jun 2;129(1):27-35.
- (42) Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007 Jul 9;167(13):1414-1419.

- (43) Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K, Wattanasombat S, Rojnuckarin P. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Feb;16(2):216-222.
- (44) Andrews FJ. Retroperitoneal haematoma after paracetamol increased anticoagulation. *Emerg Med J* 2002 Jan;19(1):84-85.
- (45) Gebauer MG, Nyfort-Hansen K, Henschke PJ, Gallus AS. Warfarin and acetaminophen interaction. *Pharmacotherapy* 2003 Jan;23(1):109-112.
- (46) Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004 Oct;92(4):797-802.
- (47) Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brandslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 1995 Aug;41(8 Pt 1):1171-1176.
- (48) Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit* 2000 Dec;22(6):742-748.
- (49) Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *J Korean Med Sci*. 2010 Mar;25:337-41).
- (50) Ko Y, Malone D, Skrepnek G, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf*. 2008; 31: 525 - 36.

- (51) Fihn S, Callahan C, Martin D, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970 - 9.
- (52) Hirsh J, Dalen J, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001 Jan; 119: 8S - 21S.
- (53) Yurgaki J, Rodriguez F. Warfarina: uso contemporáneo. *Rev. fac. med* vol.17 no.1 Bogotá Jan./June 2009.
- (54) Wittkowsky A, Boccuzzi S, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*. 2004 Dec; 24: 1668-74.
- (55) Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*. 2007 Sep; 27: 1237-47.
- (56) Antlitz AM, Mead JA Jr, Tolentino MA. Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1968 Oct;10(10):501-7.
- (57) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902.
- (58) Shek K, Chan L, Nutescu E. Warfarin acetaminophen drug interaction revisited. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1153 - 8.

(59) Builes CE, Arango A, Cano WM. Frequency of bleeding in patients with cardiovascular disease on anticoagulant therapy with generic warfarin vs. Coumadin. *Acta Med Colomb.* 2010; 35 (4): 175-8.

(60) Lee HL, Kan CD, Yang YJ. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product: an observer-blinded, randomized, crossover study. *Clin Ther.* 2005 Mar;27(3):309-19.

(61) Swenson CN, Fundak G. Observational cohort study of switching warfarin sodium products in a managed care organization. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Mar 1;57(5):452-5.

(62) Milligan PE, Banet GA, Waterman AD, Gatchel SK, Gage BF. Substitution of generic warfarin for Coumadin in an HMO setting. *Ann Pharmacother.* 2002 May;36(5):764-8.