

097/CNFV/DFV/DNFD

19 de julio de 2016

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### **WARFARINA: AUMENTO Y DISMINUCIÓN DE EFECTOS TERAPÉUTICOS DEBIDO A INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

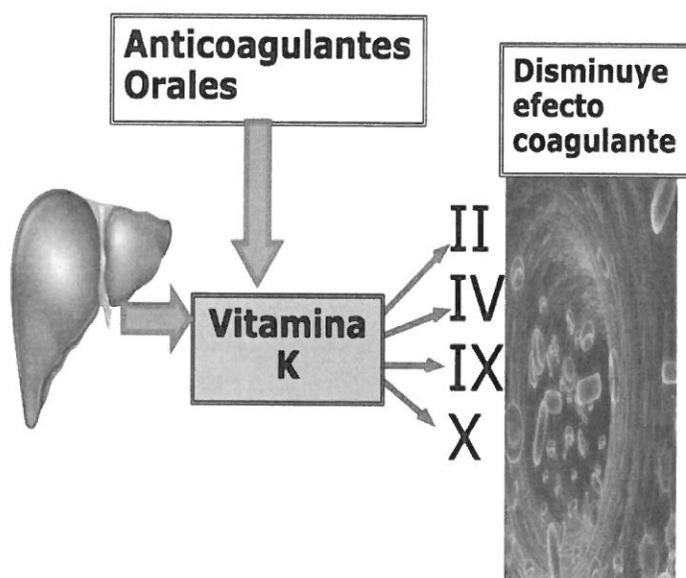


Fig 1. Sitio de acción de los anticoagulantes orales (warfarina).

Debido a diferentes notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF), relacionadas a sospecha de falla terapéutica del principio activo warfarina, esta entidad ha querido realizar una revisión de interacciones medicamentosas, las cuales son la principal causa, ya sea aumento o disminución de los efectos terapéuticos deseados; es por ello que hay que tener presente aquellos medicamentos los cuales por característica propia de la molécula son llamados medicamentos de estrecho margen terapéutico, en lo que sobresale los anticoagulantes orales, principalmente los derivados de la cumarina (warfarina).

La warfarina es un derivado cumarínico, utilizado como anticoagulante oral, en la profilaxis y tratamiento de trombosis venosas, embolismo pulmonar y desordenes tromboembólicos; también para fibrilación auricular con riesgo de embolismo y como un adjunto en la profilaxis de embolismo sistémico después de un infarto al miocardio.

Cabe destacar que la warfarina es una mezcla recémica de enantiómeros anticoagulantes R (débil) y S (potente), en la que esta última se transforma en metabolitos inactivos por acción del citocromo P450 (CYP 450) 2C9 y la R por el CYP1A2, CYP2C19 (vía menor) y CYP3A4 (vía menor).

Su mecanismo de acción está basado en su capacidad de ser antagonistas de la vitamina K, interfiriendo así en la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (factor II, VII, IX, X).

La lista de fármacos y otros factores que pueden influir en la acción de los anticoagulantes orales es prodigiosa y está en expansión. Cualquier sustancia o padecimiento es potencialmente peligroso si altera: 1) La captación o el metabolismo del anticoagulante oral o la vitamina K; 2) La síntesis, función o depuración de cualquier factor o célula

comprendido en la homeostasia o la fibrinólisis; o 3) la integridad de cualquier superficie epitelial. Es por ello que se les pide a los pacientes que informen la adición o eliminación de cualquier medicamento, incluso fármacos no prescritos y complementos alimenticios.

Algunos de los factores descritos con mayor frecuencia que originan un efecto disminuido de los anticoagulantes orales son absorción reducida del fármaco causada por unión a colestiramina en el tubo digestivo; incremento el volumen de distribución y semivida breve, a consecuencia de la hipoproteïnemia, como en el síndrome nefrótico; aumento de la depuración metabólica del medicamento por inducción de enzimas hepáticas (en especial CYP2C9) por barbitúricos, carbamazepina o rifampicina; ingestión de grandes cantidades de alimentos o complementos con alto contenido de vitamina K, y cifras aumentadas de factores de la coagulación durante el embarazo. Por lo tanto, el tiempo de protrombina (TP) estará acortado en casi todas esas situaciones.

Las interacciones citadas con frecuencia que aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes que toman anticoagulantes son disminución del metabolismo debido a la inhibición de CYP2C9 por amiodarona, antimicóticos del azol, cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, disulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, leflunomida, antibióticos macrólidos, orlistat, inhibidores de bomba de protones(omeprazol), acetaminofén (>1.3 g por > una semana), quinolonas, propafenona, derivados de la sulfonamida, antidepresivos tricíclicos, AINES (inhibidores de Cox-2 y no selectivos), cefalosporinas, agentes antiplaquetarios, salicilatos, productos para la tiroides, vitamina A, vitamina E y voriconazol.

Ante la gran cantidad de interacciones que tiene este tipo de fármaco hay que tener presente que antes de iniciar un tratamiento anticoagulante con warfarina se tome las consideraciones respectivas, descritas en las guías clínicas, para así evitar algún tipo de efecto no deseado durante el periodo del tratamiento.

### **Situación en Panamá:**

En la actualidad la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados cuatro (4) productos con el principio activo warfarina.

Tabla No. 1

Nombre del Producto	Registro Sanitario	Fabricante
<b>Apo-Warfarina 5 mg tabletas</b>	82786 Exp:23/10/2017	Apotex Inc; de Canadá
<b>Arfarin 5 mg tabletas</b>	R-65803 Exp: 17/06/2018	Aurochem Laboratories PVT. LTD; de India
<b>Aldocumar 5 mg comprimidos</b>	R-68417 24/09/2019	Laboratorio Aldo Union, S.A; de España
<b>Dimantil 5 mg tabletas</b>	88681	Química y Farmacia, S.A. de C.V; de México

Fuente: Base de Registro Sanitario [Consultada 14/07/2016]

Hasta la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia, no tiene registrado notificaciones de reacciones adversas de anticoagulantes orales. Solo se ha emitido una nota informativa No 1176/CNFV/DNFV del 05 de diciembre de 2013 en la que se informa de riesgo de hemorragias graves en nuevos anticoagulantes; pero estos no son derivados cumarinicos.

### **Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

### **Recomendaciones para los Pacientes y sus Cuidadores:**

- ❖ Algunos alimentos pueden cambiar la forma como la warfarina funciona en el cuerpo por lo que se debe asegurar de consultar con su profesional de salud antes de hacer cualquier cambio importante en su dieta.
- ❖ Debido al estar tomando warfarina, puede provocar sangrado mayor de lo usual; por lo que se debe evitar actividades que podrían causar una lesión o herida abierta, tales como los deportes de contacto; utilizar un cepillo de dientes suave,

seda dental encerada y una máquina de afeitar eléctrica; tener mayor cuidado cuando esté cerca de objetos afilados.

- ❖ Asegurarse de buscar signos inusuales de sangrado o hematomas en su cuerpo tales como: sangrado de las encías, sangre en la orina, heces oscuras o con sangre, sangrado nasal o vómito con sangre. Las mujeres necesitan tener cuidado con el sangrado adicional durante su período o entre los períodos. Se pueden presentar hematomas de color rojo oscuro o negro. Si esto sucede, llame al médico de inmediato.

### **Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:**

- ❖ Es importante que los profesionales de la salud conozcan los factores que influyen en el adecuado ajuste de la anticoagulación para lograr la prevención de eventos y evitar reacciones adversas, por ello la educación al paciente es fundamental para que se cumpla con las condiciones que dependen de este.
- ❖ Monitorizar muy de cerca los parámetros clínicos mediante pruebas de laboratorio como: tiempo de protrombina (PI), INR y hematocrito; para así llevar un manejo óptimo del tratamiento para el paciente.

Ante la sospecha de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas, recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes

### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Laurence L. Brunton y et al. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición, McGraw Hill; 2007
2. Lacy, Charles; ARMSTRONG, Lora y GOLDMAN, Morton. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinical and Healthcare Professionals, 15<sup>th</sup> ed. Canada. Lexi-Comp, 2007.2148p.
3. <http://www.nutricionvive.com/wp-content/uploads/2015/01/foto-mecanismo-accion.jpg> > [consulta: 14/07/2016].
4. Medline Plus, Estados Unidos [en línea] < <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/patientinstructions/000292.htm> > [consulta:14/07/2016]

-----última línea-----FN

**“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”**

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)