Clasificados según código **ATC** o **Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química** (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system); sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles.

Tabla 4. Relación de fármacos o grupo de fármacos incluidos en esta guía por clasificación ATC .

ATC	DENOMINACIÓN ATC
B01AA07[22]	ACENOCUMAROL [23] (B01A: antitrombótico, B01AA: antagonista de la vitamina K, B01AA 07: Acenocumarol)
B01AA03[24,25]	WARFARINA [26] (B01A: antitrombótico, B01AA: antagonista de la vitamina K, B01AA 03: Warfarina)
B02BA01[21]	FITOMENADIONA [27] B02 (antihemorrágicos, B02BA, VitaminaK; B02BA01, Fitomenadiona)

Actualmente, la CCAA de Canarias cuenta con un Protocolo de Coordinación del Tratamiento Anticoagulante[16], que, junto a esta guía, favorecerá un proceso asistencial más estandarizado.

Los Antagonistas de la vitamina K objeto de esta guía tienen en común que actúan en el hepatocito inhibiendo la activación de la vitamina K (bloquean la acción de la vitamina K1 epóxido reductasa (inactiva) para evitar que se transforme en una forma hidroquinona (activa) en los microsomas hepáticos) impidiendo las carboxilaciones necesarias para activar los factores vitamina K dependientes (II (protrombina), VII, IX, X) y las proteínas C y S, ambas inhibidoras de la coagulación.

Los AVK son incapaces de producir fibrinolisis; en este proceso interviene la plasmina y para ello es preciso utilizar fármacos activadores de plasminógeno a plasmina (como Tenecteplasa, etc).

Estos medicamentos AVK se consideran de "alto riesgo" (Medicamentos Incluidos en la AEMPS como no sustituibles[28]) y son objetivo prioritario de estrategias y campañas para la seguridad del/de la paciente; en España se llevó a cabo el Proyecto MARC [29], el cual identificó a los anticoagulantes orales como uno de los grupos de medicamentos de alto riesgo en los que más interesaba priorizar la implantación de prácticas seguras. Por ese motivo, el Ministerio promovió la elaboración de un documento de "Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales"[30], dirigidas a reducir los eventos adversos prevenibles causados por estos medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, elaborando un informe con los errores más prevalentes[31] en el uso de anticoagulantes orales.

4.1 Precauciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con acenocumarol o warfarina se debe valorar el riesgo tromboembólico (escala CHA2DS2VASc[32-34]) y hemorrágico (escala HAS-BLED [35-37]).

El Acenocumarol es el anticoagulante que más se utiliza en España, y que menos tiempo permanece en la sangre, por lo que, si deja de tomarse, su efecto comienza a desaparecer pasadas unas dos horas (tarda al menos dos días en conseguir el efecto anticoagulante y cuando se suspende también tarda otros dos días para que desaparezca del todo).

Warfarina propicia un INR más estable; si deja de tomarse, su efecto no comienza a desaparecer hasta pasadas alrededor de 30 horas[22,38]; (tarda al menos cinco días en conseguir el efecto anticoagulante

cuando se empieza a tomar y cuando se suspende tarda cinco días en dejar de hacer su efecto) siendo esta la principal diferencia entre ambos[16,38].

Estos fármacos atraviesan la barrera placentaria (**son teratógenos**). Deben suspenderse y pautar heparina de bajo peso molecular (HBPM) sobre todo en primer trimestre y tercero.

Su excreción por la leche materna es mínima. (El único anticoagulante incompatible con la lactancia: Fenindiona[39-41]). por tanto se puede considerar seguro para la lactancia tanto acenocumarol como warfarina [38].

4.2 B01AA07 ACENOCUMAROL Y B01AA03 WARFARINA

Tabla 5: Resumen ficha técnica Acenocumarol y Warfarina

<table>
<tr><th></th><th>ACENOCUMAROL[22]</th><th>WARFARINA[24,25]</th></tr>
<tr><td>POSOLOGÍA
Y AJUSTE DE DOSIS
-DTS (El cálculo se realiza para dosis total semanal) según tiempo de protrombina y el índice INR, repartida a lo largo de la semana
-Acenocumarol y warfarina no son intercambiables entre sí y en general se sabe que el acenocumarol es más potente que la warfarina.</td><td>ACENOCUMAROL
Debe tomarse con agua y separado, al menos 1 hora, antes de los alimentos
<table><tr><td>DTS media</td><td>14 mg</td></tr><tr><td>Dosis inicial diaria habitual</td><td>≤1 - 3 mg</td></tr><tr><td>Dosis diaria máxima</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>Dosis de carga</td><td>6 mg</td></tr></table>—Inicio de acción sobre el TP: a las 2 h de la ingesta
—Duración de la acción:máximo 48 h (2 días)
—Reevaluación de las/los pacientes fuera de rango a los 7-8 días. Para el ajuste de dosis: debe considerarse la dosis recibida los últimos tres días.</td><td>WARFARINA[42]
Puede tomarse con o sin alimentos
<table><tr><td>Dosis inicial</td><td>2 - 5 mg/día</td></tr><tr><td>Dosis de mantenimiento</td><td>2 - 10 mg/día</td></tr></table>—Inicio del efecto anticoagulante: mínimo desde 1 h hasta unas 9 - 10 h de la ingesta
—La duración del efecto de una sola dosis de warfarina es de dos a cinco días
Ajuste de dosis: debe contemplarse un periodo más prolongado que para el acenocumarol: (5-7 días).</td></tr>
<tr><td>CUIDADOS A TENER EN CUENTA CON LAS PERSONAS QUE TOMAN AVK
IMPORTANTE
—Evitar Polimedicación — Evitar situaciones de riesgo de sangrado
—Es conveniente esperar a tener el resultado del control de INR del día para tomar el medicamento</td><td colspan="2">- Iniciar con la dosis más baja en pacientes con ≥ 65 años, insuficiencia hepática grave o desnutrición. (El uso de una gran dosis inicial puede incrementar la incidencia de hemorragias, pero no ofrece una protección más rápida frente a la formación de trombos, por lo que no se recomienda)
—En pacientes con dosis inferior a los 4 mg de acenocumarol o Sintrom ® y, dificultades para partir el comprimido, se puede indicar utilizar el de 1 mg para la correcta dosificación (Ej. ¾ sería sustituido por 3 comprimidos de 1 mg)
—Se recomienda tomar siempre a la misma hora, y, (debido a su metabolismo hepático y absorción gastrointestinal) preferiblemente con el estómago vacío, aproximadamente una hora antes de la comida o de la cena
—En caso de vómitos inmediatamente tras la ingesta, repetir la toma; si > de 1 h, darlo por válido y adelantar el control de INR, así como en diarreas de más de dos días
—Si en tratamiento con acenocumarol o Sintrom ® se presentan dificultades para mantener el INR en rango, puede ser conveniente tomar la dosis diaria repartida en dos tomas, por la mañana y por la noche, si es posible
—Mantener una dieta estable, (no altibajos de ingesta de alimentos ricos en vitamina k, por ejemplo), así como tener controlada la fitoterapia por las interacciones
—El tabaco es muy rico en vitamina K, por lo que puede frenar el efecto del anticoagulante. También se debe controlar la ingesta de alcohol tanto por la interferencia como por ser hepatotóxico
- Advertir e interrogar sobre el uso de suplementos nutricionales y fitoterapia que pudieran interferir</td></tr>
</table>



—Aumentar el control de aquellas personas con enfermedades que cursancon disminución de la síntesis de los factores de la coagulación como las patologías hepáticas, los estados hipermetabólicos (como fiebre, etc.) y el hipertiroidismo, ya que pueden producir un aumento en el efecto de los fármacos AVK — También a las personas con determinados trastornos (como la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, la colitis ulcerosa, el síndrome de intestino corto) que disminuyen la cantidad de vitamina K que el cuerpo absorbe.	-Estos medicamentos contienen lactosa. Las/los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento —Informar que debe evitar la ingesta conjuntamente con otros medicamentos, (especialmente si se trata de protectores gástricos) pues podrían alterar la absorción gastrointestinal —Explicar que debe comunicar cualquier inicio de tratamiento nuevo o si va a pasar por un procedimiento con riesgo de sangrado, para aumentar los controles de INR si precisa —Informar de cuáles son los antiagregantes plaquetarios (especialmente el AAS y otros AINEs de uso habitual en domicilios) para evitar su uso concomitante sin control. Los AINEs, actúan como antiagregantes plaquetarios, además también pueden presentar interacción farmacocinética debido a que ambos grupos de fármacos son metabolizados por el CYP2C9. Producen erosión de la mucosa gastrointestinal, lo que aumenta el riesgo de sangrado —Observar si hay debilidad, náuseas y/o sangre en heces, pues podría tener sangrado digestivo. Monitorizar desde el primer momento el tiempo de protrombina y el INR si precisa tratamiento con AINEs —Antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclinas, sulfamidas y otros con gran espectro, atacan el microbioma intestinal; la vitamina K2 que es producida por la bacteria intestinal E. Coli en el íleon (intestino delgado) y el Bacteroides fragilis el colon (intestino grueso) verá disminuida su producción y posterior absorción intestinal —Con antifúngicos azólicos, tener en cuenta que, además de las interacciones orales con fluconazol, ketoconazol, miconazol… hay que considerar el riesgo de interacción con medicamentos que se administran para una acción local, como se ha descrito con miconazol gel oral, y con miconazol crema vaginal —Estatinas. Presenta menos interacción la atorvastatina que la simvastatina, fluvastatina, lovastatina…que aumentan el INR —Los inductores como la rifampicina, carbamazepina, nevirapina y barbitúricos pueden aumentar el metabolismo de los AVK y reducir el efecto terapéutico. Monitorizar INR —Tener en cuenta otros fármacos que se metabolizan en el hígado como el paracetamol —Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres que toman anticoagulantes orales AVK porque contienen estrógenos y pueden alterar, de forma variable, el INR -Existen variantes alélicas y polimorfismos que afectarían al ajuste de dosis estandarizado —En caso de sobredosificación con INR < 6 y en ausencia de hemorragia: interrumpir temporalmente el anticoagulante y reiniciar la terapia con una dosis menor, en función del INR	
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO	Suspender el acenocumarol 3 días antes de una intervención quirúrgica. Terapia puente desde el día siguiente —Odontología: no suspender o suspender el día antes el acenocumarol —Hemostático local siempre (por ejemplo, Amchafibrin® (ácido tranexámico) en enjuagues o compresión con gasa empapada) —Cirugía dermatológica menor: No suspender. Cataratas: No suspender. Esta es la recomendación general —En circunstancias normales se podrá suspender de una vez y comenzar con HBPM o vitamina K, según el caso —En procesos con riesgo de hipercoagulabilidad reactiva como un infarto de miocardio, (habitualmente tratados con Clopidogrel y AAS) se retirará gradualmente	Suspender la warfarina al menos 5 días antes de una intervención quirúrgica. Terapia puente desde el día siguiente —Odontología: No suspender, o suspender 2-3 días antes la warfarina —Hemostático local siempre (por ejemplo, ácido tranexámico en enjuagues o compresión con gasa empapada) —Cirugía dermatológica menor: No suspender. Cataratas: No suspender. Esta es la recomendación general —En circunstancias normales se podrá suspender de una vez y comenzar con HBPM o vitamina K, según el caso —En procesos con riesgo de hipercoagulabilidad reactiva como un infarto de miocardio, (habitualmente tratados con Clopidogrel y AAS) se retirará gradualmente

DOSIS OLVIDADAS	ACENOCUMAROL — Duración del efecto > 24 h (aprox. 48 h)	WARFARINA — Duración del efecto > 48 h (aprox. 72 h)
CONTROL DE RIESGOS	Antecedentes previos de sangrado, riesgo de hemorragia. Evitar administración intramuscular; si es preciso comprimir para evitar el hematoma 15- 20 minutos. **INR > 4** riesgo aumentado de sangrado. **Al iniciar tratamiento nuevo aumentar los controles INR.** - En las fluctuaciones del intervalo terapéutico del INR los **factores de riesgo** que se han documentado como causantes de ello son la edad, la dieta, los factores genéticos y ambientales y **sobre todo, la interacción con otros fármacos.**	
CONTRAINDICACIONES	**-RELATIVAS:** -Falta de cooperación: alcohólicos, personas seniles y/o con enfermedad psiquiátrica no supervisados -Epilepsia -Pericarditis con derrame -Aneurisma aórtico o intracraneal -Intervenciones quirúrgicas recientes del SNC y oftalmológicas -Trastornos de la marcha por riesgo de caída -Alteración hepática severa -Mala absorción intestinal **-ABSOLUTAS:** -Diátesis hemorrágica grave -Retinopatía hemorrágica -Procesos hemorrágicos activos: ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada -Hipertensión arterial grave no controlada (TAS >180 TAD >100 mmHg) -Hemorragia intracraneal reciente -Aneurisma intracerebral -Gestación: primeras 16 semanas y tercer trimestre	

INTERACCIONES MÁS HABITUALES DEL ACENOCUMAROL

Fármacos que inhiben el efecto del Acenocumarol:

- Ticlopidina (antiagregante plaquetario)
- Colestiramina (hipolipemiante)
- Fenobarbital (antiepiléptico)
- Rifampicina y griseofulvina (antiinfecciosos)

Fármacos potenciadores:

- Amiodarona
- Gemfibrozilo (hipolipemiante)
- IMAO
- Danazol (indicado en endometriosis)
- Cotrimoxazol, clotrimazol, miconazol, fluconazol y metronidazol
- Ácido acetilsalicílico (AAS)

INTERACCIONES MÁS HABITUALES DE LA WARFARINA

Fármacos que inhiben el efecto de la Warfarina:

- AINEs
- AAS
- Algunos antibióticos (Ivermectina (VO) Metronidazol (VO, tópico) Amoxicilina (VO) Bencilpenicilina Sódica (IM) Bencilpenicilina Potásica (IM) Ceftriaxona (IM) Claritromicina (VO))
- Paracetamol (uso > 10 días) se recomienda limitarlo a 2 gr/día, 3-4 días (disminuye factores de coagulación, por tanto, aplica a ambos)

(VER ANEXO 4)

TRATAMIENTO COMBINADO Antiagregantes Plaquetarios con AVK:

(a pesar del aumento del riesgo de sangrado, recientes guías de práctica clínica y bibliografía especializada recomiendan la terapia combinada de antiagregantes y anticoagulantes en situaciones en que la terapia convencional no ha conseguido los resultados esperados, o en aquellos en que se precise tratamiento anticoagulante y antiagregante; el hecho de que se acepten estas asociaciones no significa que no se aumente el riesgo de toxicidad, sino que ***el beneficio esperado es superior al posible riesgo****, por lo que debe realizarse tras una* ***valoración individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado).***

REACCIONES ADVERSAS	-Hemorragias Digestivas o Urinarias (heces con sangre o heces negras, sangre al vomitar, hematuria), epistaxis, sangrado de encías al lavarse los dientes, hemoptisis al toser ***La hematuria** es la única hemorragia que SÍ puede ser debida únicamente a un exceso de anticoagulante* -Sangrados menstruales abundantes o inesperados (entre menstruaciones o en menopausia) -Hematomas sin causa aparente -Insuficiencia Suprarrenal Aguda por Hemorragia suprarrenal -Dolor de cabeza repentino -Necrosis hemorrágica en la piel y tejido subcutáneo -Leucopenia o Agranulocitosis -Diarrea -Dermatitis Alérgica -Síndrome de cianosis del dedo gordo del pie (por émbolos de colesterol procedentes de las placas) -Osteoporosis -Malformaciones congénitas por teratogenicidad (malformaciones nasales, condrodisplasia punctata) malformaciones óseas y síndrome del dedo púrpura
AGENTE REVERSOR	**Si INR > 10 con hemorragia activa:** FITOMENADIONA (Vitamina K 1) 1-5 mg vía oral. Si existe evidencia de hemorragia significativa, interrumpir el tratamiento con Sintrom® y administrar 5-10 mg por vía intravenosa muy lentamente (no más de 1 mg por minuto). **Sobredosificación con hemorragia grave:** administrar 10 a 20 mg de vitamina K1 inyectable en perfusión lenta continua de 1 hora, junto con una transfusión de plasma reciente congelado o sangre completa o un complejo comercial de Factor IX **Sobredosificación con INR > 6 y en ausencia de hemorragia grave:** administrar 0.5 mg de FITOMENADIONA (vitamina K1) inyectable en perfusión continua de 20 a 30 minutos. Aumentar la posología a 1 mg si el INR 10

4.3 B02BA01 FITOMENADIONA (VITAMINA K1)[21]

Presentación 10 mg/ml solución oral/solución inyectable (solo vía oral o intravenosa).

Presentación 2 mg/0,2 ml pediátrico (neonatos y niños/as < 1 año) solución oral/solución inyectable (se puede administrar por vía oral, intravenosa o intramuscular).

Tabla 6. Pauta de tratamiento con INR elevado en hemorragia grave

ANTICOAGULANTE	Situación	Vitamina K1 por vía intravenosa	Tratamiento concomitante
WARFARINA	Hemorragia grave	5 a 10 mg	PFC o CCP PFC, plasma fresco congelado CCP, concentrado de complejo de protrombina
	Hemorragia potencialmente mortal	10 mg	PFC, CCP, o factor VIIa recombinante
ACENOCUMAROL	Hemorragia grave	5 mg	PFC, CCP
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	Alteración hepática grave, monitorización cuidadosa del INR Ancianos más sensibles, utilizar mín. dosis eficaz Riesgo de kernicterus (encefalopatía neonatal bilirrubínica) con administración parenteral en prematuros con p.c. < 2,5 kg En Insuficiencia hepática grave, monitorización exhaustiva del INR		
INTERACCIONES	Antagoniza el efecto de anticoagulantes cumarínicos		

EMBARAZO	No se han llevado a cabo estudios con fitomenadiona en animales en gestación o con mujeres embarazadas. Se puede afirmar que la vitamina K1 no tiene efecto tóxico sobre la reproducción, al ser administrada a las dosis recomendadas. Sin embargo, como cualquier medicamento, la fitomenadiona debe ser administrada a mujeres embarazadas siempre que el beneficio para la madre supere al riesgo para el feto. Dado que la vitamina K1 no atraviesa fácilmente la barrera placentaria, no se recomienda administrar a mujeres en avanzado estado de gestación, como profilaxis de la enfermedad hemorrágica en el recién nacido.
LACTANCIA	Únicamente una pequeña fracción de la vitamina K1 pasa a la leche materna. A dosis terapéuticas, la administración de fitomenadiona a madres en periodo de lactancia no supone un riesgo para el recién nacido. No se recomienda administrar fitomenadiona a madres en periodo de lactancia como profilaxis de la enfermedad hemorrágica en el recién nacido.

4.4 OTROS MEDICAMENTOS:

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Aquellas cuyo peso molecular oscila entre 4000 y 6000 daltons.

Anticoagulación urgente	Primer control analítico	Antídoto
HBPM los 3 primeros días	3º - 4º día desde el inicio	Protamina (revierte hasta un 60% la actividad de la antitrombina)

Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD)

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) no están incluidos en el listado de medicamentos de esta Guía, pero también presentan inconvenientes (incumplimiento terapéutico, agente reversor solo para el Dabigatrán (agente reversor Idarucizumab)), por lo que estarán contemplados en los cuidados que prestamos, ya que, aunque no precisan control capilar de INR, requieren un seguimiento clínico y analítico, sobre todo en ancianos y ancianas y pacientes con insuficiencia renal (eliminación por esta vía).

Estos anticoagulantes son la opción terapéutica frente a los AVK en pacientes con Fibrilación auricular no valvular y otro factor de riesgo asociado en aquellas situaciones clínicas o relacionadas con el control del INR que aconsejen su uso frente a los AVK.