



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacin en ancianos institucionalizados

Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients

Pilar Taberner-Bonastre¹, Ana Moreno-Miralles², Isabel Quintana-Vargas², Juan Francisco Peris-Martí²¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Santa María, Lleida. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Residencia para Personas Mayores Dependientes La Cañada, Paterna, Valencia. España.

Autor para correspondencia

Ana Moreno Miralles
Servicio de Farmacia.
Residencia para Personas Mayores
Dependientes La Cañada. C/561 s/n.
La Cañada (Paterna), 46182, Valencia.
España.Correo electrónico:
moreno_ana@gva.esRecibido el 29 de junio de 2018;
aceptado el 13 de octubre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11111

Cómo citar este trabajo

Taberner-Bonastre P, Moreno-Miralles A, Quintana-Vargas I, Peris-Martí JF. Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacin en ancianos institucionalizados. Farm Hosp. 2019;43(2):53-5.

Resumen

Objetivo: Analizar la interacción levofloxacin-acenocumarol en ancianos y determinar la influencia de la hypoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

Método: Estudio observacional retrospectivo en ancianos institucionalizados que recibieron simultáneamente acenocumarol y levofloxacin. Se analizó la variación del *international normalized ratio* durante el tratamiento con levofloxacin mediante la prueba t-Student. Se estudió la relación entre la albuminemia y la variación del *international normalized ratio* mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: La media del *international normalized ratio* previa al tratamiento con levofloxacin fue de 2,5 (desviación estándar 0,6) y durante el tratamiento fue de 4,7 (desviación estándar 1,9) ($p < 0,05$). En el 54,3% de los casos el valor del *international normalized ratio* fue igual o superior a 4,5. La prueba de Pearson no mostró asociación lineal entre la albuminemia y el incremento del *international normalized ratio* ($R = -0,16$).

Conclusiones: En más de la mitad de las ocasiones, el *international normalized ratio* alcanzó valores de relevancia clínica ($\geq 4,5$). No se evidenció influencia de la hypoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

Abstract

Objective: To analyze the interaction between acenocoumarol and levofloxacin in the elderly. We also assessed how hypoalbuminemia affects international normalized ratio variation.

Method: Retrospective study carried on elderly institutionalized patients who were prescribed levofloxacin concomitantly with acenocoumarol. International normalized ratio variation during levofloxacin treatment was analyzed with the t-Student test. Correlation between albuminemia and international normalized ratio variation was calculated using Pearson's correlation coefficient.

Results: The mean international normalized ratio previous to treatment with levofloxacin was 2.5 (standard deviation: 0.6) and during treatment it was 4.7 (standard deviation: 1.9) ($p < 0.05$). In 54.3% of the cases, the international normalized ratio value was equal to or greater than 4.5. Not linear association between albuminemia and international normalized ratio increase was found using Pearson's test ($R = -0.16$).

Conclusions: In more than half of the occasions international normalized ratio raised to clinically relevant values (≥ 4.5). No influence of hypoalbuminemia in the increase in international normalized ratio was shown.

PALABRAS CLAVE

Acenocumarol; Ancianos; Interacción; Levofloxacin; Sociosanitario.

KEYWORDS

Acenocoumarol; Elderly; Interaction; Levofloxacin; Nursing home.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El acenocumarol es un anticoagulante oral que inhibe la acción de la vitamina K presente en los factores II, VII, IX y X de la coagulación¹. Este mecanismo de acción coincide con el de la warfarina. Ambos están indicados en el tratamiento y prevención de las afecciones tromboembólicas. Estos anticoagulantes presentan una elevada variabilidad intra e interindividual (edad, sexo, peso, dieta, hábitos tóxicos, polimorfismos genéticos)² y un estrecho rango terapéutico. Además, debido a las características farmacocinéticas de estos fármacos, como la unión a proteínas plasmáticas y su metabolización hepática a través de los citocromos CYP2C9, CYP2C19 o CYP1A2¹, interactúan con múltiples fármacos.

El efecto de los antagonistas de la vitamina K (AVK) se evalúa mediante la determinación del tiempo de protombina, expresado mediante el *international normalized ratio* (INR). Algunos trabajos muestran que, en pacientes tratados con AVK, la incidencia de hemorragia aumenta exponencialmente para valores de INR superiores a 4,5³.

La mayoría de los estudios de interacciones farmacológicas se han realizado con warfarina y los resultados se extrapolan para acenocumarol. Los trabajos publicados que analizan la interacción con fluorquinolonas muestran un incremento del efecto anticoagulante. Para determinadas quinolonas, algunos autores proponen el desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas como mecanismo de acción de esta interacción^{4,5}. Algunos trabajos se centran en la interacción con levofloxacino, antibiótico ampliamente prescrito. Sin embargo, estos estudios son escasos y la mayoría son series cortas de casos⁶⁻⁸.

Los pacientes ancianos con frecuencia presentan comorbilidad y polifarmacia, factores que predisponen a la aparición de interacciones farmacológicas. Además, la edad, *per se*, se considera un factor de riesgo de hemorragia durante el tratamiento con AVK⁹. Por otra parte, los niveles de albúmina generalmente son más bajos en la población anciana¹⁰. Por todo ello, resulta de interés el estudio de las interacciones con acenocumarol en esta población.

Nuestro objetivo es analizar la interacción levofloxacino-acenocumarol en pacientes mayores institucionalizados. Como objetivo secundario se planteó determinar la influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del INR.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo (octubre 2011-enero 2016) realizado en pacientes mayores institucionalizados en residencias para personas mayores dependientes incluidos en un programa de seguimiento del tratamiento anticoagulante oral coordinado desde un Servicio de Farmacia. Se estudiaron los casos en los que los pacientes recibieron simultáneamente acenocumarol y levofloxacino. Se excluyeron los casos en los que no se disponía del valor de INR durante el tratamiento con levofloxacino. De las historias clínicas se extrajeron: variables demográficas (sexo, edad), número de fármacos, patologías relevantes, indicación del tratamiento anticoagulante y valores analíticos de creatinina y albúmina sérica. Para el análisis descriptivo de estos datos se calculó la mediana y rango en el caso de variables cuantitativas continuas, y la frecuencia relativa (porcentaje) en

Tabla 1. Variables demográficas, medicación concomitante y patologías relevantes

Variable	
Sexo	58,3% varones 41,7% mujeres
Edad (años) (mediana [rango])	82 (57-92)
Número de fármacos (mediana [rango])	9 (4-17)
Insuficiencia cardiaca	63,6%
Hipertensión arterial	63,6%
Eventos trombóticos previos	40,9%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	27,3%
Cardiopatía isquémica	27,3%
Dislipemia	22,7%

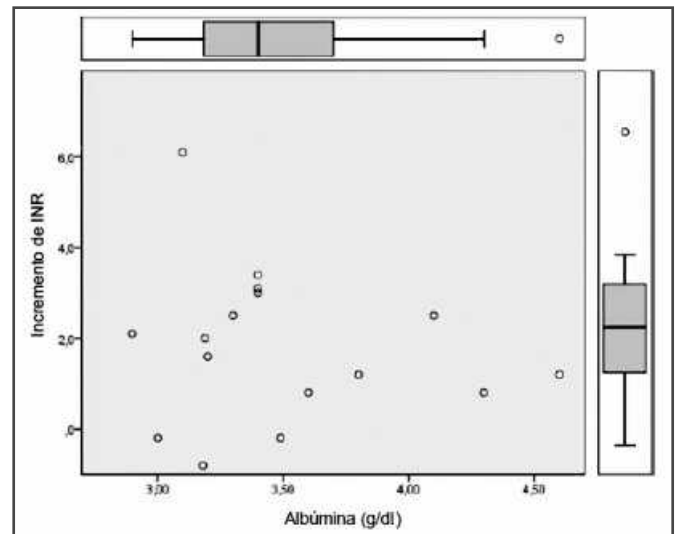


Figura 1. Gráfica de la prueba de correlación de Pearson entre los valores de albúmina y el incremento del *international normalized ratio* (INR) durante el tratamiento con levofloxacino.

el caso de las variables categóricas. Se revisaron las historias farmacoterapéuticas para identificar tratamientos que pudieran interactuar con acenocumarol.

Para cada caso de administración concomitante levofloxacino-acenocumarol se recogieron los valores de INR, previos y durante el tratamiento antibiótico. El INR previo y durante el tratamiento con levofloxacino se comparó mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas. Como criterio de relevancia clínica se consideró un valor de INR $\geq 4,5$. Se aplicó el algoritmo de causalidad *drug interaction probability scale* (DIPS)¹¹ para cada caso de interacción (puntuación: > 8 altamente probable, 5-8 probable, 2-4 posible, < 2 dudosa). Además, se registró si fue necesaria la administración de vitamina K, y se calculó la modificación realizada en la dosis semanal de acenocumarol.

Se analizó la relación entre los niveles de albúmina de los pacientes y la variación del INR mediante el coeficiente de correlación de Pearson, aplicando una prueba de significación estadística unilateral.

Los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 23.0.

Resultados

Se identificaron 48 casos de administración simultánea levofloxacino-acenocumarol en 27 pacientes. Se excluyeron 13 casos por no disponer del valor de INR durante la administración de levofloxacino. Finalmente, 24 pacientes (35 casos) fueron incluidos en el estudio.

En la tabla 1 se recoge la información sobre variables demográficas, patologías relevantes y medicación concomitante (tratamientos para patologías crónicas en el momento de la interacción). La indicación del tratamiento anticoagulante fue fibrilación auricular en el 88,9% de los pacientes y trombosis venosa profunda en el 11,1%. En relación con la función renal, el valor de la creatinina sérica estuvo disponible en 24 casos (media: 0,9 mg/dl, desviación estándar [DE]: 0,4). Solo en tres casos la creatinina fue superior a 1,2 mg/dl. Según la información contenida en las historias farmacológicas, se identificaron tres fármacos adicionales que potencialmente podían interactuar con acenocumarol (amiodarona, levotiroxina y acetato de megestrol), aunque durante el tratamiento con levofloxacino no se realizaron cambios en la posología de estos fármacos.

La media de INR previa al tratamiento con levofloxacino fue 2,5 (DE: 0,6) y durante el tratamiento fue 4,7 (DE: 1,9), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En el 54,3% de los casos el valor de INR durante el tratamiento antibiótico fue igual o superior a 4,5, en el 31,4% fue superior a 3 e inferior a 4,5 y en el 14,3% fue igual o inferior a 3. Tras aplicar la escala DIPS se obtuvo una puntuación de 5, indicando que la interacción es "probable".

En cinco casos se administró vitamina K para revertir el efecto anticoagulante, cuatro de ellos por alcanzar un INR > 8 y uno por presentar hematuria e INR = 6. Ningún paciente presentó hemorragia mayor. La dosis de acenocumarol se redujo durante el tratamiento con levofloxacino en 29 de los 30 casos en los que el INR alcanzado fue superior a 3. En los casos en que se obtuvo un valor de INR $\geq 4,5$, la mediana del porcentaje de reducción de la dosis fue de 25,5% (rango: 9,3-57,2), y del 10% (rango: 0,0-16,7) en los casos en que $3 < \text{INR} < 4,5$.

Se registró el valor de albúmina en 16 casos, con una media de 3,49 g/dl (DE: 0,48). En el grupo de 14 pacientes en los que se alcanzó INR $\geq 4,5$, se registraron siete valores de albúmina, seis de los cuales eran inferiores a 3,5 g/dl. Con los datos disponibles no se encontró correlación lineal entre la albuminemia y el incremento de INR durante el tratamiento con levofloxacino ($R = -0,16$) (Figura 1).

Discusión

En este trabajo se evidencia un incremento estadísticamente significativo del INR durante la administración de levofloxacino. Si bien no se encontraron datos en pacientes institucionalizados, nuestros resultados son acordes con lo publicado en un estudio sobre la interacción de warfarina con levofloxacino en un grupo de 30 pacientes hospitalizados en el que se encontraron diferencias significativas ($p = 0,001$) entre la mediana del INR previo (1,85; 1,01-4,08) y durante (2,64; 1,00-6,32) el tratamiento con levofloxacino¹². Nuestro estudio muestra, además, que en más de la mitad de las ocasiones en las que se administra levofloxacino junto a acenocumarol, el INR aumenta, alcanzando valores de relevancia clínica (INR $\geq 4,5$).

Mediante la revisión de los tratamientos farmacológicos, se descartó que se hubieran modificado otros tratamientos que pudieran interactuar con acenocumarol durante el tratamiento antibiótico, por lo que en los casos de nuestro estudio, levofloxacino parece tener un papel relevante en la interacción.

Este estudio está realizado en pacientes institucionalizados, en los que determinados factores que pueden afectar a la coagulación, como los hábitos tóxicos, se encuentran controlados, y los cambios en la dieta no son significativos. No se disponía de suficientes datos para valorar la influencia de la insuficiencia renal sobre los cambios en la coagulación.

Si bien algunos estudios realizados en pacientes anticoagulados con warfarina muestran que la probabilidad de tener un INR por encima del objetivo terapéutico es mayor en pacientes con hipoalbuminemia^{13,14}, nuestros

datos no evidenciaron influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del INR. Sin embargo, nuestra información es limitada y serían necesarios nuevos estudios que permitan valorar la influencia de la hipoalbuminemia en esta interacción.

Dado que levofloxacino es un antibiótico ampliamente utilizado en nuestro ámbito, la administración concomitante con acenocumarol es bastante frecuente. Respecto al manejo de la interacción, no se considera necesario evitar el uso concomitante de quinolonas y anticoagulantes AVK⁴, pero es aconsejable monitorizar el efecto anticoagulante con mayor frecuencia. Además, los pacientes ancianos son más sensibles a la terapia anticoagulante, por lo que son necesarios estudios de este tipo que permitan establecer recomendaciones para el abordaje de esta interacción que incluyan pautas de monitorización de la coagulación, así como propuestas de reducción del anticoagulante previa a la administración del antibiótico en los casos de mayor riesgo.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los ancianos son muy sensibles a la terapia anticoagulante, por lo que resulta de interés el estudio de la interacción de levofloxacino con acenocumarol en esta población. Este trabajo aporta nuevos datos sobre las características de esta interacción en la población anciana y sobre la influencia de la hipoalbuminemia en dicha interacción.

Nuestros resultados muestran que en una elevada proporción de casos la interacción alcanza valores de *international normalized ratio* de relevancia clínica. Por ello, en los pacientes ancianos tratados con acenocumarol es necesario establecer recomendaciones para el abordaje de esta interacción. Sería necesario ampliar el estudio para determinar si la hipoalbuminemia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de efectos adversos del anticoagulante cuando se administran ambos fármacos.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Sintrom® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [actualizado enero 2017; consultado 4/5/2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html#1-nombre-del-medicamento
2. Gschwind L, Rollason V, Lovis C, Boehlen F, Bonnabry P, Dayer P, et al. Identification and weighting of the most critical "real-life" drug-drug interactions with acenocumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):617-27.
3. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996;348(9025):423-8.
4. Stockley IH. Anticoagulant drug interactions. En: *Stockley's drug interactions*. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2002; p. 288-9.
5. Rehulková O. Interactions of warfarin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001;145(2):27-38.
6. Jones CD, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1554-7.
7. Ravnan S, Locke C. Levofloxacin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy*. 2001;21(7):884-5.
8. Palacios-Zabalza I, Bustos-Martínez M, Peral-Aguirregoitia J, Martínez-Bengochea MJ, Aguirre Gómez C. Probable interaction between acenocumarol and levofloxacin: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):693-5.
9. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
10. Grandinson MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(3):271-90.
11. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
12. Mercadal Orfila G, Gracia García B, Leiva Badosa E, Perayre Badía M, Reynaldo Martínez C, Jodar Masanés R. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin. *Pharm World Sci*. 2009;31(2):224-9.
13. Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation. *Am J Med*. 2002;112(3):247-8.
14. Mesa Urdinola A. Hipoalbuminemia como factor asociado con sobreanticoagulación por warfarina durante los primeros 4 días de tratamiento en pacientes mayores de 60 años. [Tesis de maestría]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2013.