



Teresa Eyaralar Riera  
Farmacéutica comunitaria en Carbayín Alto (Asturias).  
Vocal REAP. Patrono de la Fundación Pharmaceutical Care

# Dispensación activa de Sintrom®

El Sintrom® (acenocumarol) es un anticoagulante oral (AcO) del grupo de las cumarinas. Tiene dos efectos farmacológicos: anti-coagulación y acción antitrombótica. Las cumarinas actúan inhibiendo la biosíntesis hepática de nuevos factores de coagulación vitamina K dependientes. No antagonizan los factores de coagulación preformados. Al inhibir la vitamina K, no puede desencadenarse la coagulación sanguínea y el tiempo de tromboplastina se prolonga a las 36-72 h de dosis inicial. Se normaliza a los pocos días de la retirada. No existe correlación entre la concentración plasmática de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente. Así, los mayores de 70 años tienen el doble de concentración que los jóvenes aunque reciban la misma dosis.

## Características (tabla 1)

- Dosis diaria muy variable según las necesidades de cada paciente.
- Estrecho margen terapéutico con alto riesgo de hemorragia.
- Alto potencial de interacción con riesgo, e interferencias con la dieta. Es necesario un control correcto por riesgo de hemorragia o complicaciones trombóticas.
- La variabilidad individual depende de la edad, el sexo, de las enfermedades concomitantes y de los hábitos del paciente: disfunción hepática, estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo), alteración gastrointestinal (diarrea), dieta, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, etc.

Tabla 1

	T 1/2	Efecto máximo (horas)	Duración efecto (días)	Dosis inicio (mg/día)
Acenocumarol	8-24	<48	1,5-2	1-2 (4-8-12)

- Las interacciones son factores controlables.
- La sensibilidad a los AcO varía en el tiempo para un mismo individuo.
- Sintrom® sufre fuerte unión a proteína de albúmina en plasma.
- Metabolización intensa en hígado; los metabolitos son inactivos. Atraviesa la placenta. Casi no pasa a la leche materna.
- Inicio de acción no inmediato: periodo de latencia (12-24 h), debido al retraso hasta alcanzar concentraciones plasmáticas estables y tiempo para agotar factores de coagulación. Durante los primeros días, puede haber efecto procoagulante; por eso, se utilizan como tratamiento concomitante heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

## Indicación

- Tratamiento y prevención de tromboembolismo venoso: tromboembolismo venoso y profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).

- Prevención de los embolismos de origen cardiaco: prótesis valvulares, valvulopatía mitral, prolapso valvular mitral, cardioversión, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio (IAM), miocardiopatía dilatada.
- Recurrencia tromboembolismo cerebral (en ausencia de hemorragia cerebral).

## Dosificación

Se hace en función de objetivo del INR, que se establece según el problema de salud. El margen de seguridad del INR está entre 2 y 4,5. La dosificación es en mg/semana repartiendo la dosis. La primera dosis se suele establecer en función de la edad (acenocumarol en menores de 70 años, 2 mg/día [1/2 Sintrom® 4]; en mayores de 70, 1 mg/día [1 Sintrom® 1]).

## Inicio del tratamiento

- No utilizar dosis de carga de AcO, porque no se acorta el tiempo necesario para alcanzar el rango terapéutico y aumenta el riesgo de RAM.
- Ocasionalmente, puede ser aconsejable tratamiento concomitante con HPBM en dosis profilácticas, ajustado según situación hasta conseguir objetivo INR.
- En trombofilia, hay déficit de proteína C/S; se usa dosis baja de AcO + profilaxis HBPM.
- Proceso trombótico activo: HPBM y después AcO.

## Dosificación de inicio

- Si el tratamiento es urgente (IAM): en hospital, heparina + AcO. Suspender heparina cuando el INR es el adecuado (2-3 días).
  - No urgente (fibrilación auricular crónica):
    - Dos miligramos de acenocumarol en dosis única/día.
    - Mitad dosis ancianos, desnutridos.
- El ajuste de dosis se realiza en el hospital: control INR cada 2-3 días/1-2 semanas, y posterior control de INR a la semana tras el alta hospitalaria.

## De continuación (largo plazo)

- Una vez ajustada la dosis y siempre que el paciente se mantenga estable: control INR cada 4-8 semanas.
- Cambio dosis: se manifiesta efecto a las 36 horas. Dosis total semanal (DTS). Volver a control INR tras 2-3 días del cambio.
- La relación cambio dosis/INR no es lineal. Pequeños cambios semanales en DTS pueden corregir INR.

## Causas del cambio de INR

- Cambios en tratamiento habitual global del paciente (inicio, fin, dosis, pauta).
- Olvido. Duplicar dosis.
- Infecciones.
- Diarrea.
- Consumo elevado de alcohol.
- Estrés, ayuno.
- Cambios estacionales (verano y primavera disminuye INR).



Si se conoce la causa, se ajustará dosis provisionalmente. Eliminada la causa, mantener dosis anterior y adelantar INR.

## Ajuste dosis

Descontrol muy pequeño (1-2 décimas INR): mantener dosis, adelantar INR.

Ejemplo de caso: paciente que toma medio comprimido de Sintrom® 4 los lunes, miércoles y viernes y  $\frac{3}{4}$  los martes, jueves, sábado y domingo (DTS= 18 mg/semana). Si el ajuste de dosis es disminuir 5%, la DTS será de 17 mg/semana:  $\frac{1}{2}$  lunes, miércoles, viernes, domingo;  $\frac{3}{4}$  martes, jueves y sábado.

Cuando el INR está bajo, se añade al tratamiento HBPM hasta que el valor permanezca estable dentro del objetivo-rango (tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Ajuste de dosis si el rango de INR está entre 2 y 3**

1,1-1,4	↑ DTS 10-20% (preferente primer día) INR primera semana
1,5-1,9	↑ DTS 5-10% INR segunda semana
3,1-3,9	↓ DTS 5-10% INR segunda semana
4,0-6,0	No tomar AcO primer día. ↓ DTS 10-20% INR primera semana
6,0-10 Sin sangrado	Administrar vitamina K subcutánea 2,5 INR día siguiente
Mayor 10 o hemorragia seria	Remitir urgentemente al hospital

**Tabla 3. Duración del tratamiento**

3 meses	TVP, TEP secundario IAM con VI dilatado, FE <35%
3-6 meses	TVP, TEP esencial
Largo plazo	Prótesis valvulares Miocardiopatía dilatada VI y FE <35%
Indefinido	TVP, TEP esencial recidiva Insuficiencia cardíaca

## Retirada

No es necesario reducir dosis gradualmente; el riesgo de hipercoagulabilidad reactiva es muy bajo, pero hay casos muy raros y pacientes de muy alto riesgo en los que puede aparecer hipercoagulabilidad de rebote, siendo necesaria la retirada progresiva.

## Dificultad de uso

Sintrom® 4 son comprimidos ranurados en 4 partes. Se parte fácilmente.

Sintrom® 1 son comprimidos que no están ranurados. Son pequeños y difíciles de partir. Hay pacientes que necesitan tomar

$\frac{1}{8}$  de Sintrom® 4 o  $\frac{1}{2}$  Sintrom® 1 y esto puede suponer una dosificación errática. En este caso, el resto del comprimido se administrará en los días consecutivos para compensar.

## Toxicidad

Dosis únicas altas no suelen ser peligrosas. La toxicidad aparece por empleo continuado de dosis mayores de las requeridas, y la gravedad depende de la sensibilidad del paciente, de la cuantía de la sobredosis y del periodo de tratamiento.

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a acenocumarol y derivados.
- Embarazo.
- Falta de cooperación del paciente.
- Enfermedades asociadas con alto riesgo ante hemorragia.

## Embarazo y lactancia

- Casi no pasa a leche materna. Se recomienda 1 mg de vitamina K a la semana.
- Embarazo: embriopatía el primer trimestre y alteraciones del sistema nervioso central (SNC) o hemorragia fetal durante toda la gestación. Alto riesgo de hemorragia en parto vaginal.
- Recomendación HBPM durante el primer trimestre y a partir del tercero. Portadoras válvulas mecánicas AcO segundo trimestre y primera mitad del tercero.

## Reacciones adversas

- Hemorragias: pueden aparecer cuando INR >4,5.
- Alopecia, anemia, coloración violácea de los dedos de los pies, diarrea, náuseas, vómitos.
- Si toma omeprazol es relativamente frecuente la diarrea y es resistente a cualquier tipo de tratamiento.  
Tanto el paciente como el farmacéutico han de saber qué debe hacerse en caso de hemorragia:
  - Poco significativa: conjuntival, epistaxis leve, gingivorragia nocturna, equimosis aisladas, sangre roja en heces, metrorragia.
  - Derivar para control: epistaxis recidivante, equimosis grandes espontáneas, esputos hemoptoicos, hematuria.
  - Urgencias: cefalalgia brusca intensa, pérdida brusca de visión, pérdida de conciencia, dolor brusco o hinchazón de miembros, disnea brusca con dolor de pecho, hemorragias externas, melenas, hematoma de pared abdominal, abdomen agudo.
  - Ante cualquier sangrado gastrointestinal o genitourinario con INR controlado, derivar para descartar PS subyacente.

## Interacciones

Las interacciones pueden producir tanto aumento como disminución del INR; es decir, pueden potenciar o disminuir la acción del anticoagulante; habrá que revisar cuál es el mecanismo de interacción. Si no se conoce este dato, el tratamiento deberá posponerse y administrar otro de acción ya conocida.

## Farmacodinámicas

Sinergismo con fármacos que interfieren en la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico [AAS]), variación en el aporte de vitamina K (antibióticos, vegetales)

## Farmacocinéticas

- Absorción: resinas, acarbosa.
- Distribución por desplazar unión a proteínas plasmáticas (ce-tirizina, fenilbutazona).

A nivel de metabolismo hepático, puede ser por:



- Inducción (carbamazepina, rifampicina).
- Inhibición (antifúngicos, amiodarona).

### Tiempo de manifestación

- En el caso de la inducción enzimática, el curso de la interacción tiende a ser gradual y, aunque los efectos pueden manifestarse en los primeros días, generalmente se necesita una semana o más antes de que sean máximos.
- La inhibición enzimática comienza, normalmente, al cabo de unas horas de administrar el inhibidor, y su acción es máxima dentro de las primeras 24 horas.

El riesgo de las consecuencias de la interacción pueden ser producidas también tras la retirada del medicamento que interacciona. En la evaluación, debe tenerse en cuenta el tiempo de uso conjunto.

Si la interacción es impredecible y potencialmente grave, es necesario derivar con informe escrito para control de INR.

El tipo de intervención estará condicionado por:

- Fechas del último y próximo INR.
- Valor último INR.
- Importancia de la interacción.
- Interacción clínicamente relevante.
- Interacción impredecible pero con alto riesgo.
- Tiempo de manifestación.
- Condición del paciente.
- La interacción puede estar contemplada e incluso se busca la asociación: antiagregantes y HBPM.

Debido a la gran variabilidad en la bibliografía revisada respecto a las interacciones, se hará referencia a las recogidas en la ficha técnica del Sintrom® y en la guía Novartis. Es necesario, por tanto, contrastar información ante cualquier sospecha de interacción.

- Sangrado (aumenta INR): alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, amiodarona, antibióticos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, cefalosporinas, tetraciclina, neomicina, cloramfenicol), ácido clofibrato, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, anti-H2, derivados del imidazol, incluso tópicos (metronidazol, miconazol), griseofulvina, sulfamidas de acción prolongada (cotrimoxazol), algunos antidiabéticos orales (glipizida, glimepirida), hormonas tiroideas, sulfonpirazona, pentoxifilina, medicamentos que modifican la hemostasis.
- Disminuyen el efecto anticoagulante (disminuye INR): aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina, diuréticos tiazídicos.

### Recomendaciones generales en el uso conjunto con antiinflamatorios no esteroideos

Hay mayor riesgo de irritación/ulceración gástrica, son antiagregantes plaquetarios, desplazan a AcO unión a proteínas plasmáticas.

Evitar en lo posible todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobre todo en los pacientes con mayor riesgo de sangrado (antecedentes úlcera péptica, HD, ancianos, etc.)

En todo caso, utilizar los AINE con menor riesgo: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, tenoxicam. Dosis mínima eficaz. Tratamientos cortos, en lo posible. En tratamientos prolongados, monitorizar INR y signos de posible hemorragia digestiva (presencia de sangre en heces). En ancianos, el uso conjunto multiplica por 10 el riesgo de hemorragia.

En la medida de lo posible, se evitará la vía intramuscular y las infiltraciones intrarticulares.

### Alcohol

El abuso crónico de alcohol actúa como inductor enzimático. Estos pacientes pueden tener alterada la síntesis de factores de

coagulación. Hay mayor riesgo en bebedores con hepatopatía, siendo necesario disminuir e incluso suprimir el consumo de alcohol. Además, es necesario monitorizar, ya que presentan importantes fluctuaciones (cambios frecuentes en la dosis). En los pacientes sin hepatopatía y consumo moderado de alcohol no es necesario tomar precauciones.

### Consejos al paciente

Horario estricto. Cumplimiento estricto. Qué debe hacer en caso de que se haga una herida (taponar), cuando se dé un golpe (frío), o cuando sangre. Debe recordársele que ha de acudir a la farmacia o al médico en caso de estreñimiento o tos. Estornudar sin taparse la nariz, sonarse con precaución. No participar en deportes que puedan dar lugar a heridas. Tratar de que se acuerde de su rango de INR. Dieta mediterránea. No debe hacer cambios de dieta bruscos.

### Primera dispensación

1. Se entrega la tarjeta de información de todos los medicamentos que utiliza en aquel momento y su rango de INR.
2. Valorar que es capaz de administrarse el medicamento correctamente. Si se constata que es imposible una correcta administración, ponerse en contacto con el médico. La falta de facultades psíquicas que no se pueden suplir con un cuidador es una contraindicación para el uso de Sintrom®.
3. Advertir del riesgo de utilización de medicamentos o consumo de plantas medicinales sin conocimiento del farmacéutico.
4. Informar de qué significa el INR. Los cambios de INR probablemente supongan un cambio en la dosis. «Tomar menos medicamento no significa estar mejor; si le aumentan la dosis no es porque esté más enfermo». Usted tiene que tener un determinado valor de INR. Si el INR está muy por debajo de 2, aumenta el riesgo de trombo («sangre gorda»). Si el INR está por encima de 4-5, aumenta riesgo de sangrado («sangre fina»).
5. Si el paciente se hace un corte, taponar la herida presionando durante 20 minutos. Si sangra por la nariz, taponar y presionar sin inclinar la cabeza hacia atrás.
6. Si la hemorragia no cede o aparece intenso dolor de cabeza o dificultad para respirar, acudir inmediatamente a urgencias.
7. Si no se acuerda si tomó el Sintrom®, espere hasta la siguiente dosis siguiendo el calendario establecido.
8. Comprobar interacciones con otros medicamentos que tenga que dejar de utilizar antes del próximo control de INR.

### Tratamiento de continuación

1. Repasar si hubo sangrado, la frecuencia de éste y cómo actuó.
2. Repasar cumplimiento: qué hizo si se olvidó de tomarlo, frecuencia de los olvidos (analizar las causas), repasar horario.
3. Comprobar si hay dificultad para fraccionar el comprimido o administración.
4. Comprobar si ha habido cambios en el tratamiento habitual: inicio, fin, dosis.
5. Revisar cumplimiento de los medicamentos que utiliza y que interaccionan con Sintrom®.
6. Fecha de visita especialistas, servicios urgencias, ingreso, etc. Causa y cambios de tratamiento a que dan lugar.
7. Repasar RAM (caída de pelo, cansancio, diarrea, náuseas, coloración de dedos).
8. Comprobar que no haya dificultad para defecar (riesgo de sangrado).

Ante cambios en la dosis, comprobar que no existe dificultad de administración, valor-fecha último INR. Próximo INR. Valorar y estar alerta sobre las causas modificación de dosis.



Comprobar si se han prescrito HBPM, si existe dificultad en la administración del tratamiento concomitante y hasta cuándo debe utilizar ambos tratamientos.

## Situaciones especiales que deben tenerse en cuenta

### Uso en ancianos

- La indicación en fibrilación auricular ha provocado un aumento del uso de Sintrom®.
- Presencia de factores que aumentan riesgo hemorragia.
- Menor aclaramiento metabólico.
- Frecuentes enfermedades intercurrentes o agudizaciones de enfermedades de base.
- Polimedicación.
- Fragilidad vascular.
- Pobre estado nutricional.
- En los mayores de 70 años, el riesgo de hemorragia se incrementa 50 veces si INR >4. Mejor mantener INR entre 2 y 3,5.

### Pacientes con enfermedad tiroidea

- Los pacientes hipertiroideos son muy sensibles a los anti-coagulantes orales. Tienen aumentado el catabolismo de los factores II, VII, IX y X. Necesitan dosis menores.
- Los hipotiroideos son relativamente resistentes. Reciben medicamentos que necesitan dosis mayores.
- Los pacientes que reciben medicamentos antitiroideos que disminuyen el catabolismo necesitan más dosis. También disminuyen la absorción oral de AcO.
- Las hormonas tiroideas aumentan la afinidad de AcO por los receptores.
- Son necesarios controles de función tiroidea. Alerta a cambios de dosis o suspensión tratamiento.

### Nutrición en paciente con AcO

- Aporte vitamina K 65-80 µg/día de forma constante y sin grandes fluctuaciones.
- Bajo aporte vitamina K: ↑INR (sangrado).
- Elevado aporte vitamina K: ↓INR (trombos).

Es necesario conocer quién realiza el control INR de nuestros pacientes

- Especializada. Desplazamiento al hospital.
- Atención primaria realiza la extracción, se envían resultados a servicio de hematología y reenvían en el mismo día la nueva pauta y el próximo control.
- Atención primaria realiza todo el proceso.
- Autocontrol del propio paciente con coagulómetro. Importante labor de educación del paciente y del farmacéutico de cabecera. Control mejor que en los otros niveles, importante mejora de la calidad de vida.

- Dieta mediterránea. Sin consumos excesivos: té verde, espinacas, brócoli, cebolla, coles de bruselas, berros, endibia, lechuga, tomate verde.
- Si se inicia o finaliza una dieta, revisar e informar al servicio de hematología.
- En las vacaciones y con los cambios de estación, se produce cambio en INR ligado a los cambios de dieta.

### Dentista

Preferible INR 1,5. Realizar 1 exodoncia/mes. Suspender Sintrom la víspera.

Tras la intervención: mantener presión sobre la zona, dieta blanda y templada o fría. Comer un helado tipo polo. Compresa con hielo en la mejilla.

Hemorragia postexodoncia. Remitir al dentista para que analice la causa. Taponar con un hemostático (anchafibrin, caprofides).

### Cirugía

Se suspende AcO y se instaura HBPM.

Se restablece AcO tras cirugía con profilaxis HBPM hasta alcanzar INR estable.

