

**INTERACCIÓN WARFARINA Y ACETAMINOFÉN:
EVALUACIÓN PARA ESTABLECER SU RELEVANCIA CLÍNICA**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Javier Mauricio Ceballos Rueda

COINVESTIGADORES

Héctor Alejandro Holguín

Cesar Augusto González

Pedro Amariles Muñoz

ASESOR

Elsa Vásquez

Facultad de Medicina

Especialización en Gerencia de IPS

Observatorio de la Salud Pública

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Análisis de impacto de medidas curativas y preventivas en salud

Medellín - Julio 2013

**INTERACCIÓN WARFARINA Y ACETAMINOFÉN:
EVALUACIÓN PARA ESTABLECER SU RELEVANCIA CLÍNICA**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Javier Mauricio Ceballos Rueda

COINVESTIGADORES

Héctor Alejandro Holguín

Cesar Augusto González

Pedro Amariles Muñoz

ASESOR

Elsa Vásquez

Para aspirar al título académico de

Especialista en Gerencia de IPS

Facultad de Medicina

Medellín - Julio 2013

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. JUSTIFICACIÓN	12
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	14
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	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</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. METODOLOGÍA.....	35
3.1. <i>Tipo de estudio</i>	35
3.4. <i>Descripción de las variables</i>	38
3.4.1. <i>Diagrama de variables</i>	38

4. RESULTADOS	39
<i>Aspectos generales</i>	<i>39</i>
<i>Efecto de la interacción warfarina y acetaminofén sobre la relación internacional normalizada</i>	<i>41</i>
<i>Mecanismo de la interacción</i>	<i>44</i>
5. DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	45
<i>Relevancia clínica.....</i>	<i>45</i>
<i>Mecanismo de la interacción</i>	<i>46</i>
6. BIBLIOGRAFÍA.....	47

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. Tomado de Anderson BJ	27
Figura 3. Diagrama de la metodología planteada	37
Figura 4. Diagrama de variables a analizar en el estudio	38
Figura 5. Mecanismo del efecto mediado por la warfarina y el acetaminofén sobre la coagulación.	44

LISTA DE TABLAS

	PAG
Tabla 1. Estrategia PICOT	36
Tabla 2. Estudios clínicos controlados o analíticos que evidencian el efecto de la interacción warfarina . acetaminofén.	42

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis sinceros agradecimientos a:

Elsa Vásquez, Epidemióloga, Asesora y Coordinadora de la Maestría en Epidemiología, Universidad CES, por sus valiosos aportes en la realización de este proyecto.

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión estructurada de la interacción warfarina y acetaminofén, buscando establecer su relevancia clínica y profundizar en el mecanismo de dicha interacción.

Método: revisión estructurada en PubMed/Medline, de artículos en inglés y español, buscando los términos warfarin AND (acetaminophen OR paracetamol) en el título o resumen. La búsqueda se complementó con las referencias de artículos valorados como importantes. Los trabajos se agruparon en: relacionados con el aumento de sangrado por la interacción warfarina-acetaminofén, o relacionados con el mecanismo de la interacción.

Resultados: se identificaron 45 artículos, de los cuales se incluyeron 15 en la revisión: 11 relacionados con el aumento del riesgo de sangrado por la interacción y cuatro con el mecanismo de la interacción. La gravedad del efecto (aumento de la probabilidad de sangrado) se consideró moderada; mientras que la probabilidad de aparición fue valorada como definida. Además, se identificó una relación entre la dosis de acetaminofén y el riesgo de sangrado. Por su parte, el N-acetil-para-benzoquinona-imina (metabolito del acetaminofén) inhibe enzimas del ciclo de la vitamina K y tiene un efecto sinérgico con el efecto anticoagulante de la warfarina.

Conclusiones: la relevancia clínica de la interacción warfarina - acetaminofén es de riesgo alto, debido a que la gravedad del efecto (aumento del riesgo de sangrado) es moderada y su probabilidad de presentación es definida. Por tanto, estos dos medicamentos pueden ser utilizados conjuntamente, pero se debe realizar una estricta monitorización. El metabolito N-acetil-para-benzoquinona-imina es el responsable del aumento del efecto anticoagulante de la warfarina.

Palabras clave: warfarina, acetaminofén, interacción medicamentosa, mecanismo de interacción, evidencia clínica.

ABSTRACT

Objective: to make a structured review of the interaction between warfarin and acetaminophen, seeking to establish its clinical relevance and deepen in the mechanism of this interaction.

Method: structured review of PubMed/Medline of articles in English and Spanish, looking warfarina and acetaminophen or paracetamol in the title or abstract. The search was complemented with references of articles rated as important. The papers were grouped in: related to increased bleeding due to warfarin-acetaminophen interaction, or related to the mechanism of the interaction.

Results: we identified 45 articles, of which 15 were included in the review: 11 related to increased risk of bleeding due to the interaction and 4 with the mechanism of the interaction. The severity of the effect (increased likelihood of bleeding) was considered moderate, whereas the probability of appearance was rated as definite. In addition, we identified a relationship between the dose of acetaminophen and the risk of bleeding. In turn, the N-acetyl-para-benzoquinone-imine (metabolite of acetaminophen) inhibits enzymes of the vitamin K cycle and has a synergistic effect with the anticoagulant effect of warfarin.

Conclusions: the clinical relevance of the interaction warfarin-acetaminophen is of high risk due to the fact that the severity of the effect (increased risk of bleeding) is moderate and the probability of its presentation is definite. Therefore, these two drugs can be used together, but a strict monitoring should be conducted. The metabolite N-acetyl-para-benzoquinone-imine is responsible for the increase in the anticoagulant effect of warfarin.

Keywords: warfarin, acetaminophen, drug interaction, interaction mechanism, clinical evidence

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)**.

Actualmente no se conoce la relevancia clínica de la interacción entre warfarina y acetaminofén. Sin embargo, los trabajos publicados sobre este tema son contradictorios en cuanto a la relación de la dosis, tiempo y desenlaces clínicos y por tanto se considera necesario realizar una revisión estructurada de la literatura

científica disponible sobre esta interacción y definir las acciones más adecuadas a seguir.

1.2. Justificación

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.

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 polimedicación 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 los resultados finales de esta investigación, los investigadores pretenden que estos sirvan de apoyo y se utilicen como una herramienta y fuente de consulta de evidencia en la toma de decisiones clínicas y farmacoterapéuticas, básicamente en los pacientes en tratamiento con warfarina a nivel hospitalario y ambulatorio y que debido a otros problemas de salud se requiera seleccionar un analgésico y/o antipirético. Por su amplio uso como venta libre, su seguridad y efectividad; en esto casos en la mayoría de casos se selecciona acetaminofén, y es allí donde este estudio pretende aportar nuevos conocimiento y generar una alerta para los programas seguridad del paciente y de farmacovigilancia.

1.3. Pregunta de investigación

¿Existe relevancia clínica en la interacción medicamentosa de la warfarina con el acetaminofén?

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general

Realizar una revisión estructurada de la interacción warfarina y acetaminofén, buscando establecer su relevancia clínica y profundizar en el mecanismo de dicha interacción.

1.4.2. Objetivos específicos

- Realizar una búsqueda de artículos relacionados con el uso conjunto de warfarina y acetaminofén.
- Describir de acuerdo a la evidencia el posible mecanismo de la interacción warfarina y acetaminofén
- Establecer el mejor nivel de evidencia de la interacción medicamentosa entre warfarina y 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 patentó 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)**.

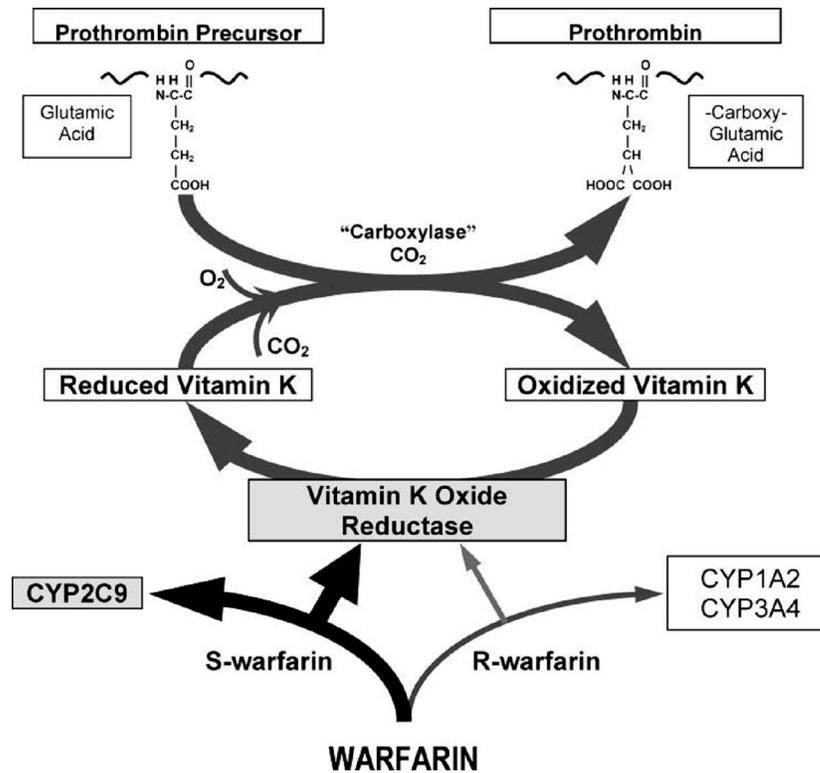


Figura 1. Mecanismo de acción y enzimas metabolizadoras de los isómeros R y S de la warfarina, respectivamente. Tomado de Ansell J (2008)(1)

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) cardiobolico 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 cardíaca 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 esteroideos (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 morbimortalidad 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 necesito 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 pirexia 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.

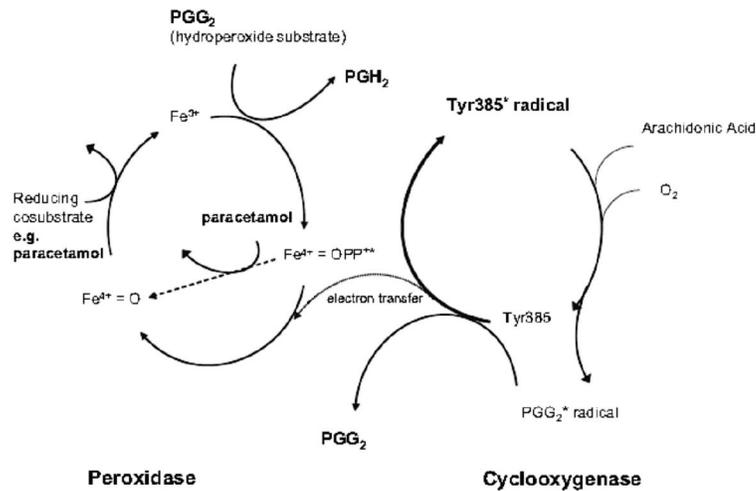


Figura 2. Mecanismo de acción del Acetaminofén, vía inhibición de prostaglandinas. Tomado de Anderson BJ (32)

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 inglés). 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 E 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. 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. Otros autores recurrieron a los estudios prospectivos con el fin de determinar la importancia de la interacción como es el caso de Kwan et al, **(13)**. Mahé et al **(11)**, llevaron a cabo un ECC con placebo, con 11 pacientes que consumían warfarina y tenían un INR estable

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.

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)**.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión estructurada de la literatura, por medio de la búsqueda de la literatura relevante de las bases de datos PubMed/Medline y de trabajos relacionados con la interacción warfarina - acetaminofén. Se utilizaron como descriptores en salud las palabras warfarina, acetaminofén (paracetamol). La estrategia de búsqueda se realizó de la siguiente forma: warfarin AND (acetaminophen OR paracetamol) en el título o el resumen.

Los criterios de inclusión fueron: artículos en inglés o español, realizados en humanos y publicados entre enero de 1997 y marzo de 2012 y con acceso a texto completo. Los investigadores revisaron los artículos, incluyendo los que presenten resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión, los cuales se evaluaron y agruparon en dos categorías, acordes con el aumento de sangrado por la interacción warfarina . acetaminofén, o con el mecanismo de la interacción. Luego de la lectura crítica, se realizó un consenso uno a uno de los estudios y, en caso de ser necesario, para resolver discrepancias, se utilizaron herramientas para la evaluación crítica de revisiones. Además, la revisión se complementó con las referencias de artículos considerados como relevantes.

3.2. Definiciones metodológicas

- Estrategia PICOT

Pregunta problema

Tabla 1. Estrategia PICOT

P	I	C	O	T
Población	Intervención	Comparación	Resultados	Tipo de estudio
Pacientes con TAO	Uso conjunto de warfarina y acetaminofén	No utilizar conjuntamente warfarina y acetaminofén	Complicaciones clínicas. Aumento del riesgo sangrado	Estudios observacionales analíticos y estudios experimentales

- **Tipo de participantes:** pacientes en tratamiento con TAO, específicamente con warfarina a cualquier dosis y para cualquier indicación que esta aprobada.

- **Tipo de exposición:** La exposición se considerará como la utilización conjunta de acetaminofén y warfarina. 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.

- **Comparación:** aumento del riesgo de sangrado por el uso conjunto de warfarina y acetaminofén

3.3. Diagrama de la metodología planteada

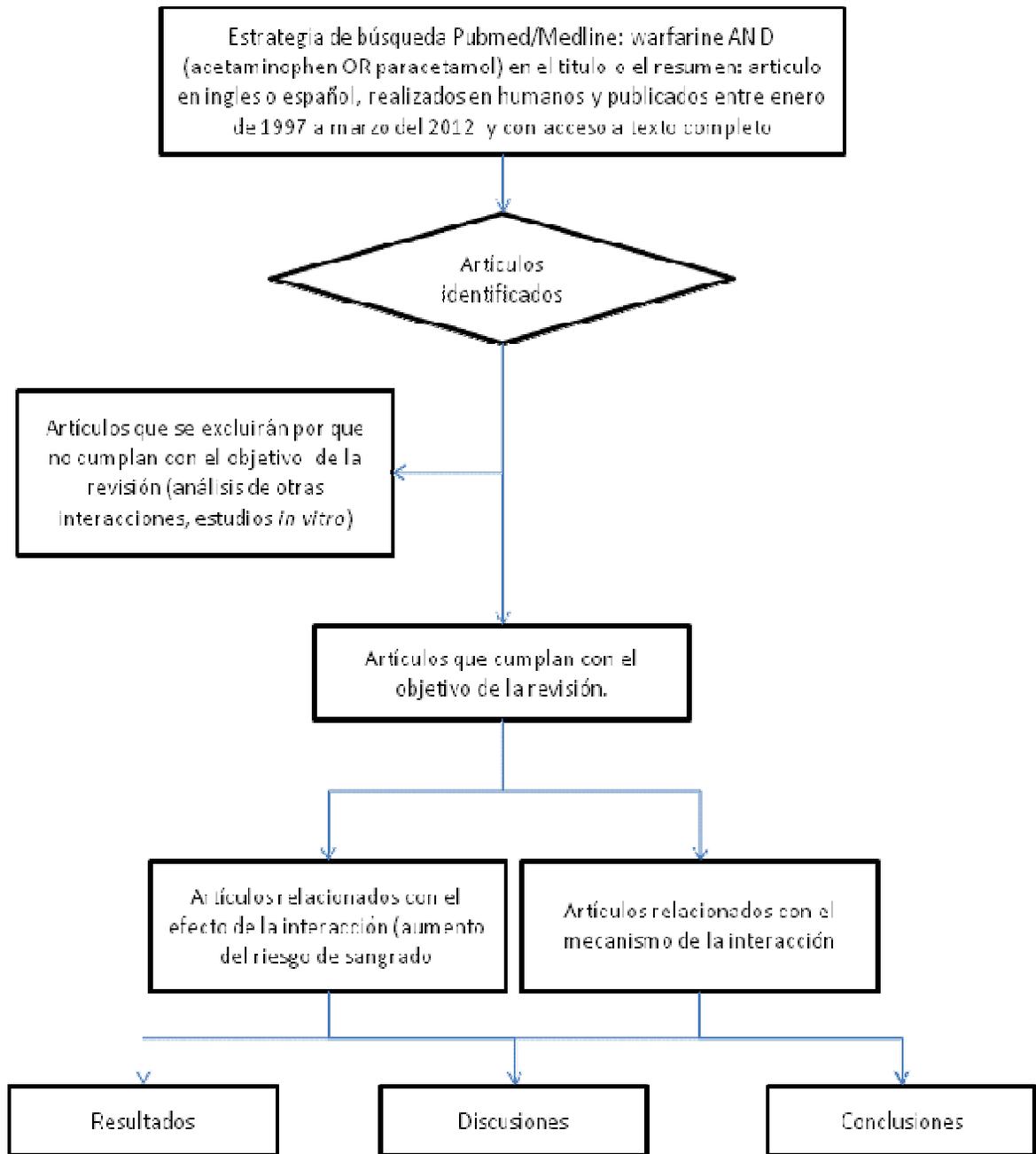


Figura 3. Diagrama de la metodología planteada

3.4. Descripción de las variables

3.4.1. Diagrama de variables

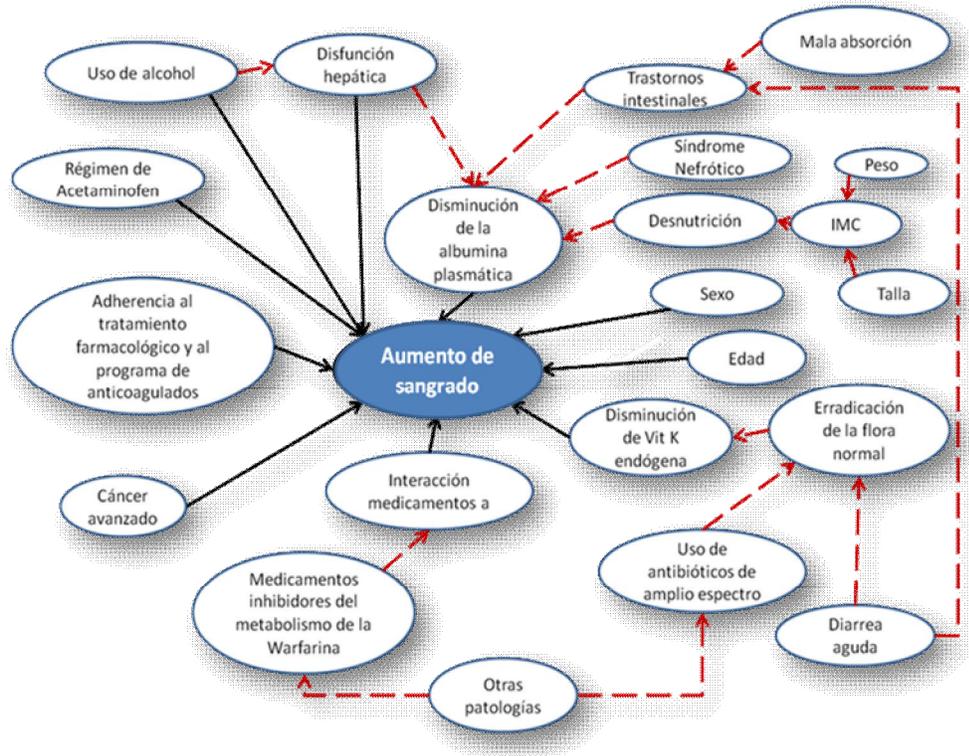


Figura 4. Diagrama de variables a analizar en el estudio

4. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 45 artículos, de los cuales se incluyeron 15 trabajos con una clara relación con el objetivo de la revisión. De ellos, 11 trabajos relacionados con el efecto de la interacción warfarina . acetaminofén, los cuales mostraron una relación directa entre la dosis de acetaminofén y el riesgo de sangrado; mientras que cuatro artículos relacionados con el mecanismo de la interacción, y en los cuales se identificó al metabolito N-acetil-parabenzocinonamina (NAPQI) como posible causante del aumento de la relación internacional normalizada. En la Figura 3 se presenta el flujo de la inclusión de los artículos en la revisión; y a continuación se detallan conceptos extractados de dichos trabajos como parte de los objetivos específicos de esta revisión estructurada.

Aspectos generales

La warfarina es una mezcla racémica de los enantiómeros, S-warfarina y R-warfarina; alcanza la concentración máxima plasmática a los 90 minutos de su administración, se transporta en la sangre unida a proteínas plasmáticas (especialmente albúmina) en un 99% **(48)** y sus dos enantiómeros son metabolizados a nivel hepático por dos vías enzimáticas diferentes, siendo la S-warfarina metabolizada por la isoenzima CYP2C9 y la R-warfarina metabolizada por las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4 **(49)**. En el caso de las interacciones medicamentosas, la inhibición de la S-warfarina (cinco veces más potente que el otro enantiómero), se asocia a una probabilidad de mayor relevancia clínica **(50,51)**.

La warfarina es un antagonista de la vitamina K, mediante la inhibición de la enzima vitamina K epóxido reductasa, la cual se encarga de reducir la vitamina K epóxido (forma inactiva) a vitamina KH₂ (forma reducida, activa). La vitamina KH₂

activa, por una reacción de carboxilación, los factores de la coagulación II, VII, IX y X, conocidos como factores dependientes de la vitamina K **(49, 50)**. La disminución de la vitamina K implica la reducción de estos factores, presentándose un desequilibrio en la hemostasia y causando la anticoagulación.

La cuantificación o medición de la anticoagulación se realiza con el tiempo de protrombina (TP), factor que responde a la reducción de los factores II, VII y X. Debido a la variabilidad del TP, se realizó una estandarización de dichos valores, utilizando el concepto de relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) **(49)** cuyo valor es dependiente del TP del paciente, el TP control y un valor de corrección llamado índice de sensibilidad internacional (ISI). En la mayoría de las indicaciones, el valor del INR debe estar entre 2.0 a 3.0 **(12, 50)**; exceptuando los pacientes con implantación de válvulas cardíacas, donde este valor debe estar entre 2.5 a 3.5 **(50)**.

Los AINEs son ampliamente conocidos por su eficacia para disminuir la inflamación mediada por las prostaglandinas **(52)**. Algunos de ellos interaccionan con la warfarina, debido al efecto que presentan sobre la agregación plaquetaria y/o daño a nivel de la mucosa gástrica. Además, existe evidencia de que algunos de estos fármacos, caso del ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno y celecoxib, desplazan de la warfarina de las proteínas plasmáticas, aumentando en un 3% la fracción libre, lo cual implica un aumento en tres veces los niveles de warfarina libre y, por tanto, el riesgo de un episodio hemorrágico **(7)**.

El acetaminofén es un medicamento preferido para ser utilizado en pacientes en tratamiento anticoagulante que requieren de un analgésico-antipirético **(8, 53)**, debido a que no tiene efecto sobre la agregación plaquetaria, y no representa un riesgo de lesión de la mucosa gástrica. También, es uno de los más populares

antipiréticos y analgésicos de venta libre **(39, 54)**. El mecanismo de acción del acetaminofén se basa en la reducción de la síntesis de prostaglandinas, por inhibición de la ciclooxigenasa a nivel del sistema nervioso central **(55, 56)**. Con respecto a su farmacocinética, el acetaminofén es absorbido completamente en el intestino delgado, hasta en un 90% es metabolizado, por glucoronidación o sulfatación, a metabolitos no tóxicos, los cuales se excretan por vía renal. Por su parte, cerca al 10% del fármaco es metabolizado, por la citocromo P450 (específicamente las isoenzimas CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4), al metabolito intermedio tóxico N-acetil-para-benzoquinona-imina (NAPQI), el cual es glucoronidado y eliminado de forma rápida del organismo **(39)**.

Efecto de la interacción warfarina y acetaminofén sobre la relación internacional normalizada

En pacientes en tratamiento con warfarina, la prescripción de acetaminofén se ha identificado como un factor que requiere de un ajuste de la dosis de mantenimiento de la warfarina **(57)**. Situación que ha sido documentada por el reporte de algunos casos, en los cuales, pacientes controlados, al utilizar acetaminofén presentaban un incremento del INR llevando, entre otros problemas de seguridad, a la presentación de un hematoma retroperitoneal **(44)**. En algunos de estos casos, el paciente fue reexpuesto intencionalmente **(9)** o de forma no intencional **(45)**, lo que ha permitido confirmar la causalidad del acetaminofén en el incremento del INR. Además, algunos estudios muestran que la prescripción conjunta de warfarina y acetaminofén puede ser hasta de un 63% **(8, 43)**. En la Tabla 2 se detallan los aspectos más importantes de los estudios relacionados con el efecto de la interacción warfarina y acetaminofén.

Tabla 2. Estudios clínicos controlados o analíticos que evidencian el efecto de la interacción warfarina Æ acetaminofén.

Autor	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Dosis de acetaminofén	Exposición (días)	Aumento del INR	Valor P
Hylek <i>et al</i> (3)	Casos (52) y controles (70)	15	325-2267 mg/semana	Mínimo 7	NR	0.77
		11	2275-4549 mg/semana	Mínimo 7	NR	0.02
		11	4550-9099 mg/semana	Mínimo 7	NR	0.001
		15	≥9100 mg/semana	Mínimo 7	NR	0.001
Mahé <i>et al</i> (27)	BCC	11	4000 mg/día	14	1.04 ± 0.55 vs. 0.20 ± 0.32 (con placebo)	0.003
Mahé <i>et al</i> (28)	BCC	20	4000 mg/día	14	1.20 ± 0.62 vs. 0.37 ± 0.48 (con placebo)	< 0.001
Parra <i>et al</i> (29)	BCC	36 (12 en cada brazo, incluyendo placebo)	2000 mg/día	14	0.7 (IC95% 0.27-1.2)	0.01
			4000 mg/día	7	0.5 (IC95% 0.08-0.9)	0.04
				14	0.6 (IC95% 0.21-1)	0.01
				21	1.0 (IC95% 0.48-1.5)	0.01

BCC = Ensayo clínico controlado; NR = no reportado; IC = Intervalo de confianza

En un estudio de casos y controles (93 casos y 196 controles) realizado por Hylek et al. (12), entre otros, con el objetivo de determinar en un subgrupo de la muestra la asociación de la dosis de acetaminofén con la variación del INR, encontraron una relación dosis dependiente entre la dosis de acetaminofén y la variación del INR. En este sentido, dosis entre 325-2267 mg/semana causó una razón de disparidad (OR por sus siglas en inglés) de 1.1 ([0.5-2.5; IC 95%], $p = 0.77$); mientras que, con una dosis mayor a 9100 mg/semana, el OR es de 10.0 ([2.6-37.9; IC 95%], $p=0.001$).

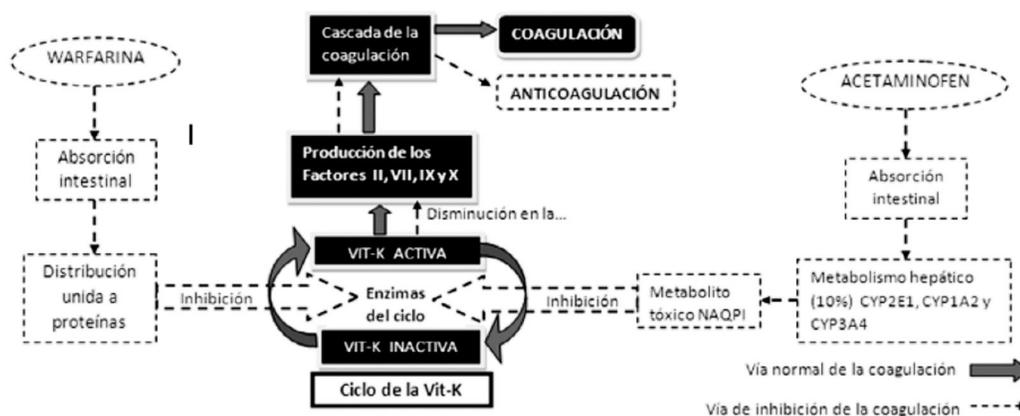
Con el fin de determinar la relevancia clínica de la interacción, también se han realizado algunos estudios prospectivos. En este sentido, Kwan et al (13) realizaron un estudio clínico controlado (ECC) con 20 voluntarios sanos a quienes se les administró 20 mg de warfarina en cuatro situaciones diferentes: (i) warfarina sola, (ii) después de tomar acetaminofén 1 g cada cuatro horas durante un día, y (iii) después de tomar acetaminofén 1 g cada cuatro horas durante una semana. Los resultados mostraron que todos los pacientes presentaron una respuesta

farmacodinámica a la warfarina igual. Por su parte, Mahé et al. **(11)**, en otro ECC, incluyeron 11 pacientes que tomaban warfarina y tenían un INR estable. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a utilizar acetaminofén 4 g al día o placebo por 14 días; como resultado se encontró un aumento significativo ($p=0.003$) del INR en los pacientes con acetaminofén, siendo este incremento de 1.04 ± 0.55 en la medición del INR comparado con la medición del INR del grupo placebo, la cual fue de 0.20 ± 0.3 . Los autores también encontraron que el INR aumenta significativamente a partir del cuarto día ($+0.6 \pm 0.6$, $P<0.001$). Posteriormente, estos mismos autores **(10)**, realizaron otro ECC con el objetivo de determinar la variación en el efecto anticoagulante de la warfarina, por la utilización simultánea del acetaminofén, y elucidar el mecanismo de la interacción. En este estudio, 20 pacientes, con un INR estable por 14 días, fueron asignados aleatoriamente a utilizar acetaminofén 1 g cada seis horas o placebo, y se cuantificó el INR los días 0, 2, 4, 7, 9, 11 y 14. En el grupo que utilizó acetaminofén comparado con el grupo placebo, se encontró un aumento significativo del INR en la primera semana ($p=0.0002$). El aumento máximo de la línea base para los pacientes expuestos fue 1.20 ± 0.62 comparado con el grupo control 0.37 ± 0.48 ($p<0.001$); a pesar del aumento en el riesgo de sangrado, no se presentó ningún tipo de hemorragia en los pacientes.

Parra et al. **(14)** realizaron un ECC con 36 pacientes que utilizaban warfarina y con un INR estable, valorado tres semanas antes del estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a utilizar acetaminofén 1 g dos veces al día y placebo dos veces al día, acetaminofén 1 g cuatro veces al día, o placebo cuatro veces al día (grupo control). Los resultados mostraron que a las dos semanas hay una diferencia significativa ($p=0.01$) en el INR de los pacientes que utilizaron acetaminofén 2 g al día y placebo versus los controles. Igual diferencia se encontraba en los pacientes que tomaban 4 g al día, en las semanas 1 ($p=0.04$), semana 2 ($p=0.01$), y semana 3 ($p=0.01$).

Mecanismo de la interacción

Algunos trabajos muestran que el aumento del INR en los pacientes anticoagulados con warfarina, debido al uso concomitante de acetaminofén, se debe al aumento de las concentraciones del metabolito tóxico NAPQI del acetaminofén, lo que puede ocurrir por la utilización de dosis altas o por tiempo prolongado del acetaminofén, o por saturación de la glucoronidación en el metabolito. El mecanismo de esta interacción se basa posiblemente 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, siendo los pacientes de edad avanzada los más sensibles (46, 47, 51). En esta dirección, en un paciente intoxicado con acetaminofén se identificó un aumento del INR sin el desarrollo de hepatotoxicidad (58). En la Figura 5 se ilustra la forma como se presenta el sinergismo en la inhibición de las enzimas del ciclo de la vitamina K por parte del metabolito NAPQI, en la terapia anticoagulante con warfarina.



Las flechas oscuras ilustran la vía normal de la coagulación, mientras que las líneas punteadas indican el mecanismo de acción de la warfarina y el sinergismo presentado por el metabolito tóxico del acetaminofén, mediante la inhibición de las enzimas del ciclo de la vitamina K.

Figura 5. Mecanismo del efecto mediado por la warfarina y el acetaminofén sobre la coagulación.

5. DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Relevancia clínica

Los resultados de esta revisión estructurada permiten establecer 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 y, por tanto, a un mayor riesgo de sangrado. Sólo un trabajo no presentó alteración en la respuesta por la adición de acetaminofén a la terapia anticoagulante. Sin embargo, la metodología utilizada y las dosis utilizadas de los medicamentos, distantes de las utilizadas en la práctica clínica, limitan sus resultados **(13)**. Por tanto, acorde con la metodología propuesta por Amariles et al. **(41)**, 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, la misma 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 los estudios 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.

La evidencia establece que esta interacción se presenta a altas dosis de acetaminofén o por su uso prolongado. En este sentido, el uso de acetaminofén en la terapia anticoagulante con warfarina, según el nivel de relevancia clínica, debe hacerse bajo una estricta monitorización del INR **(51)**; además, para disminuir el

riesgo de sangrado, en los casos en los que se requiera, se recomienda utilizar una dosis menor a 2 g al día por 3-4 días como máximo de acetaminofén **(11, 12, 14, 59)**.

Mecanismo de la interacción

Los trabajos que abordan este tema muestran que la interacción entre la warfarina y el acetaminofén es de tipo farmacodinámico, debido a que el metabolito tóxico NAQPI del acetaminofén bloquea las enzimas del ciclo de la vitamina K, y al igual que la warfarina, disminuye los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, lo que causa un efecto sinérgico en el aumento del INR **(46, 51,60)**.

6. 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; 133 (6 Suppl): 160-98.
2. du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1031-42.
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; 82: 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; 54: 1138-9.
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; 164: 880-4.
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; 287: 337-44.
7. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl: 2477-97.
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; 94: 537-43.

9. Fitzmaurice DA, Murray JA. Potentiation of the anticoagulant effect of warfarin. *Postgrad Med J* 1997; 73: 439-40.
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; 91: 1621-7.
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; 59: 371-74.
12. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
13. Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 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; 27: 675-83.
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; 66: 4-6.
17. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 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; 358: 351-55.

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; 349: 631-9.
20. Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 467-73.
21. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008; 26: 157-67.
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; 358: 999-1008.
23. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 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; 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; 159: 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; 362: 1691-8.
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; 293: 690-8.

28. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-83.
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; 147: 755-65.
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; 26: 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; 48: 182-9.
32. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 915-21.
33. Hartley V. Paracetamol overdose. *Emerg Nurse* 2002; 10: 17-24.
34. Farley A, Hendry C, Napier P. Paracetamol poisoning: physiological aspects and management strategies. *Nurs Stand* 2005; 19: 58-64
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, 2012.
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; 99: 7130-5.

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; 8; 496-503.
38. Simmons DL, Wagner D, Westover K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 5: 211-8.
39. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12: 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; 31; 283-302.
41. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Clinical relevance of drug interactions. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 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; 167: 1414-19.
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; 16: 216-22.
44. Andrews FJ. Retroperitoneal haematoma after paracetamol increased anticoagulation. *Emerg Med J* 2002; 19: 84-5.
45. Gebauer MG, Nyfort-Hansen K, Henschke PJ, Gallus AS. Warfarin and acetaminophen interaction. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 109-12.
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; 92: 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; 41: 1171-6.
48. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol* 1978; 15: 19 . 26.
50. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S-21S.
51. Lehmann D. Enzymatic shunting: resolving the acetaminophen-warfarin controversy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1464-8.
52. Su W, Cheng M, Lee W, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation? *Mediators Inflamm* 2010: 413238.
53. Gutthann S, Raiford D. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
54. Wittkowsky A, Boccuzzi S, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1668-74.
55. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008; 22: 383-90.
56. Lucas R, Warner T, Vojnovic I, et al. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J* 2005; 19: 635-7.
57. 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; 27: 1237-47.

58. Shek K, Chan L, Nutescu E. Warfarin acetaminophen drug interaction revisited. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1153-8.
59. Whyte I, Buckley N, Reith D, et al. Acetaminophen causes an increased international normalized ratio by reducing functional factor VII. *Therap Drug Monitor* 2000; 22: 742-8.
60. Thijssen H, Soute B, Vervoort L, Claessens J. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004; 92: 797-802.