

# Farmaco terapéutica

PUBLICADO POLA COMISIÓN DE FARMACIA  
E TERAPÉUTICA DA ÁREADE SANTIAGO

páx.	SUMARIO
1	Anticoagulantes orais
10	Novos medicamentos: Nateglínida

**Nº 8. DECEMBRO 2002**

## ANTICOAGULANTES ORAIS

M<sup>o</sup> BELÉN PÉREZ MARCOS. Farmacéutica de AP. S.A.P.-1 Concepción Arenal (Santiago de Compostela)  
M<sup>o</sup> BELÉN PÉREZ SÁNCHEZ. Farmacéutica de AP. Centros de Saúde de Arzúa e Melide  
Este tema contou coa colaboración da DRA. PÉREZ CRESPO, especialista en hematoloxía do CHUS

autores

A terapia anticoagulante ten por obxecto tratar ou previ-los estados de hipercoagulabilidade que poderían dar lugar á aparición de episodios tromboembólicos.

En España os anticoagulantes orais dispoñibles son **acenocumarol**, o máis utilizado no noso país, e **warfarina**, empregada principalmente en países anglosaxóns (táboa I).

TÁBOA I

### Anticoagulantes orais comercializados en España

PRINCIPIO ACTIVO	NOME COMERCIAL	PRESENTACIÓNS
Acenocumarol	Sintrom®	Comprimidos 1 e 4 mg
Warfarina	Aldocumar® Tedicumar®	Comprimidos 1, 3, 5 e 10 mg Comprimidos 1, 3 e 5 mg

### Mecanismo de acción

Acenocumarol e warfarina son compostos de estrutura cumarínica, que actúan inhibindo a acción da vitamina K sobre a gamma-carboxilación de certas moléculas de ácido glutámico, localizadas nos factores de coagulación II, VII, IX, X e na proteína C e S, impedindo así a cadea de coagulación.

### Monitorización dos anticoagulantes orais –INR– e axustes de doses

Existe unha gran variabilidade individual na resposta dos pacientes ós anticoagulantes orais, polo que **as doses deben individualizarse e axustarse periodicamente**.

O control da anticoagulación realízase mediante o **tempo de protrombina (TP)**. A única forma estandarizada de expresar os resultados analíticos do tempo de protrombina, que permite establecer marxes terapéuticas de aceptación universal para as diversas indicacións, é a **razón normalizada internacional (INR)**.

$$INR = TP \text{ paciente} / TP \text{ control}^{ISI}$$

TP paciente: tempo de protrombina (segundos)

TP control: tempo de protrombina dun grupo de pacientes con coagulación normal (segundos)

ISI: índice de sensibilidade intermedia. Indica a sensibilidade da tromboplastina empregada como reactivo. O ISI máis sensible é o de 1. Recoméndase a utilización no laboratorio de ISI 1,2.

### AXUSTE DE DOSE

**Dose inicial:** 1-2 mg de acenocumarol  
2,5-5 mg de warfarina

*En pacientes anciáns, malnutridos ou con insuficiencia hepática ou renal, utilizaranse doses menores.*

Aínda que o efecto anticoagulante se acadará ó cabo de 2-3 días do inicio do tratamento, requírese un período de **5-7 días para lograr un efecto completo**, posto que non interveñen sobre os factores xa circulantes. Por iso, en caso de necesitar un nivel adecuado de anticoagulación de maneira urxente, o tratamento oral superponse á terapia con heparina durante alomenos 3-5 días ou ata que se estabiliza o tempo de protrombina no valor desexado, e entón suspéndese a heparina.

As determinacións de TP para o axuste de dose segundo INR realízanse, en xeral, cada 24-48 horas ata establece-la dose de mantemento, unha vez por semana durante o primeiro mes e, tras estabilizala anticoagulación, cada 2-4 semanas.

Dado que os **cambios na dosificación** non se reflicten na INR ata pasadas polo menos 36 horas, os axustes que se realicen nos pacientes que están fóra do rango terapéutico deben basearse na **dose total semanal**, e non se volverá a realizar un control analítico ata alomenos 2 ou 3 días despois do cambio.

A actitude ante un paciente que se encontra **fóra do rango de anticoagulación** será:

- **Buscar unha causa externa que o xustifique:** esquecemento ou duplicidade de doses, introducción de novos medicamentos, cambios na dieta ou hábitos de vida,

enfermidades interrecorrentes (alteracións hepáticas, febre prolongada...).

Se existe unha causa, axustarase provisionalmente, pero, unha vez eliminada a causa, volverase á dose anterior e adiantarase o próximo control. Se a variación da INR é pequena (1 ou 2 décimas fóra do rango terapéutico), pode ser preferible mante-la dose e adianta-lo próximo control ca modificala, aínda que deberá valorarse individualmente o risco de complicacións.

- **Axuste de dose:** basearémonos na **dose total semanal (DTS)**, e debe terse en conta que o valor da INR non segue unha relación lineal coa dose e, en calquera caso, a resposta varía individualmente. Un cambio na dose dun só día da semana é suficiente, normalmente, para corri-xi-la INR. A suspensión dunha toma reduce aproximadamente a INR á metade. A modo de exemplo a táboa II mostra as modificacións aproximadas das doses de acenocumarol que se deben realizar nun paciente cun rango terapéutico dunha INR entre 2 e 3.

TÁBOA II  
Modificacións da dose de acenocumarol (INR desexada entre 2 e 3)

VALOR DE INR	ACTITUDE
1,1 – 1,4	Aumenta-la DTS un 10-20% (procurar subi-la dose o primeiro día) e control en 1 semana
1,5 – 1,9	Aumenta-la DTS un 5-10% e control en 2 semanas
3,1 – 4,9	Diminuí-la DTS un 5-10% e control en 1-2 semanas. Pode omitirse a dose o primeiro día
5,0 – 8,9	— Se non hai factores de risco hemorráxico engadidos: non tomar anticoagulantes 1-2 días e reduci-la DTS un 10-20%, con control en 2-5 días — Se existen factores de risco: suprimi-la próxima dose de anticoagulantes e administrar vitamina K por vía oral 1-3 mg. Control en 1-2 días — Se se require reversión rápida: vitamina K oral 2-4 mg
> 9 sen sangrado significativo	Suspende-lo anticoagulante e administrar vitamina K oral a dose de 3-5 mg e monitorizar INR diariamente. Pode repetirse a dose de vitamina K. Reiniciar cando INR < 5
> 20 ou hemorraxia seria	Remitir urxentemente ó hospital

#### I DEBE TERSE EN CONTA:

- O anticoagulante oral debe tomarse unha vez ó día e sempre á mesma hora.
- Deben utilizarse as distintas presentacións comerciais procurando non combinalas no mesmo paciente (risco de confusión), non fraccionalas máis alá do factible (ex. Sintrom 1 mg, comprimido fraccionable á metade con dificultade e Sintrom 4 mg, facilmente fraccionable, como moito en cuartos) e utilizar dosificacións o máis sinxelas posible (evitando combinar máis de dúas doses diferentes á semana).
- O control analítico debe realizarse antes da toma do día, para poder modificala se é necesario.
- Sempre que se cambie unha dose ten que ser baseándose nun control analítico recente (preferible no mesmo día).
- É importante realizar un control na semana seguinte a calquera alta hospitalaria para valora-la influencia na resposta ó tratamento anticoagulante dos cambios na dieta, actividade física ou consumo de tabaco e alcohol.
- O tempo necesario para recupera-los niveis normais de coagulación tralo cesamento do tratamento con anticoagulantes orais é de 2 días no caso de acenocumarol (vida media 5-9 horas) e entre 2-5 días no caso da Warfarina (vida media 36-48 horas).

#### Indicacións

Na táboa III recóllense as principais indicacións dos anticoagulantes orais, ca sua INR desexable e a duración do tratamento.

TÁBOA III  
Indicacións do tratamento anticoagulante oral

INDICACIÓNS	INR	DURACIÓN DO TRATAMENTO	OBSERVACIÓNS
<b>Próteses valvulares mecánicas</b> – Todas, durante os tres primeiros meses – A partir do cuarto mes, dependendo do tipo de prótese, localización...	2,5-3,5 2,5-3,5 ou 2-3	Indefinido	Considera-la asociación de 100 mg de ácido acetilsalicílico oral en pacientes con factores de risco adicionais ou se se presenta embolismo durante o tratamento anticoagulante
<b>Próteses valvulares biolóxicas:</b> – Sen factores de risco	2-3	3 meses e logo substitúese por ácido acetilsalicílico (100-325 mg/día)	
– Con factores de risco (embolismo previo, FA crónica ou paroxística, presenza de trombo en aurícula esquerda, aurícula esquerda dilatada, disfunción ventricular e trombofilia)	2-3	Indefinido	
<b>Fibrilación auricular non valvular, crónica ou paroxística</b> – pacientes > 75 anos o pacientes < 75 anos con algún factor de risco (embolismo previo, diábetes mellitus, hipertensión non controlada, insuficiencia cardíaca, coronariopatía e tirotoxicose)	2-3	Indefinido	Nos pacientes entre 65-75 anos sen factores de risco, valorarase a anticoagulación ou a antiagregación (ácido acetilsalicílico 250-300 mg) xa que presentan o mesmo nivel de evidencia
<b>Fibrilación auricular de máis de 2 días de duración e cardioversión electiva</b>	2-3	3 semanas antes e 4 despois da cardioversión	Se non é o primeiro episodio, manterase, segundo o risco embólico, anticoagulación ou antiagregación
<b>Valvulopatía mitral, se</b> – Fibrilación auricular crónica ou paroxística – Embolismo sistémico previo – Con aurícula esquerda > 55 mm (por ecografía) – Con disfunción severa do ventrículo esquerdo	2-3	Indefinido	
<b>Valvulopatía aórtica, se</b> – Fibrilación auricular crónica – Embolismo sistémico previo	2-3	Indefinido	
<b>Prolapso de válvula mitral se</b> – ACV isquémico transitorio a pesar do tratamento con ácido acetilsalicílico – Embolismo sistémico – Fibrilación auricular crónica ou paroxística – Con aurícula esquerda > 55 mm (por ecografía)	2-3	Indefinido	
<b>Miocardiopatía dilatada</b> con fracción de eyección < 25%	2-3	Indefinido	
<b>Infarto de miocardio</b> anterior extenso cando existe un trombo intraventricular ou aneurisma ventricular * En prevención secundaria do infarto agudo de miocardio o tratamento de elección son os antiagregantes plaquetarios	2-3	3-6 meses	Se existe dilatación do ventrículo esquerdo, fracción de eyección < 35% ou insuficiencia cardíaca, recoméndase anticoagulación a longo prazo
<b>Tratamento de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar</b> – Primeiro episodio – Recidivas ou primeiro episodio en pacientes de alto risco (neoplasias, trombofilia...)	2-3 2-3	3-6 meses Indefinido	

#### Asociación de ácido acetilsalicílico ó tratamento anticoagulante oral

En pacientes considerados de alto risco trombótico arterial:

- portadores de “stent” intracoronario ou noutras localizacións
- enxerto aortocoronario venoso ou outros enxertos arteriais
- accidentes isquémicos transitorios de orixe carotídea (en pacientes anticoagulados por outras causas)

mantense a marxe terapéutica habitual na anticoagulación e asóciase ácido acetilsalicílico a doses baixas (100 mg)

TÁBOA IV  
Contraindicacións ó tratamento con anticoagulantes orais

Contraindicacións absolutas	Contraindicacións relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diáteses hemorráxicas graves</li> <li>- Procesos hemorráxicos activos importantes (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada...)</li> <li>- Hipertensión arterial grave non controlada (&gt; 180/110)</li> <li>- Hemorragia intracranial recente ou risco dela</li> <li>- Aneurisma intracerebral</li> <li>- Xestación (primeiro trimestre e último mes)</li> <li>- Pacientes con pronóstico vital infausto a moi curto prazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retinopatía hemorráxica, dependendo da súa gravidade</li> <li>- Ulcus gastroduodenal activo</li> <li>- Mala absorción intestinal</li> <li>- Alcoholicismo activo</li> <li>- Baixo nivel mental</li> <li>- Alteracións mentais, especialmente con tendencia ó suicidio</li> <li>- Epilepsia</li> <li>- Pericardite con derramo</li> <li>- Xestación (segundo trimestre e dos primeiros meses do terceiro)</li> <li>- Cirurxía recente</li> <li>- Hepatopatía crónica con alteracións da coagulación</li> </ul>

As contraindicacións relativas serán valoradas en función da necesidade da anticoagulación (risco de tromboembolismo) e darán lugar, en moitos casos, a unha pauta máis moderada ou á supresión temporal da anticoagulación.

### Complicacións

A **hemorragia** é a complicación máis frecuente e preocupante que pode derivarse do tratamento con anticoagulantes orais. Aumenta considerablemente o risco de sangrado cunha INR > 5, aínda que pode aparecer mesmo cun valor de IRN terapéutico.

Dado que o sistema hemostático do paciente anticoagulado xeralmente está intacto, **debe buscarse a causa orgánica do sangrado**, tanto para contribuír ó control da hemorragia como para evita-la recidiva.

Asóciáanse a un maior risco de hemorragia factores como:

- antecedentes de ACV ou hemorragia gastrointestinal
- hipertensión arterial
- insuficiencia renal
- anemia severa
- sexo feminino
- idade avanzada (non confirmado nalgúns estudos)
- os tres primeiros meses de tratamento e
- a asociación de medicamentos que interfíren cos anticoagulantes orais

Dependendo da intensidade e da localización das hemorragias, estas poden dividirse en:

- **Hemorraxias pouco significativas:** aquelas cunha perda de sangue pouco importante, cunha localización que non presenta compromiso e que poden estar desencadeadas por factores "cotiáns". En xeral, non requiren adianta-lo control, aínda que debe recordárselle ó paciente que o notifique na próxima visita.

*Ex: conxuntival, epistaxe leve, esputos sanguinolentos, xenxivorraxia nocturna, equimoses illadas, sangue vermello en feces, metrorraxia.*

- **Hemorraxias que obrigan a adianta-la visita para realizar un control extra:** se o sangrado é abundante e se

prolonga no tempo, deberase realizar un control de forma inmediata. Se isto non é posible, suspenderase unha dose do anticoagulante, para coadjuvar ó cesamento do sangrado sen que o paciente corra un risco tromboembólico.

*Ex: epistaxe recidivante, xenxivorraxia recidivante, equimoses grandes espontáneas, esputos hemoptoicos, hematuria.*

- **Hemorraxias que requiren asistencia urxente:** aquelas que, pola súa localización ou pola cantidade de sangue perdido, poden comprometer-la vida ou fan necesaria a transfusión de hemoderivados. Deben remitirse a urxencias hospitalarias.

*Ex: cefalalxia brusca intensa, perda brusca de visión, perda de conciencia, alteracións na fala, parálise de membros, dor brusca ou inchazón de membros, dispnea brusca con dor en tórax, epistaxe ou outras hemorraxias externas incoercibles, hemoptises, hematémeses, melenas, hematoma de parede abdominal, abdome agudo.*

Non debe esquecerse a **prohibición de utiliza-la vía intramuscular** polo risco de provocar unha lesión irreversible do nervio crural e elevado risco de hematomas. Da mesma forma unha **infiltración intraarticular** pode desencadear un derramo hemorráxico que pode resultar máis doloroso e invalidante có proceso polo que se utilizou.

**Outras complicacións** menos frecuentes:

- **Síndrome do dedo púrpura:** descoloración dolorosa dos dedos dos pés. Débese retirar-lo anticoagulante.
- **Necrose do tecido subcutáneo** (mamas, nádegas, coxas), en pacientes con déficit de proteína C e S. Aparece ó 3<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> día de inicio do tratamento, é máis frecuente en mulleres e obriga a retirar-lo anticoagulante.
- **Alopecia**
- **Urticaria e prurito**
- **Náuseas e vómitos**
- **Uricosuria**

## Extraccións dentais en pacientes que reciben tratamento anticoagulante oral

### Extraccións dentais

Non é imprescindible suspender, nin sequera reducir, a administración dos anticoagulantes orais previamente á práctica de exodoncias. A pauta recomendada é a seguinte:

- Nos días previos á extracción o paciente acudirá á unidade de control para comprobar que o nivel de anticoagulación está dentro da marxe terapéutica e non é, en ningún caso, excesivo (en xeral non se observan hemorrxias excesivas con valores de INR que non superen 3,0).

Trala exodoncia irrigarase a zona cruenta co contido dunha ampola de 500 mg de ácido tranexámico, recomendándose que, a continuación, se apliquen puntos de sutura sobre ela. Seguidamente, o paciente realizará unha compresión activa desa zona, mediante unha gasa empapada co contido dunha segunda ampola de ácido tranexámico, durante uns 20 minutos.

Durante un mínimo de 2 días o paciente realizará, cada 6 horas, enxaugues, sen tragar, co contido dunha ampola de ácido tranexámico, durante uns 2 minutos, e non debe comer ou beber, durante unha hora, tras eles. Neste período evítanse os alimentos duros e quentes.

### Limpeza bucal

Recoméndase enxaugues con ácido tranexámico durante o procedemento, e tras este mentres persista o sangrado.

## Interaccións

Aínda que o anticoagulante oral máis utilizado no noso país é o acenocumarol, a warfarina é o máis empregado en países anglosaxóns, polo que a maioría dos ensaios clínicos están realizados con esta última. Dada a similitude da estrutura química de ámbolos compostos, crese que a información dispoñible sobre warfarina será válida, en xeral, para o acenocumarol.

Acenocumarol e warfarina absórbense completamente, trala súa administración oral, na primeira porción do intestino delga-

do, únense intensamente a proteínas plasmáticas (> 95%), metabolízanse no fígado a través do citocromo P450 e elimínanse principalmente por ouriños como metabolitos inactivos. Estas características farmacocinéticas convértenos nos medicamentos máis citados en canto a interaccións medicamentosas. Esas interaccións poden ter lugar:

- **A nivel intestinal**
  - Alteración da absorción por aumento ou diminución do peristaltismo intestinal
  - Modificación da biodispoñibilidade de vitamina K por alteración do equilibrio da flora intestinal
- **A nivel plasmático** por desprazamento da súa unión a proteínas por medicamentos que compiten por esta unión (medicamentos con unión a proteínas plasmáticas > 80%) provocando un incremento do anticoagulante oral libre, responsable da acción terapéutica.
- **A nivel hepático:** tódolos medicamentos que se metabolizan a través do sistema do citocromo P450 poden dar lugar a fenómenos de inducción/inhibición encimática, aumentando ou diminuindo a acción do anticoagulante.

Na táboa V, inclúese unha relación dos medicamentos máis utilizados en atención primaria, clasificados en:

- **Recomendados:** a información dispoñible suxire que non existe interacción cos antiacoagulantes orais ou o efecto da interacción é mínimo.
- **Precaución:** a información dispoñible suxire que existe interacción, polo que debe realizarse un control clínico e analítico estreito.
- **Desaconsellados:** a información dispoñible suxire que existe unha interacción importante, polo que debe evitarse a súa utilización.

EN CASO DE QUE SEXA NECESARIA A PRESCRICIÓN DUN NOVO MEDICAMENTO A UN PACIENTE A TRATAMENTO CON ANTICOAGULANTES ORAIS, PROCURARASE INTRODUCILO 3-4 DÍAS ANTES DO SEGUINTE CONTROL DE INR, CO OXECTO DE VALORA-LA REPERCUSIÓN EN CADA PACIENTE.

TÁBOA V  
Interaccións dos anticoagulantes orais

GRUPO TERAPÉUTICO	RECOMENDADOS	PRECAUCIÓN	DESACONSELLADOS
Antiácidos e antiulcerosos	Almagato Magaldrato Ranitidina Famotidina Pantoprazol Lansoprazol	Antiácidos con Mg Cimetidina Omeprazol <sup>1</sup> Sucralfato <sup>2</sup>	
Procinéticos	Metoclopramida	Cisaprida	
Laxantes	Lactulosa Lactitol Plantago ovata Glicerina (supositorios)	Parafina	
Antidiarreicos	Loperamida		
Antidiabéticos	Glibenclamida Glicazida Glimepirida Glipizida Gliquidona Acarbosa Miglitol Rosiglitazona Insulina	Clorpropamida Tolbutamida Repaglinida <sup>3</sup> Nateglinida <sup>3</sup>	
Vitaminas	Vitamina B12	Vitamina E (doses altas) Complexos vitamínicos con Ginseng	Medicamentos ou suplementos dietéticos que acheguen vitamina K
Glicósidos cardiotónicos	Digoxina		
Antiarrítmicos		Quinidina Propafenona	Amiodarona <sup>4</sup>
Antiadrenérxicos de acción central	Metildopa		
Antiadrenérxicos de acción periférica	Doxazosina Prazosina		
Diuréticos	Furosemida Torasemida Indapamida Clortalidona Hidroclorotiazida	Espironolactora	
Beta-bloqueantes adrenérxicos	Atenolol Bisoprolol Metoprolol	Propranolol	
Antagonistas do calcio	Nifedipino Verapamilo Diltiazem		
IECAS	Todos, excepto fosinopriilo	Fosinopriilo	
ARA-II	Todos		
Hipolipemiantes	Pravastatina	Outras estatinas Colestipol <sup>2</sup> Gemfibrozilo	Colestiramina <sup>2</sup> Clofibrato Fenofibrato Bezafibrato
Corticoides sistémicos <sup>5</sup>		Prednisona Metilprednisolona Deflazacort	
Terapia tiroidea		Hormona tiroidea <sup>6</sup> Antitiroideos (propiltiouracilo, carbimazol)	
Tetraciclínas			Todas

GRUPO TERAPÉUTICO	RECOMENDADOS	PRECAUCIÓN	DESACONSELLADOS
Penicilinas amplio espectro <sup>7</sup>	Amoxicilina Ampicilina Amoxi-clavulánico		
Cefalosporinas		Todas	
Sulfamidas más trimetopin			Cotrimoxazol
Macrólidos	Azitromicina Josamicina	Eritromicina Claritromicina Roxitromicina Telitromicina <sup>3</sup>	
Lincosamidas	Clindamicina		
Aminoglicósidos	Gentamicina	Otros aminoglucósidos	
Quinolonas		Ciprofloxacino Ofloxacino Norfloxacino Moxifloxacino <sup>3</sup> Levofloxacino <sup>3</sup> Ácido nalidíxico	
Otros antibacterianos	Fosfomicina		
Antimicóticos	Terbinafina		Metronidazol Miconazol Ketoconazol Fluconazol Griseofulvina
Antituberculosos		Isoniazida	Rifampicina
AINEs <sup>8</sup>	Diclofenaco Ibuprofeno Naproxeno Nabumetona	Ketoprofeno Indometacina Diclofenaco IV Ácido mefenámico Sulindaco Ketorolaco Meloxicam Rofecoxib Celecoxib	AAS Fenilbutazona Piroxicam
Antigotosos	Colchicina	Alopurinol	
Analésicos	Paracetamol <sup>9</sup> Tramadol Dextropropoxifeno Codeína	Paracetamol (Tto. prolongado) Metamizol	
Antimigrañosos	Ergotamina Sumatriptan Zolmitriptan		
Antiepilépticos	Valproato Etosuximida	Primidona	Fenitoina Carbamazepina
Antiparkinsonianos	Levodopa Biperideno		
Neurolépticos		Haloperidol Clorpromazina	
Benzodiazepinas	Todas excepto clordiazepóxido	Clordiazepóxino	
Barbitúricos			Evitar como hipnóticos
Antidepresivos	Sertralina Mianserina Nefazodona	Otros ISRS Tricíclicos Trazodona Citalopram	
Medicamentos para enfermedades obstructivas pulmonares	Salbutamol Terbutalina Bromuro ipratropio Teofilina Corticoides inhalados	Zafirlukast	

GRUPO TERAPÉUTICO	RECOMENDADOS	PRECAUCIÓN	DESACONSELLADOS
Mucolíticos	Acetilcisteína Ambroxol Bromhexina Carbocisteína		
Antitusivos	Codeína Dextrometorfano Dimemorfan Cloperastina Levodropropizina		
Antihistamínicos	Dexclorfeniramina Cetirizina Ebastina Astemizol Ketotifeno Loratadina Mizolastina		
Outros	Ácido fólico Ferro Tolterodina Rivastigmina Donepezilo Vacina gripe Apomorfina Mebendazol	Compostos de calcio Sildenafil	Disulfiram Anticonceptivos orais Esteroides anabolizantes

1. Non utilizar doses superiores a 20 mg/día
2. Administrar polo menos 2 horas antes ou 6 despois que o anticoagulante
3. Aínda que non se describiron interaccións, por seren medicamentos de recente comercialización, recoméndase monitorización
4. Se se utiliza, debe monitorizarse máis alá do sexto día da súa introducción, e aumenta-la frecuencia dos controis cando se cesa o tratamento
5. Risco engadido de sangrado debido á súa capacidade ulceroxénica
6. Control exhaustivo en pacientes a tratamento con anticoagulantes orais que comezan con hormonas tiroideas. Se o paciente está con hormonas tiroideas e se encontra estabilizado, pode comezar con anticoagulantes normalmente
7. Se se usan doses elevadas, recoméndase precaución
8. Risco engadido de sangrado debido á súa capacidade ulceroxénica. En caso de utilizalos, recoméndase facelo a doses baixas e asociar inhibidores da secreción gástrica
9. Considérase seguro ata doses de 2 g/día durante poucos días

### Outras interaccións non farmacolóxicas

**O contido en vitamina K da dieta** marca a posibilidade de interacción cos anticoagulantes orais. Por iso se recomenda unha dieta equilibrada, con cantidades de vitamina K máis ou menos constante:

- Evitarase comer grandes cantidades de alimentos que teñen un contido elevado en vitamina k, entre os que se encontran algúns vexetais –tanto frescos como conxelados– col, coliflor, brócoli, coles de bruxelas, espinacas, chícharos, leituga, nabos, espárragos, perexil ou aguacate e outros alimentos como garavanzos, chocolate, castañas, turróns, mazapáns.
- Manterase un consumo moderado e regular dos alimentos cun contido moderado/baixo en vitamina K: cenorias, apio, tomate, cogombro, setas, cebola, cacahuete, pementos, cirola e mazá (sobre todo si se toman con pel), aceite de soia, margarina e maionesa.

**O alcohol** consumido con moderación de forma habitual non interfere cos anticoagulantes orais, pero si o fai o consumo excesivo de forma aguda ou crónica.

**O tabaco** é rico en vitamina K, polo que inhibe o efecto anticoagulante, aínda que algúns autores o cuestionan.

### Conclusións

Os anticoagulantes orais son medicamentos que requiren dun coidadoso control da dosificación e unha **continua vixilancia clínica e analítica** debido fundamentalmente a que presentan: estreita marxe terapéutica, gran variabilidade individual, elevada frecuencia de interaccións e complicacións.

É de especial interese a valoración do risco de interaccións entre os anticoagulantes orais e outros medicamentos. En xeral, é moi difícil predicir cal vai se-la resposta dun determinado paciente anticoagulado ante un medicamento, debido non só ós **múltiples mecanismos de interacción**, senón tamén á **diferente sensibilidade individual ós anticoagulantes orais, á dependencia da dose e á duración do tratamento, á administración de varios medicamentos simultaneamente, hábitos de vida ou dietéticos**... Deste modo, medicamentos que nal-

gúns pacientes non interfiren, noutros poden producir alteracións perigosas nos valores de anticoagulación.

Por todo isto, unido a que son poucos os medicamentos sobre os que está perfectamente documentada a interferencia (ou a ausencia dela) cos anticoagulantes orais, debe asumirse que **tódolos medicamentos poden interferir en maior ou menor medida se non se demostrou o contrario**. Así pois, é

**IMPORTANTE reduci-lo número de medicamentos administrados a pacientes con ACO ós estrictamente necesarios, así como prescribir preferentemente aqueles nos que existe unha maior experiencia clínica no seu uso**. Sen embargo, se non existe outra alternativa terapéutica, poderanse manexar, monitorizando a INR, medicamentos con posibilidade de interferir cos anticoagulantes.

## Bibliografía

- ALONSO ROCA, R.; PUCHE LOPEZ, N.: Taller de anticoagulación oral en atención primaria. I Jornadas de actualización en Medicina de Familia. Actividade presencial do programa FMC.
- ALONSO ROCA, R.; PUCHE LOPEZ, N. E BARROSO MUÑOZ, C.: *Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales*. FMC 1999; 6:333-42.
- BAÑAS LLANOS, M. H.: *Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico*. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25 (4).
- BIURRUN MARTÍNEZ, L. M.; Esteban Cortijo, M. S. e Díaz Herrero, A.: *Manejo de los anticoagulantes orales en atención primaria*. SEMERGEN 2001; 27:301-312.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002*. Madrid CGCOF; 2002.
- FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, M. A.: *El paciente anticoagulado y el médico de cabecera*. (3ª Ed.). Barcelona: Laboratorios Esteve; 1999.
- GINSBERG, J. S.; GREER I., HIRSH, J.: *Use of antithrombotic agents during pregnancy*. Chest 2001 Jan; 199 (1 Suppl): 122S-131S.
- GOOLSBY, M. J.: *Clinical practice guidelines. Managing oral anticoagulant therapy*. J Am Acad Nurse Pract 2002; 14 (1):16-8.
- HANSTEN, P. D.; HORN J. R.: *Drug interactions - Updates*. Vancouver: Applied Therapeutics Inc; 2000.
- HERAS, M.; FERNÁNDEZ ORTÍZ, A.; GÓMEZ GUINDAL, J. A.; IRIARTE J. A.; LIDÓN, R. M.; PÉREZ GÓMEZ, F. E ROLDÁN, I.: *Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología*. Rev. Esp. Cardiol. 1999; 52:801-20.
- HIRSH J.; DALEN, J. E.; ANDERSON, D.; POLLER, L.; BUSSEY, H.; ANSELL, J.; DEYKIN, D. E BRANDT, J.T.: *Oral anticoagulantes: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. Chest 1998; 114 (suppl. 5): 445S-469S.
- HIRSH, J.; DALEN J. E GUYATT, G.: *The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis*. American College of Chest Physicians. Chest. 2002; 121 (1): 303-4.
- LOPEZ FERNÁNDEZ, M. D.; PUJME MONTERO, P. E GALEGO FEAL, P.: *Aproximación al tratamiento anticoagulante oral y nuevas posibilidades de seguimiento*. Revista Galega de Actualidade Sanitaria 2002 ; 1 (5): 340-344.
- MARTÍNEZ BROTONS, F.: *Precauciones en el paciente anticoagulado con cumarínicos*. JANO 1999; 56: 48-52.
- SACHDEV, G. P.; OHLROGGE, K. D. E JOHNSON, C. L.: *Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management for adults*. Am J Health Syst Pharm. 2000 Feb 1; 57 (3): 220-23.
- "Seguridade de medicamentos en pacientes tratados con anticoagulantes orais". *Boletín de Información Farmacoterapéutica*. Comisión de Farmacia e Terapéutica Xerencia de AP de Pontevedra-Vigo. 2002; 2 (4).

**NOME COMERCIAL:** STARLIX, (Novartis Farmacéutica, S.A.)

**PRESENTACIÓNS:** 60, 120 e 180 mg

**CONDICIÓNS**

**DE DISPENSACIÓ:** Receita medica, dispensación a cargo da Seguridade Social e necesita visado de inspección previo á súa dispensación.

### Introducción

A hiperglicemia posprandial é unha das anormalidades máis precoces asociadas á diabetes tipo II. O primeiro problema que xorde na produción de insulina é a perda da secreción pulsátil e da primeira fase de secreción, o que orixina unha hiperglicemia posprandial. A nateglinida produce unha secreción rápida de insulina, e administrada pouco antes das comidas reduce a hiperglicemia posprandial.

Pertence, xunto á repaglinida, ó grupo das meglitinidas; son axentes secretagogos igual cás sulfonilureas, xa que actúan estimulando a secreción de insulina. Este novo grupo caracterízase por ser compostos dunha vida media máis curta e xorden ante a necesidade de paliar-lo principal defecto das sulfonilureas, que era o de producir con frecuencia hipoglicemias.

### Mecanismo de acción

Comparte coas sulfonilureas e coa repaglinida mecanismo de acción, activando canles de K presentes nas células  $\beta$  pancreáticas ó estimula-la liberación de insulina; son, polo tanto, secretagogos.

O aumento da tolerancia á glicosa que produce débese ó incremento na liberación de insulina durante a primeira fase de secreción (1). Este aumento é máis rápido e a duración da resposta é máis curta ca con repaglinida (3 e 9).

### Características farmacocinéticas

**Absorción:** Absórbese rápida e case completamente, e a súa  $C_{max}$  alcánzase á hora da súa administración. Únese a **proteínas plasmáticas** entre un 97-99%. **Metabolízase** a nivel hepático por medio do citocromo P 450 (isoenzimas 2C9 e 3A4) mediante hidroxilación, dando lugar a metabolitos activos cunha actividade hipoglicémica entre 3 e 6 veces menor cá nateglinida. A **eliminación** é urinaria nun 83%.

### Indicación autorizada

**Terapia COMBINADA con METFORMINA en pacientes con diabetes tipo II con control glicémico insuficiente malia recibi-la dose máxima tolerada en monoterapia.**

A xustificación da súa asociación con metformina é a acción sinérxica, que se pode observar polos seus respectivos mecanismos de acción; por un lado a *nateglinida* restaura a fase inicial de secreción de insulina e reduce os picos posprandiais de gli-

cosa e a *metformina* reduce a produción hepática de glicosa e a resistencia á insulina, producindo unha diminución da concentración plasmática de glicosa en xaxún.

### Posoloxía e forma de administración

Recoméndase inicia-lo tratamento con doses de 60 mg/8 horas administradas entre un e 30 minutos antes das principais comidas; a dose habitual é de 120 mg/8 horas, e pódese incrementar ata unha dose máxima de 180 mg tres veces ó día, dependendo dos niveis de hemoglobina glicosilada.

En caso de suprimirse unha comida, débese omitir-la dose correspondente de nateglinida.

### Reaccións adversas

A principal reacción adversa descrita nos distintos ensaios con este medicamento foi a aparición de **hipoglicemia**, acompañada de sudoración, tremores, mareos e astenia, que se describiu nun 14,5% dos pacientes tratados coa asociación nateglinida e metformina. Tamén se describiron reaccións de hipersensibilidade, así como elevacións das transaminasas, pero de carácter leve e transitorio, que non obrigan á retirada do medicamento.

### Contraindicacións

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Cetoacidose diabética.
- Alteración hepática grave.
- Hipersensibilidade ó principio activo.
- Embarazo e lactación, por falta de experiencia neste campo.

### Precaucións

- Pacientes anciáns, desnutridos ou con insuficiencia suprarrenal son máis sensibles á hipoglicemia producida pola nateglinida.
- Exercicio físico intenso ou inxesta de alcohol.
- Insuficiencia hepática moderada.
- En situacións de febre, traumatismos, infección ou cirurxía, está incrementada a posibilidade de sufrir episodios de hipoglicemia, polo que pode ser necesario interrompe-lo tratamento cos hipoglicémicos orais e substituí-los por insulina.

## Interaccións

GRUPO	EFEECTO
IECA	Aumento da acción
Diuréticos	Diminución da acción
Corticoides	Diminución da acción
Agonistas b	Diminución da acción
Inhibidores do citocromo P450 2C9(1)	Aumento da acción

- (1) Amiodarona, Fluconazol, Isoniazida, Fluvoxamina, Metronidazol...  
Polo tanto, cando o médico os prescriba ou retire, deberá vixiar estreitamente os cambios no control glicémico.  
Non interacciona nin coa Warfarina nin coa Digoxina.

## Eficacia

### I HIPERGLICEMIA POSPRANDIAL

Hai distintos estudos de intervención, entre eles o DECODE(4), nos que se pode ver unha asociación entre os picos hiperglicémicos posprandiais e risco de morbimortalidade cardiovascular. Outros estudos son o Funagata Diabetes Study de 1999, o Pacific and Indian Ocean de 1999 ou o Diabetes Intervention Study de 1996, que están na mesma liña.

### I NATEGLINIDA

Elixímo-los seguintes estudos tendo en conta a indicación autorizada en España (metformina + nateglinida), a metodoloxía empregada e algún estudo comparativo que houbera co outro representante do grupo, a repaglinida:

- Entre outros estudos témo-lo de *Horton* e colaboradores, realizado cun total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 tratados as 4 semanas previas soamente con dieta e exercicio. Trátase dun estudo randomizado de 24 semanas de duración no cal se asignaron catro grupos de tratamento: placebo, 120 mg/8 horas de nateglinida, 500/8 horas de metformina e combinación de nateglinida e metformina ás doses anteriores.

#### Resultados:

Comprobouse que a maior redución da glicemia e Hb glicosilada se conseguía coa combinación (1,9%) fronte a 0,9% da administración de nateglinida soa ou un 1,2% fronte a monoterapia con metformina, e unicamente se producían descenso significativos da glicemia posprandial con nateglinida e a combinación (2).

- Marre* e colaboradores publicaron un recente estudo multicéntrico, dobre cego e randomizado no que se incluían 467 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina a dose máxima, con niveis de hemoglobina glicosilada que oscilaban entre 6,8-11%; engadíuselle nateglinida a dose de 60 mg, 120 mg ou placebo, 3 veces ó día durante 24 semanas.

#### Resultados:

A redución da hemoglobina glicosilada foi significativa coa asociación de metformina con nateglinida de 60 e 120 mg fronte á metformina control (- 0.36%,  $p = 0.003$ ; - 0.59,  $p < 0.001$ , respectivamente). Os maiores beneficios obtivéronse naqueles pacientes con HbA1c > 9.5% (-1.38% coa dose de 120 mg). A redución nos niveis de glicemia foi modesta.

Os maiores síntomas de hipoglicemia observáronse naqueles pacientes que tiñan baixos niveis de HbA1c (8%).

Non se observou aumento nos niveis de lípidos e si un aumento de 0.9 kg no peso nos pacientes que recibían 120 mg de nateglinida, fronte ós que recibían unicamente metformina (8).

- Levien T. L.* e colaboradores realizaron unha revisión de nateglinida na que se incluíron tódolos artigos publicados ata xaneiro de 2001, utilizando como fontes: Medline, Institute for Scientific Information Web of Science, a American Diabetes Association...

#### Resultados:

Despois de revisar toda a literatura, conclúen que a nateglinida é similar á repaglinida, pero comeza a actuar máis rapidamente, reverte máis rapidamente e, polo xeral, non require unha dosificación gradual. Baseándose na farmacodinamia da repaglinida e nateglinida, a segunda produce un incremento máis rápido posprandial da secreción de insulina, e a duración da resposta é máis curta cá da repaglinida; por todo isto din que o risco de hipoglicemia con nateglinida debería de ser máis baixo ca con calquera sulfonilurea ou repaglinida (3).

- Noutro estudo *J. B. Kalbag* e colaboradores comparan nateglinida (120 mg) fronte a repaglinida (2 mg), administradas a 15 voluntarios sans.

#### Resultados:

Encontráronse picos posprandiais de insulina máis precoces e concentracións de glicosa posprandiais menores coa nateglinida (9).

## Custo comparativo do grupo das meglitinidas

P. ACTIVO	ESPECIALIDADE	CUSTO	N.º COMPRIM.
Nateglinida	Starlix 180 mg	39.82 €	84
Nateglinida	Starlix 120 mg	39.41 €	84
Nateglinida	Starlix 60 mg:	38.60 €	84
Repaglinida	Novonorm 0.5 mg	19.95 €	90
Repaglinida	Novonorm 1 mg	20.68 €	90
Repaglinida	Novonorm 2 mg	21.56 €	90

---

## Conclusións

Como polo momento non se dispón de estudos a longo prazo, nin comparando a asociación metformina-nateglinida fronte a metformina-sulfonilurea ou outra asociación para diminuí-la hiperglicemia posprandial, e dado que o custo é bastante máis elevado cós seus competidores, podemos concluír que, de momento, só é un antidiabético máis no amplo arsenal terapéutico que existe para a diabetes, e que a súa relación custo-eficacia non é favorable.

## Bibliografía

1. UTO Y, TENO S, IWAMOTO Y, OMORI Y, TAKIZAWA T. Improvement of glucose tolerance by nateglinide occurs through enhancement of early phase insulin secretion. *Metabolism* 2002; 51 (1): 20-4
2. HORTON, E. S.; CLINKINGBEARD, C.; GATLIN, M.; FOLEY, J.; MALLOW, S.; SHEN, S. *Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-65.
3. LEVIEN, T. L.; BAKER, D. E.; CAMPBELL, R. K.; WHITE, J. R. *Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus*. College of Pharmacy, Washington State University, Spokane 99201-3899, USA. Levient@wsu.edu.
4. DECODE Study Group. *Lancet* 1999;354:617-621.
5. Ficha técnica. Nateglinide (Starlix®). Novartis Europharm; 2001.
6. *Nateglinida. Panorama actual del medicamento*. 2002; 26 (250): 62-77.
7. *Nateglinida para a diabetes de tipo 2*. *The medical letter*: 2001; 23(10): 41-2.
8. MARRE, M.; VAN GAAL, L.; USADEL, K. H.; BALL, M.; WHATMOUGH, I.; GUITARD, C. *Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients*. *Diabetes Obes Metab* 2002 May; 4 (3): 177- 86.
9. KALBAG JB, WALTER YH, NEDELMAN JR, McLEOD JF. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001;24(1):73-7.
10. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Farmacéuticos 2002*.