



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA**

**EFFECTO DE LA AMOXICILINA SOBRE LA ACCIÓN
ANTICOAGULANTE DE LA WARFARINA EN RATAS
BIOU: SPRAGUE DAWLEY**

**Autores: Andrea Morales
Jesús Villanueva
Tutor: Belkis Quiñonez
Cotutor: Katuska Villasana**

Mérida – Venezuela, julio de 2019



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA**

**EFFECTO DE LA AMOXICILINA SOBRE LA ACCIÓN
ANTICOAGULANTE DE LA WARFARINA EN RATAS
BIOU: SPRAGUE DAWLEY**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

**Autores: Andrea Morales
Jesús Villanueva
Tutor: Belkis Quiñonez
Cotutor: Katuska Villasana**

Mérida – Venezuela, julio de 2019

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Definición y contextualización del problema	3
1.2 Objetivos de la investigación	5
1.2.1 Objetivo General.....	5
1.2.2 Objetivos Específicos	5
1.3 Justificación.....	5
CAPÍTULO II	7
MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases conceptuales.....	33
2.2.1 Interacciones farmacológicas.....	33
2.2.2 Hemostasia.....	40
2.2.3 Anticoagulantes orales	49
2.2.4 Antibióticos.....	54
CAPÍTULO III.....	64
MARCO METODOLÓGICO.....	64
3.1 Enfoque, alcance y diseño de investigación.....	64
3.2 Sistema de variables	65
3.2.1 Variable independiente	65
3.2.2 Variable dependiente	65
3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	66

3.4	Materiales y procedimientos	66
3.4.1	Ejemplares biológicos.....	66
3.4.2	Fármacos y reactivos	67
3.4.3	Conformación de los grupos de estudio.....	68
3.4.4	Administración de los tratamientos	69
3.4.5	Pruebas de laboratorio	69
3.4.6	Prueba piloto	70
3.5	Aspectos bioéticos	75
3.6	Plan de análisis de resultados.....	76
CAPÍTULO IV.....		77
RESULTADOS.....		77
4.1	Efecto de la administración de la warfarina sobre la hemostasia	78
4.2	Efecto de la administración de la amoxicilina sobre la hemostasia.....	80
4.3	Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre la hemostasia	82
4.4	Comparación del TP e INR de los grupos controles	85
4.5	Comparación del TP e INR de los grupos experimentales	87
CAPÍTULO V		89
DISCUSIÓN		89
CAPÍTULO VI.....		97
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		97
6.1	Conclusiones y recomendaciones	97
REFERENCIAS.....		99
ANEXOS		107
Anexo A.....		107
Anexo B.....		108
Anexo C.....		109
Anexo D.....		110
Anexo E.....		111

Anexo F.....	114
Anexo G.....	115
Anexo H.....	116
Anexo I.....	117

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de los antibióticos según el espectro de acción.	55
Tabla 2.	Valores de TP e INR (10 días de tratamiento de warfarina vía IG).	71
Tabla 3.	Valores de TP e INR (3 días de tratamiento de warfarina vía IG)	71
Tabla 4.	Valores de TP e INR (7 días de tratamiento de amoxicilina vía IG).....	72
Tabla 5.	Valores de TP e INR (4 días de tratamiento combinado vía IG).....	72
Tabla 6.	Valores de TP e INR en animales bajo tratamiento combinado de warfarina vía IG y amoxicilina vía IP.	74
Tabla 7.	Valores de TP e INR (4 días de tratamiento de amoxicilina vía IP).	75
Tabla 8.	Peso de las ratas en estudio (n=48)	77
Tabla 9.	Comparación de la warfarina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.	79
Tabla 10.	Comparación de la amoxicilina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.....	81
Tabla 11.	Comparación de la combinación warfarina + amoxicilina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.....	83
Tabla 12.	Prueba ANOVA unifactorial de los grupos controles	85
Tabla 13.	Prueba ANOVA unifactorial de los grupos experimentales.....	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1A.	Fotografía de los órganos de un animal que recibió combinación de tratamientos.....	67
Figura 1B.	Fotografía de los órganos de un animal que recibió solo amoxicilina.....	67
Figura 2A.	Fotografía de animales que recibieron combinación de tratamientos.....	68
Figura 2B.	Fotografía de animales que recibieron solo amoxicilina.....	68
Figura 3.	Efecto de la warfarina sobre el TP.....	78
Figura 4.	Efecto de la warfarina sobre el INR.....	79
Figura 5.	Efecto de la amoxicilina sobre el TP.....	80
Figura 6.	Efecto de la amoxicilina sobre el INR.....	81
Figura 7.	Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el TP.....	83
Figura 8.	Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el INR....	83
Figura 9.	TP de los grupos controles.....	85
Figura 10.	INR de los grupos controles.....	85
Figura 11.	TP de los grupos experimentales.....	87
Figura 12.	INR de los grupos experimentales.....	87

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA**

**EFEECTO DE LA AMOXICILINA SOBRE LA ACCIÓN ANTICOAGULANTE
DE LA WARFARINA EN RATAS BIOU: SPRAGUE DAWLEY**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores:

Andrea Morales

Jesús Villanueva

Tutor: Belkis Quiñónez.

Asesora: Katuska Villasana.

RESUMEN

La warfarina es un anticoagulante ampliamente utilizado; no obstante, posee la desventaja de interactuar con otros medicamentos, como los antibióticos. Reportes de casos clínicos sugieren que la administración de amoxicilina en pacientes que reciben warfarina puede originar una interacción farmacológica, con aumento del efecto anticoagulante de esta última. Sin embargo, no se han publicado estudios en animales que corroboren esta interacción. **OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en ratas BIOU:Sprague Dawley. **METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio de diseño experimental, en 68 ratas adultas machos de la línea BIOU:Sprague Dawley, distribuidas en 3 grupos experimentales y sus correspondientes grupos controles, tratados una vez al día con warfarina (0,2 mg/kg), amoxicilina (50 mg/kg), la combinación warfarina+amoxicilina, agua destilada, solución salina y agua destilada+solución salina. La warfarina y agua destilada fueron administradas vía intragástrica durante 5 días, la amoxicilina y solución salina vía intraperitoneal, por 2 días. Finalizados los tratamientos se determinó el Tiempo de Protrombina (TP) y el Índice Normalizado Internacional (INR). **RESULTADOS:** La warfarina y la combinación warfarina+amoxicilina aumentaron el TP e INR en comparación con sus controles (t de Student, $p=0,000$), no hubo diferencia significativa entre los grupos amoxicilina y control (t de Student, $p=0,07$). Se registró mayor valor del TP e INR en el grupo que recibió la combinación warfarina+amoxicilina, con diferencia significativa con respecto a los grupos warfarina y amoxicilina (ANOVA, $p=0,000$). **CONCLUSIÓN:** Los resultados indican que la amoxicilina potencia el efecto anticoagulante de la warfarina en ratas BIOU:Sprague Dawley.

Palabras clave: Amoxicilina, warfarina, interacciones farmacológicas, tiempo de protrombina, INR.

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral es actualmente un tratamiento extendido en la población, uno de los métodos de anticoagulación comúnmente utilizado corresponde a la administración oral de agentes cumarínicos como la warfarina. Estos fármacos se caracterizan por un manejo farmacológico difícil y la necesidad de vigilancia continua, ya que poseen múltiples interacciones con otros fármacos, fitofármacos y alimentos, lo que se ha correlacionado con la modificación de su acción farmacológica, dificultando la obtención de valores terapéuticos, y conllevando a su principal efecto adverso, el riesgo a hemorragia.

Debido a que es frecuente realizar tratamientos odontológicos en pacientes que están bajo terapia anticoagulante, es fundamental conocer las interacciones entre los fármacos que suelen prescribirse en la consulta odontológica y los anticoagulantes. En este sentido, uno de los fármacos prescritos por el odontólogo con mayor frecuencia por su amplio espectro de acción antibacteriana es la amoxicilina, en forma aislada, o en combinación con ácido clavulánico. Con base en reportes de casos clínicos, se ha planteado que la administración de estos antibióticos en pacientes que reciben warfarina puede conllevar a la aparición de una interacción farmacológica que se traduce en un aumento del efecto anticoagulante de esta última.

Sin embargo, no se han encontrado estudios realizados en animales de experimentación que corroboren esta interacción. Por lo que se planteó evaluar el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en un modelo animal, en el que se pudo controlar variables como la homogeneidad de la muestra, presencia de patologías y el consumo de otros medicamentos o alimentos que pudiesen interferir en los resultados.

Para ello, se realizó una investigación correlacional de diseño experimental en la que se incluyó una muestra homogénea constituida por 68 ratas adultas macho de ocho semanas de edad de la línea BIOU: Sprague Dawley, a las cuales se les administró warfarina, amoxicilina y su combinación, para posteriormente determinar el tiempo de protrombina (TP) y el índice normalizado internacional (INR) en cada

uno de los grupos de estudio. Una vez recolectada la información, se empleó el paquete estadístico SPSS versión 25 para analizarla mediante estadística descriptiva e inferencial.

El presente estudio constituye el Trabajo Especial de Grado para optar por el título de Odontólogo. Su contenido está estructurado en seis capítulos, divididos de la siguiente manera:

Capítulo I (Planteamiento del problema); se plantea el problema, los objetivos, la hipótesis y la justificación.

Capítulo II (Marco Teórico); formado por los antecedentes, los cuales hacen referencia al objeto de estudio con previos análisis realizados por otros autores, así como también, las bases teóricas que sustentan y contribuyen a la comprensión de la investigación.

Capítulo III (Marco metodológico); engloba la metodología del trabajo marcando las pautas que comprenden la naturaleza del estudio, definiendo la muestra, instrumentos de recolección de datos, materiales, métodos y formas de análisis de los resultados que se pretenden lograr con la investigación propuesta.

Capítulo IV (Resultados); se describen los resultados obtenidos tras la ejecución de estudio.

Capítulo V (Discusión); se presenta la interpretación y alcance de los resultados así como la confrontación de éstos con la literatura.

Capítulo VI (Conclusiones y recomendaciones); se plantea las conclusiones del estudio realizado y recomendaciones.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este capítulo se plantea el problema ubicándolo en el contexto en el cual se inscribe, mediante varias secciones, divididas de la siguiente manera: definición y contextualización del problema, objetivos de la investigación y justificación.

1.1 Definición y contextualización del problema

Las interacciones farmacológicas (IF) surgen cuando la administración simultánea de un fármaco con otro, con plantas medicinales, alimentos o agentes ambientales produce un efecto farmacológico de intensidad mayor o menor de lo previsto^{1,2}. Si bien pueden clasificarse según las consecuencias y el sitio de la interacción, la clasificación más utilizada se basa en el mecanismo por el cual se producen las mismas, descritas como interacciones farmacocinéticas cuando surgen por una alteración en la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción; o farmacodinámicas, cuando existe un sinergismo (el efecto aumenta) o un antagonismo (el efecto disminuye o es anulado)^{3,4}.

La aparición de una IF es el resultado de la compleja relación entre los medicamentos, el paciente y la enfermedad, por lo que es importante identificar los factores que pueden facilitar su aparición, los cuales pueden depender del paciente o estar asociados a las características de los propios medicamentos. Por otra parte, de acuerdo con la relación entre las propiedades de los fármacos y la predisposición para desarrollar IF, los medicamentos se ubican en dos categorías: los que tienen potencial para desencadenar IF y los que pueden ser objeto de éstas⁵.

La capacidad de interactuar con otros medicamentos constituye una de las principales desventajas de la warfarina, un fármaco anticoagulante que actúa antagonizando en forma competitiva la vitamina K e inhibiendo la síntesis de la

enzima epóxido reductasa y los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (entre estos los factores II, VII, IX y X y las proteínas C y S)⁶⁻⁸.

La warfarina se caracteriza por un manejo difícil debido a que es un fármaco objeto de interacciones con otros fármacos⁹⁻²² e incluso con fitofármacos^{23,24} y alimentos^{25,26}, lo cual se ha correlacionado con la prolongación del TP y la dificultad para obtener valores terapéuticos, lo que conlleva a su principal efecto adverso, el riesgo a hemorragia. Las interacciones de este fármaco han sido asociadas a mecanismos tales como: disfunción plaquetaria, irritación gástrica directa, interferencia en el metabolismo y disminución de la síntesis de vitamina k, y han sido descritas con fármacos como los Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) y antibióticos de amplio espectro⁷, grupos de medicamentos prescritos con frecuencia por los odontólogos²⁷⁻³¹.

Estos últimos, no solo son utilizados para tratar infecciones bucodentales, sino además son indicados en tratamientos periodontales y en profilaxis^{32,33}. Los antibióticos de primera elección para el tratamiento de infecciones odontogénicas corresponden a las penicilinas, dentro de las cuales la más indicada es la amoxicilina y su combinación con ácido clavulánico³⁴, cuya administración ha sido asociada a IF de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas al combinarse con anticoagulantes³⁵⁻³⁸ y otros medicamentos³⁹.

Con base en reportes de casos clínicos, se ha planteado que la administración de amoxicilina⁴⁰ o de la combinación amoxicilina/ácido clavulánico^{7,41-44} en pacientes que reciben warfarina, puede conllevar a la aparición de una interacción farmacológica de tipo sinérgico, lo que se traduce en un aumento del efecto anticoagulante de esta última. Sin embargo, no se han encontrado estudios en animales de experimentación, ni estudios de diseño experimental en humanos que corroboren esta teoría, por lo que se pretende evaluar los efectos de esta IF en un modelo animal, en el que se puedan controlar variables como la homogeneidad de la muestra, presencia de patologías y el consumo de otros medicamentos o alimentos que pudiesen interferir en los resultados.

1.2 Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en ratas BIOU: Sprague Dawley.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Determinar el efecto de la administración de warfarina sobre la hemostasia.
- Determinar el efecto de la administración de amoxicilina sobre la hemostasia.
- Describir el efecto de la administración combinada de warfarina y amoxicilina sobre la hemostasia.
- Comparar los efectos producidos por los tratamientos administrados.

Hipótesis

“La administración simultánea de amoxicilina y warfarina resulta en una potenciación del efecto anticoagulante de este último fármaco”.

1.3 Justificación

Cada vez es más frecuente realizar tratamientos odontológicos en pacientes que están bajo terapia anticoagulante; adicionalmente, un proceso hemostático eficaz es necesario para evitar complicaciones hemorrágicas tras procedimientos quirúrgicos. Describir si la administración de amoxicilina puede o no afectar el efecto anticoagulante de la warfarina, permitirá tomar decisiones clínicas, de manera tal que los procedimientos sean realizados de forma segura en los pacientes que consumen estos fármacos simultáneamente.

Por otra parte, los estudios con animales de experimentación constituyen un medio confiable, debido a su control y la escasa influencia de variables externas. Asimismo, permiten detectar las propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas y predecir el comportamiento de los fármacos en el humano. Sin

embargo, no se han encontrado estudios de este tipo que evalúen el efecto de la administración combinada de amoxicilina y warfarina, por lo tanto, la metodología aplicada servirá de guía metodológica para la realización de estudios similares.

Finalmente, los datos obtenidos serán útiles para la realización de futuras investigaciones que complementen la información obtenida o aclarar interrogantes que puedan derivarse de este estudio.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

En el siguiente capítulo se desarrollarán los estudios previos, así como los conceptos y clasificaciones farmacológicas relacionadas con la investigación, mediante las secciones de antecedentes y bases conceptuales.

2.1 Antecedentes

A lo largo del tiempo se han reportado diversas investigaciones vinculadas con la warfarina y su capacidad de interactuar con otros fármacos, fitofármacos y alimentos. Los efectos producidos en la coagulación, específicamente por la interacción amoxicilina-warfarina, son controversiales en la literatura. A continuación, se presentan en orden cronológico algunos estudios que han tratado esta temática. En primer lugar, se describen aquellos relacionados con el efecto que presenta la amoxicilina y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico sobre la acción anticoagulante de la warfarina. Seguidamente, se presentan estudios de IF entre amoxicilina y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico con otros anticoagulantes; posteriormente, los estudios de IF entre warfarina y alimentos, fitofármacos y fármacos en general. Finalmente, se presentarán estudios sobre IF entre amoxicilina y otros fármacos.

Efectos de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina

Con respecto a las interacciones entre warfarina y amoxicilina, en el año 2005, Johnson et al.⁹ realizaron un estudio con el cual pretendían indagar sobre la interacción de los antibióticos que alteran la anticoagulación en pacientes de cardiología pediátrica bajo tratamiento con warfarina. Por medio de una revisión retrospectiva de los datos de pacientes menores de 21 años bajo terapia con warfarina

(mínimo de 3 meses) que acudieron a la unidad de cardiología pediátrica en la Universidad de Washington de 1997 a 2003. Los datos se recogieron si un INR obtenido antes y después del tratamiento con antibióticos estaba disponible. El análisis estadístico se realizó con StatView, se utilizó una prueba t pareada para evaluar el cambio en INR, una regresión lineal simple para probar asociaciones de variables continuas, y se usó chi cuadrado para evaluar las frecuencias de grupo. Se revisaron gráficos de 38 pacientes en tratamiento crónico con warfarina, fueron incluidos 23 pacientes. No hubo diferencias significativas entre los dos valores medios de INR antes de iniciar los antibióticos ($2,7 \pm 0,8$ vs $2,7 \pm 0,6$; $p = 0,97$). El INR promedio aumentó de $2,7 \pm 0,6$ a $3,6 \pm 1,4$ tras el inicio de la terapia con antibióticos ($p < 0,0001$). Se observaron cambios máximos a los 3-7 días después del inicio. El INR postantibiótico fue $> 4,0$ en 28 pacientes después del inicio de los antibióticos, con una edad media de 7 años. La edad del paciente se correlacionó inversamente con el cambio en INR bajo terapia antibiótica ($r = 0,26$), $p = 0,02$, así como con la dosis de warfarina en mg / kg ($r = 0,54$), $p < 0,0001$. Los incrementos medios de INR por categoría de antibióticos fueron 1,2 (cefalosporinas, $n = 12$), 0,9 (macrólidos, $n = 18$), 0,8 (amoxicilina, $n = 20$), 0,8 (amoxicilina / clavulanato, $n = 25$) 0,2 (penicilina, $N = 3$), 2,0 (clindamicina, $n = 3$), 0,7 (minociclina, $n = 3$), 1,3 (TMP / SMX, $n = 1$), 0,3 (carbacefem, $n = 1$). El número de casos en los grupos de antibióticos era demasiado pequeño para una comparación estadística significativa. Los autores concluyeron que el INR debe ser monitoreado con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, la edad y la dieta pueden ser factores de riesgo agregados para un INR elevado, adicionalmente una monitorización más intensiva del INR después de iniciar los antibióticos puede ayudar a mitigar la anticoagulación excesiva en los pacientes que reciben warfarina.

De la misma manera, en el año 2012, Ghaswalla et al.¹³ realizaron un estudio cuyo objetivo principal fue determinar el efecto de los antibióticos sobre los valores del INR en pacientes bajo tratamiento con warfarina. Para ello realizaron una revisión retrospectiva de un centro de registros médicos y de farmacia de pacientes que

recibieron una prescripción de warfarina y amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina, concomitantemente desde el 1 de enero de 2003 hasta el 1 de marzo de 2011. Los pacientes que se incluyeron eran ≥ 65 años de edad, en tratamiento estable con warfarina y debían tener al menos una receta de antibióticos durante 3 o más días. Los pacientes fueron excluidos si hubo un cambio en su dosis de warfarina desde la fecha de registro del INR preantibiótico hasta la fecha de inicio de la prescripción de antibióticos, o si hubo un cambio en la dosis de warfarina después de la fecha de inicio del antibiótico y antes del INR postantibiótico. Un total de 205 pacientes fueron incluidos, como resultados obtuvieron un aumento significativo en el INR de los pacientes que consumieron amoxicilina ($p < 0,0019$), azitromicina ($p < 0,0001$), ciprofloxacino ($p < 0,002$), levofloxacino ($p < 0,0001$) y moxifloxacino ($P 0,0001$). Además, hallaron una asociación significativa entre el tipo de antibiótico y los resultados secundarios de la terapia antibiótica sobre la anticoagulación. Por lo tanto, concluyeron que en los pacientes de edad avanzada con tratamiento estable con warfarina, los antibióticos pueden conducir a un aumento del INR. Sin embargo, esto puede no dar lugar a resultados clínicamente significativos de sangrado u hospitalización, lo que sugiere que los antibióticos se pueden recetar a los adultos mayores que toman warfarina siempre y cuando su INR sea controlado rutinariamente.

Por otra parte, en el año 2013, Goodchild et al.⁴⁰ presentaron el caso de un paciente de 66 años de edad, el cual acudió a la consulta para la extracción de dientes maxilares y la colocación inmediata de una prótesis total superior. Su historia clínica incluía medicación de varios fármacos dentro de los cuales se encontraba la warfarina. Sus valores de laboratorio estaban dentro de los límites normales, la dosis de warfarina era de 7,5 mg por día, su INR un día antes de procedimiento fue de 2,8. El paciente toleró el procedimiento sin incidentes; sin embargo, al día siguiente el examen clínico reveló exudación de leve a moderada en algunos sitios de extracción. Al paciente se le indicó abstenerse de usar la prótesis hasta que la cicatrización fuera reevaluada y se le prescribió amoxicilina 500 mg tres veces al día por 7 días. En la

visita postoperatoria de 1 semana existía evidencia de hemorragia reciente y formación de coágulos, fue visto 3 semanas después sin experimentar sangrado. Su INR 6 días después de la cirugía (5 días de tratamiento con amoxicilina) fue de 5,8 y 20 días después de la cirugía (12 días después de suspender la amoxicilina) fue de 2,0. Los autores indicaron que dada la popularidad de estos medicamentos el conocimiento de las potenciales interacciones de warfarina con diversos agentes antibacterianos que conllevan al aumento de INR es esencial para los odontólogos y que adicionalmente se requiere un monitoreo apropiado para evaluar los niveles de INR y prevenir complicaciones hemorrágicas postoperatorias.

Asimismo en el año 2014, Clark et al.²¹ realizaron un estudio retrospectivo de cohorte longitudinal en Kaiser Permanente Colorado, cuyo objetivo fue comparar el riesgo de anticoagulación excesiva entre los pacientes con tratamiento estable con warfarina que compran un antibiótico (grupo de antibióticos), con el riesgo en pacientes que compran una recarga de warfarina (controles estables) y pacientes con infección de las vías respiratorias superiores que no reciben antibióticos. Para ello, utilizando registros médicos electrónicos, incluyeron pacientes mayores de 18 años que recibieron tratamiento crónico de warfarina entre el 1 de enero del 2005 y 31 de marzo de 2011. Los pacientes se categorizaron en 3 grupos, un grupo que recibió antibióticos, uno con patología del tracto respiratorio superior y otro estable. Se requirieron al menos 2 mediciones previas de INR, siendo los 2 valores más proximales entre 2,0 y 3,5; adicionalmente los grupos debían tener disponibles INR posteriores 3 a 15 días de la compra de antibióticos orales, 15 días a la compra de guaifenesinas con codeína o a la infección del tracto respiratorio superior o 3 a 30 días luego de la compra de warfarina (según el grupo al cual pertenecían). Los antibióticos fueron categorizados según tres mecanismos de interacción: 1) Disrupción de la síntesis de vitamina K, 2) Inhibición del citocromo P450, 3) Sin reportes de interacción. Los datos continuos se expresaron como media o mediana (rango intercuartílico) en porcentajes y se compararon mediante la prueba de asociación χ^2 o la prueba exacta de Fisher. De tal forma, un total de 12.006 pacientes

cumplieron los criterios de inclusión, de estos, 5.857 (48,8%), 5.579 (46,5%) y 570 (4,7%) fueron incluidos en los grupos control antibiótico, control estable y enfermo, respectivamente. La edad media de la cohorte fue de 68,3 años y el 49,9% de los participantes eran varones. Los pacientes tenían un rango de INR inicial objetivo de 2,0 a 3,0. El antibiótico más frecuentemente prescrito fue la amoxicilina (8,6%) seguido del ciprofloxacino (8,2%). Los porcentajes de pacientes que experimentaron un INR de seguimiento mayor a 3,5 y a 5,0 fueron superiores en los grupos de control antibiótico (13,5 y 3,2%) y control enfermo (15,1 y 2,6%). El cambio de INR promedio para estos grupos no fue clínicamente significativo. El diagnóstico de cáncer, la elevación del INR basal y el sexo femenino influyeron en el INR de seguimiento mayor a 5,0. Entre los antibióticos, aquellos que interfieren con el metabolismo de la warfarina (metronidazol, trimetoprim y sulfametoxazol) plantearon el mayor riesgo. En este sentido, los autores concluyeron que los pacientes que reciben warfarina y desarrollan una infección aguda del tracto respiratorio superior tienen un riesgo superior de anticoagulación excesiva con o sin exposición a antibióticos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con terapia de warfarina previamente estable no experimentarán incrementos clínicamente relevantes en el INR después de la exposición a antibióticos o infección aguda de las vías respiratorias superiores.

Efectos de la amoxicilina/ácido clavulánico sobre la acción anticoagulante de la warfarina

En cuanto a las interacciones entre warfarina y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico, en el año 2003, Davydov et al.⁴¹ presentaron el caso de una paciente de 58 años de edad que fue admitida en el servicio de urgencias presentando un INR elevado de 6,2. La paciente estaba bajo tratamiento con warfarina (7,5 mg/d) como profilaxis de accidente cerebrovascular debido a su historia clínica. Los registros indicaron que el INR había estado en el rango terapéutico de 2-3 desde el inicio del tratamiento. Un mes antes del aumento del INR se le prescribió amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg 3 veces al día durante 7 días para tratar infección de oído,

aproximadamente dos semanas y media luego que el tratamiento fue completado los resultados de laboratorio indicaron un INR de 6,2. La paciente fue tratada en el servicio de urgencias, se le suspendió la medicación con warfarina y fue dada de alta. Se le realizó un INR 2 días después el cual fue de 1,9 y se reinició la terapia con warfarina. Los autores concluyeron que los clínicos deben ser conscientes del potencial de interacción de la warfarina, del consiguiente aumento de INR y del desarrollo de complicaciones hemorrágicas, durante la administración de la terapia de amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes bajo tratamiento con warfarina, sugirieron revisar el INR al tercer día del inicio del antibiótico y cada 3 a 7 días.

Por otra parte, en el año 2005 Kelly et al.⁴² reportaron el caso de un paciente de 75 años de edad que bajo tratamiento con warfarina desarrolló una infección del tracto respiratorio inferior con tos paroxística y fue tratado con amoxicilina/clavulanato de potasio 250/125 mg durante 7 días. Tres días después de completar el tratamiento con antibióticos desarrolló dolor abdominal inferior, cada vez más severo y fue diagnosticado clínicamente con hematoma de la vaina del recto abdominal. El paciente fue ingresado en el hospital local para confirmar su diagnóstico y proporcionarle el manejo adecuado. Antes de este episodio su INR estaba dentro del rango terapéutico (2-3); en la admisión había subido a 5,7. Su condición fue manejada en forma conservadora, y fue dado de alta 6 días después de la admisión. Los autores describieron que este caso destaca la posible interacción entre la warfarina y la amoxicilina/clavulanato de potasio y que el potencial mecanismo de esta interacción puede ser farmacocinético o farmacodinámico. Finalmente, los autores concluyeron que el desarrollo de hematoma de la vaina del recto abdominal en este paciente estuvo probablemente asociado con el uso de amoxicilina/ clavulanato de potasio.

De la misma manera, en el año 2014 Larsen et al.⁷ reportaron el caso de un paciente masculino de 53 años de edad con antecedentes de deficiencia de proteína C, trombosis venosa profunda recurrente y embolia pulmonar quien desarrolló un

absceso dental; se remitió al odontólogo y se le prescribió amoxicilina/clavulanato 500/125 mg dos veces al día. Se sometió a una extracción dental sin complicaciones después de cinco días de tratamiento con antibióticos. Al segundo día del procedimiento, notó sangrado en el sitio de extracción. Al tercer día, el sangrado empeoró. Fue visto urgentemente y la exploración demostró sangrado sin formación de hematoma. Se colocaron varias suturas adicionales, se empaquetó el sitio con gasa y se le indicó que mantuviera presión si se desarrollaba más sangrado. Al quinto día, presentó sangrado abundante y adicionalmente notó hematuria, y hematomas extensos en su antebrazo derecho. Su tiempo de protrombina fue de 145 segundos y su INR de 20,4, por lo cual fue remitido a la sala de emergencias. Había estado tomando warfarina durante los últimos 20 años como tratamiento anticoagulante. Su INR previo al procedimiento fue de 2,3 (en el rango). En la sala de urgencias, sus signos vitales eran estables, el examen reveló sangrado del sitio de extracción y hematomas en los antebrazos bilateralmente. La repetición de INR fue de 15,3, el análisis de orina demostró hematuria microscópica. Recibió 4 unidades de plasma fresco congelado y 10 mg de vitamina K IV. Se retuvo la terapia con warfarina. Se resolvió el sangrado del sitio de extracción y su INR al día siguiente fue de 1,3. Se reinició la terapia con warfarina y se le dio de alta con enoxaparina 100 mg por vía subcutánea, diariamente durante 5 días y warfarina oral en su dosis anterior. Su INR una semana después del alta fue de 2,3. Los autores concluyeron que, aunque es raro, el tiempo de protrombina prolongado clínicamente significativo y el sangrado potencialmente mortal pueden ocurrir cuando amoxicilina/clavulanato se administra concomitantemente con warfarina, adicionalmente el reconocimiento y la intervención inmediatos son necesarios para evitar las complicaciones que amenazan la vida a causa de esta interacción.

En el año 2015 Watanabe et al.⁴³ reportaron el caso de un paciente de 64 años que se presentó por inflamación dolorosa en el tobillo derecho y se le prescribió amoxicilina/clavulanato por sospecha de celulitis. Dos días después, aunque mejoró la inflamación, el paciente desarrolló un dolor de garganta, esputo y cambio de voz, y

un diagnóstico de faringitis fue realizado por un segundo médico. Sin embargo, volvió a visitar el hospital al día siguiente. Sus medicamentos regulares eran warfarina y aspirina para la fibrilación auricular. En el examen, la púrpura se identificó en el dorso del pie derecho. En los datos de laboratorio, la hemoglobina fue de 6,2 g/L y el INR de 19,95. El paciente a la laringoscopia mostró hematoma submucoso de la pared posterior de la faringe, recibió transfusión de glóbulos rojos y vitamina K, sin ninguna intervención. Al día siguiente El INR se redujo a 1,8. Una segunda laringoscopia en el séptimo día mostró que el hematoma se había reducido significativamente al día 12, el paciente fue dado de alta sin una secuela. Los autores concluyeron que la interacción fármaco-fármaco es una de las causas más comunes de aumento de los efectos de la anticoagulación de la warfarina; fármacos como AINEs, ciertos antibióticos y agentes antiplaquetarios deben ser evitados como tratamiento concomitante en pacientes bajo terapia con warfarina. Adicionalmente se debe considerar que la sobre-anticoagulación podría ocurrir también en pacientes con una infección bacteriana que toman warfarina. Por lo tanto, se recomienda monitorear la coagulación en esos pacientes con mayor frecuencia.

Asimismo, en el año 2016, Abdel-Aziz et al.¹⁴ realizaron un estudio cuyo objetivo fue destacar el efecto de la polifarmacia en la administración simultánea con warfarina, además, investigar el riesgo de interacción de altas dosis de amoxicilina/clavulanato cuando se administra simultáneamente con warfarina. Para ello, realizaron un estudio observacional prospectivo transversal a 120 pacientes entre julio de 2013 y enero de 2014. Los fármacos potencialmente interactivos se clasificaron de acuerdo con su tendencia a aumentar el INR o el riesgo de sangrado. Como resultados obtuvieron que el 87,5% de los pacientes prescritos con dosis altas de amoxicilina/clavulanato (10-12 g al día) en comparación con el 28,9% de los pacientes que recibieron una dosis normal (hasta 3,6 g al día) tenían valores de INR mayores a 4 durante la estancia hospitalaria. En este mismo sentido, las altas dosis de amoxicilina/clavulanato se asociaron con un mayor riesgo de sobre-anticoagulación cuando se combinaron con warfarina con respecto a las dosis normales. Determinaron

que existe mayor riesgo de tener INR por encima de rangos terapéuticos y eventos hemorrágicos al prescribir fármacos potencialmente interactivos en conjunto con la warfarina, lo que indica que la polifarmacia es un problema preocupante y, por lo tanto, resulta necesario monitorear frecuentemente el tratamiento con warfarina junto con los medicamentos de los pacientes para evitar complicaciones.

En ese mismo año, Munasinghe et al.⁴⁴ reportaron dos casos clínicos de pacientes que presentaron hematoma intraabdominal y de la pared abdominal, quienes recibieron simultáneamente amoxicilina/ácido clavulánico y warfarina. El primer caso fue una mujer de 57 años de edad, en tratamiento con warfarina tras el reemplazo de la válvula mitral, quien presentó dolor abdominal continuo leve a moderado, difuso, durante 3-4 días. En el cuarto día de inicio de los síntomas, notó una pigmentación oscura sobre la pared abdominal anterior. La paciente había sido capaz de mantener el INR en el rango terapéutico la mayor parte del tiempo durante los últimos 7 años. Se le prescribieron 625 mg de amoxicilina/ácido clavulánico tres veces al día, prednisolona 10 mg tres veces al día y vitamina C una tableta tres veces al día, para una infección del tracto respiratorio cuatro días antes de la aparición de los síntomas. Dentro de los hallazgos se encontró un INR de 6, por lo que se realizó la suspensión inmediata del tratamiento con warfarina oral. La inflamación abdominal se resolvió gradualmente en los siguientes 4-5 días y no se requirió intervención quirúrgica. Su nivel de INR llegó a rango terapéutico 4 días después de la admisión. La warfarina se reinició en dosis más pequeñas y se ajustó de acuerdo con el nivel de INR. Su INR una semana después del ingreso fue de 2,6 y los niveles de creatinina sérica y hemoglobina alcanzaron valores normales. El segundo caso fue una mujer de 58 años de edad, con antecedentes de dislipidemia, hipertensión y diabetes mellitus quien presentó dolor abdominal anterior localizado e inflamación durante 2 días antes de su ingreso. No tenía antecedentes de traumas, síntomas urinarios o intestinales. Su medicación a largo plazo incluía atorvastatina, losartán, metformina y warfarina 3,5 mg por día durante los últimos 5 años después de la sustitución de la válvula mitral protésica. A la paciente se le prescribieron 650 mg de amoxicilina/ácido clavulánico,

2 mg de salbutamol y 4 mg de clorfeniramina para una infección del tracto respiratorio 5 días antes de la admisión. Al ingreso presentó un INR de 10, se manejó de forma conservadora y se mantuvo el tratamiento con warfarina con monitoreo diario del nivel de INR. Su nivel de INR llegó a rango terapéutico 4 días después y el tratamiento con warfarina se reinició con dosis bajas y ajustes de la dosis durante la estancia hospitalaria. Los autores señalaron que los médicos deben considerar las IF de la warfarina antes de prescribir otra medicación y la necesidad de monitorear el nivel INR de cerca durante el uso concomitante de fármacos.

Sin embargo, resultados contrarios fueron reportados en el año 2011 por Zhang et al.⁴⁵ quienes realizaron un estudio, cuyo objetivo fue investigar la interacción entre la warfarina y amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes sin síndrome infeccioso o inflamatorio. El cual consistió en un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego, la población estuvo constituida por 12 personas mayores de 18 años tratados con warfarina con INR entre 2 y 3 (sin ninguna enfermedad infecciosa o inflamatoria reciente). Durante 10 días un grupo de pacientes recibió su medicación con warfarina y, adicionalmente por 7 días se les administró amoxicilina/ácido clavulánico 500/62,5 dos veces al día, mientras que al otro se le administró un placebo (al azar). Se les realizó un examen físico completo y se recogieron muestras de sangre al día 0, 3, 5, 6, 7, 10 para calcular el INR y al día 0 y 7 factores II, R(-) y S(-), 12 horas posteriores a la administración de warfarina. Durante el tratamiento se les preguntó si existían efectos adversos como sangrado o diarrea, y adicionalmente si habían fallado en el tratamiento. El orden de administración del fármaco se analizó en 12 sujetos usando un diseño para verificar si existía una interacción entre este y el tratamiento con warfarina y combinación de amoxicilina/ácido clavulánico. Los análisis estadísticos se realizaron usando Statview v8.0. El valor INR de referencia, definido como la media de los últimos tres valores de INR antes del tratamiento o de la ingesta de placebo, fue similar ($2,39 \pm 0,24$ mg día⁻¹ frente a $2,37 \pm 0,25$ mg día⁻¹, $P = 0,82$). El aumento máximo promedio de INR desde el inicio hasta el día 10 no difirió entre la amoxicilina/ácido clavulánico ($0,22 \pm 0,3$) y el placebo ($0,24 \pm 0,6$, $P = 0,94$). Del

mismo modo, la media máxima INR (INRmax) fue similar entre cada período ($2,57 \pm 0,4$ vs $2,67 \pm 0,5$; $P = 0,64$). No hubo interacción por el orden del tratamiento INR max e INR (max-D1) ($P = 0,49$ y $P = 0,95$; respectivamente). No se observó ninguna diferencia en las concentraciones de warfarina y de factor II, R (-) y S (-). Se produjo diarrea durante la administración de amoxicilina/ácido clavulánico, durante 1 día (dos o tres veces al día) en dos pacientes. No hubo diferencias significativas en INR (max-D1) entre los pacientes que tuvieron o no diarrea durante el experimento ($0,29$ \ sim $0,31$ vs $0,23$ $0,22$, $P = 0,87$, respectivamente). No hubo evento de sangrado durante todo el estudio. Finalmente, los autores concluyeron que la administración de amoxicilina/ácido clavulánico no modificó la anticoagulación en pacientes sin infección bajo tratamiento estable con warfarina.

Efectos de la amoxicilina sobre la farmacodinamia de otros anticoagulantes

Penning et al.³⁵ en el año 2008, realizaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de antibióticos y anticoagulants cumarínicos. Para el cual, ejecutaron un estudio de cohortes retrospectivo. Los datos se obtuvieron a partir del enlace PHARMO que incluye, los registros de dispensación de medicamentos de las farmacias comunitarias y los registros de alta hospitalaria de más de 3 millones de habitantes de 42 zonas demográficas en los Países Bajos. Se incluyeron un total de 52.102 usuarios de acenocumarol y 7.885 usuarios de fenprocumón, cuyas edades estaban comprendidas entre los 40 y 80 años. A quienes se les realizó un seguimiento, y se les determinó el número de días bajo tratamiento de cumarinas y bajo tratamiento de cumarinas en combinación con fármacos antibióticos. A partir de estos datos, se calcularon los riesgos relativos de sangrado, y se incluyeron en el cálculo de riesgo los sangrados que ocurrieron 2 semanas después del inicio de tratamiento con cumarina. Durante el seguimiento, 838 pacientes (1,4%) fueron hospitalizados por una hemorragia mientras tomaban cumarinas. De los 62 antibióticos diferentes tomados por los miembros del estudio, 19 se asociaron con un episodio de sangrado y 10 con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sangrado. El riesgo relativo de sangrado

fue de 3 a 5 para la doxiciclina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino, cotrimoxazol, azitromicina y feneticilina, 9 para la tetraciclina y 43 para la cefradina y neomicina. Los autores concluyeron que varios antibióticos prescritos frecuentemente están asociados con sangrado importante, adicionalmente, la amoxicilina (sola o con ácido clavulánico) y la doxiciclina son los principales antibióticos asociados con hemorragia cuando se utilizan en combinación con cumarínicos. Por otra parte, indicaron que aunque el número de episodios hemorrágicos fue pequeño, es importante la toma de conciencia de estas interacciones, en particular en los países que no tienen un sistema para una adecuada vigilancia de la terapia anticoagulante.

Efectos de la amoxicilina/ácido clavulánico sobre la farmacodinamia de otros anticoagulantes

En el año 2009, Delavenne et al.³⁶ realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar una posible interacción farmacocinética o farmacodinámica entre acenocumarol y amoxicilina/ácido clavulánico. Para ello, utilizaron ocho voluntarios sanos a los que se les administró una dosis única de 8 mg de acenocumarol durante el primer día de estudio, y a quienes, entre el tercer y noveno día se les administró 1 g de amoxicilina junto a 250 mg de ácido clavulánico. El día 8, cada sujeto recibió una dosis única de 8 mg de acenocumarol concomitantemente con la combinación de antibióticos. Se tomaron once muestras de sangre durante 48 horas después de cada administración de anticoagulante. Las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el tiempo de protrombina se midieron en cada momento de muestreo. Los investigadores encontraron una disminución del 15% en la eliminación de acenocumarol, asociado al uso concomitante de antibióticos. Adicionalmente, ninguna covariable, incluido el efecto del tratamiento con antibióticos, afectó significativamente el TP, por lo que la interacción fármaco-fármaco se demostró a nivel farmacocinético, puesto que no hubo efectos a nivel farmacodinámico.

Sin embargo, en el año 2013, Nisa et al.³⁷ reportaron tres casos de pacientes masculinos en los que se produjo hemorragia por interacción entre acenocumarol y amoxicilina/ácido clavulánico. Los tres pacientes se encontraban bajo tratamiento con acenocumarol y recibieron terapia antibiótica previa a la aparición de la hemorragia, la cual se produjo en tres contextos diferentes (epistaxis, absceso peritoneal y curso postoperatorio después de la laringectomía total). En todos los casos se requirió intervención quirúrgica para la hemostasia, con corrección de la coagulación en dos de ellos. Adicionalmente, las complicaciones presentadas por los pacientes fueron anemia severa e insuficiencia cardíaca crónica. Concluyeron que las interacciones entre estos dos medicamentos comúnmente utilizados en la otorrinolaringología pueden dar como resultado un sangrado importante en los pacientes que reciben este tratamiento.

Adicionalmente, en el año 2016, Farnier et al.³⁸ presentaron dos casos de pacientes que resultaron con sobredosis de fluindiona luego de que se les administró amoxicilina/ácido clavulánico. El primero de ellos, fue un hombre de 89 años, que había sido tratado durante 7 años con fluindiona para la prevención de accidentes cerebrovasculares secundarios a la fibrilación auricular (INR entre 2 y 3). El paciente es hospitalizado por una neumonía y se le administra un tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 1 g / 8 h, por vía intravenosa durante las primeras 24 horas y luego se administró por vía oral. Durante la noche, el paciente presenta hemoptisis y el control INR es superior a 10, por lo que deciden administrar 10 mg de vitamina K por vía oral y 40 UI/kg de complejo de protrombina. Por la tarde del día siguiente, el control INR es de 1,4. El paciente ya no mostró signos clínicos hemorrágicos, por lo que se reanudó la fluindiona y el tratamiento antibiótico fue modificado por una terapia de combinación: ceftriaxona 1 g/d y espiramicina 3 MIU/8 h. Por otra parte, el segundo caso se refiere a una paciente de 87 años, quién había sido tratada durante 4 años con fluindiona por una prótesis valvular mecánica (INR entre 3,5 y 4,5). Fue hospitalizada por una alteración del estado general y se inició un tratamiento antibiótico con amoxicilina/ácido clavulánico a la dosis de 1 g /

8 h por vía intravenosa. Al día siguiente, el INR monitoreado después de 3 inyecciones del antibiótico, indica un valor mayor a 10. Ningún signo hemorrágico clínico es evidente. La paciente recibió 5 mg de vitamina K por vía intravenosa. Por la tarde, el control INR es de 2,0 y el tratamiento con fluindiona se reintroduce por la noche a la dosis de 10 mg. La paciente es transferida a geriatría para el tratamiento de su neumonía. Los autores concluyeron que, aunque el mecanismo no está claramente identificado, estos casos muestran una posible interacción entre la fluindiona y amoxicilina potenciando el efecto anticoagulante y pueden tener consecuencias clínicas, por lo que la terapia con amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes tratados con fluindiona debe ir acompañada de una estrecha monitorización del INR.

Efectos de alimentos y otros fármacos sobre la acción anticoagulante de la warfarina

Dentro de los estudios que indican el alto potencial de interacción de la warfarina se encuentra el realizado en el año 1995 por Chan et al.²⁴ cuyo objetivo fue investigar si el tratamiento con danshen (salvia roja asiática) afectaría la farmacodinamia y farmacocinética de los enantiómeros R y S de la warfarina. Para ello utilizaron ratas Sprague Dawley machos, de 250-300 g. Un grupo de ratas (n=10) fueron tratadas con una dosis fija de extracto de danshen (5 g/kg) por vía intraperitoneal dos veces al día y al grupo control (n = 10) se le administró solución fisiológica. Después de tres días de tratamiento con extracto de danshen, se administró una dosis oral única de warfarina (2 mg/kg, volumen de dosis = 0,3 ml). Se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola (0,6 ml) a 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 h después de la dosis. La sangre recién extraída se mezcló a fondo con citrato sódico al 3,8% (60 pL) en una relación de 9:1. Después de la centrifugación durante 10 min a 3000 g, se recogió el plasma para el ensayo y se almacenó a -20°C antes del análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y las mediciones del TP. Los investigadores observaron que los tiempos basales de protrombina en ratas del grupo control, sin tratamiento con fármaco, estaban dentro del intervalo de 6,0- 6,6 s, después de que las concentraciones plasmáticas de warfarina alcanzaron el estado estacionario, los TP se

prolongaron hasta 10s. Además, el tratamiento con danshen aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de R-warfarina y S-warfarina en las ratas tratadas por vía intraperitoneal. Se observaron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de la R- y S-warfarina, con la excepción del tiempo de concentración máxima, entre el grupo control y el grupo tratado con danshen después de la administración oral de warfarina. Los resultados indicaron que los extractos de danshen pueden aumentar la constante de absorción, la concentración plasmática, concentraciones máximas y vidas medias de eliminación, pero disminuye el volumen aparente de distribución tanto de la R- como de la S-warfarina, por lo que concluyeron que las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de la warfarina durante el tratamiento con el extracto de danshen pudieran explicar los efectos adversos observados clínicamente cuando las hierbas medicinales tradicionales chinas o productos herbales como danshen son coadministrados.

Por otra parte, en el año 2005, Holbrook et al.²⁵ realizaron una revisión sistemática de la literatura para actualizar la evidencia sobre interacción entre warfarina y alimentos. Para ello efectuaron una búsqueda en bases de datos como MEDLINE, TOXLINE, IPA, EMBASE, Health Canada, sitios web sobre alimentos y administración de fármacos y archivos personales disponibles desde octubre de 1993 hasta finales de marzo de 2004. Para la búsqueda utilizaron los descriptores MeSH y palabras clave en inglés *warfarin* y *drug interactions*. Por otra parte, para obtener información sobre las interacciones de la warfarina con hierbas medicinales e interacciones con alimentos, realizaron dos búsquedas adicionales utilizando las palabras clave en inglés *warfarin*, *herbal medicines* y *Chinese herbal drugs*, además de los descriptores MeSH *headings food-drug interactions* y *warfarin*. Los estudios seleccionados contenían datos originales que implicaban interacciones de fármacos o alimentos con warfarina en humanos y fueron evaluados independientemente por dos autores. De 642, 181 artículos seleccionados contenían informes originales sobre 120 medicamentos o alimentos. De todos los informes, el 72% describió una potenciación del efecto de la warfarina, de los cuales el 86% eran reportes de casos. Fueron

reportados 31 incidentes de sangrado clínicamente significativos. Las interacciones reportadas más recientemente incluyeron fármacos como celecoxib, rofecoxib, y sustancias herbales, tales como té verde y salvia. Los autores concluyeron que el número de fármacos reportados por interactuar con la warfarina continúa aumentando, adicionalmente la coadministración de warfarina con antibióticos como azoles, macrólidos, quinolonas, antiinflamatorios no esteroideos, omeprazol, agentes hipolipemiantes, amiodarona y fluorouracilo debe ser evitada o monitoreada de cerca, aunque la mayoría de los informes disponibles son de mala calidad y presentan conclusiones potencialmente engañosas.

Por otra parte, en el año 2007, Kim et al.¹⁰ reportaron el caso de un paciente de 79 años con antecedentes que incluían trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, enfermedad arterial periférica, entre otros, quien recibía tratamiento anticoagulante continuo con warfarina, cuyos valores de INR eran estables. Al paciente se le diagnosticó osteomielitis en los miembros inferiores, por lo que se sometió a una resección parcial del metatarso de su pie derecho y se le administraron antibióticos como ertapenem, vancomicina y rifampicina. La warfarina se interrumpió temporalmente en el momento de la admisión y la anticoagulación se mantuvo con enoxaparina 120 mg cada 12 horas. Se reinició la warfarina (5 mg) 11 días después y se continuó la enoxaparina. Las dosis de warfarina se incrementaron gradualmente, pero los cambios en el INR fueron mínimos. Se necesitaron 25 mg diarios de warfarina para alcanzar INRs terapéuticos durante aproximadamente una semana, pero el INR se redujo de nuevo por debajo de 2, lo que requirió un aumento adicional en la dosis. Debido a que era difícil mantener una anticoagulación adecuada, se suspendió la warfarina y se continuó la enoxaparina durante el resto de la terapia con rifampicina. Aproximadamente 2 meses después de suspender la rifampicina y ajustar las dosis de warfarina, los valores de INR oscilaron entre 2,2 y 3,0. En este reporte de caso, los autores resaltan la interacción significativa entre warfarina y rifampicina y las dificultades para lograr y mantener una anticoagulación adecuada con esta

combinación. Además, sugieren que la administración combinada de estos fármacos debe evitarse siempre que sea posible. Por lo tanto, cuando sea necesario un tratamiento concomitante con warfarina y rifampicina, es indispensable un control vigilante y un ajuste de la dosis.

Adicionalmente, en el año 2008, Carrol et al.¹⁵ evaluaron el aumento de la respuesta anticoagulante durante el tratamiento concomitante de warfarina y fluoroquinolona, mediante una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed, International Pharmaceutical Abstracts y MEDLINE, desde su inicio hasta enero de 2008. La estrategia de búsqueda combinó las palabras clave *warfarin* individualmente con *ciprofloxacin*, *levofloxacin* y *moxifloxacin*. Todas las publicaciones en inglés de pacientes bajo terapia con warfarina con prescripción de fluoroquinolonas durante un mínimo de 3 días con datos del TP o el INR fueron incluidas. Las listas de referencias de los artículos identificados fueron revisadas para la obtención de literatura. Los criterios de búsqueda y exclusión produjeron 22 publicaciones: 16 casos o series de casos, 2 estudios de cohortes retrospectivos y 4 estudios prospectivos, que incluyeron 2 ensayos controlados con placebo. Las edades de los pacientes oscilaron entre 34 y 94 años, muchos con condiciones de salud concomitantes, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e hiperlipidemia. Los cambios durante la monitorización de la anticoagulación fueron considerablemente variables, los valores de PT e INR oscilaron desde incrementos clínicamente insignificantes hasta valores de 117 segundos y 50, respectivamente, es decir, incrementos significativos por encima del rango terapéutico deseado. Aunque las complicaciones hemorrágicas durante los períodos de aumento de PT e INR no siempre fueron observadas, 2 pacientes con aumento de estos valores fallecieron. Sin embargo, los autores concluyeron que no hay datos consistentes para indicar que existe un aumento de la respuesta anticoagulante en pacientes que reciben warfarina y cualquiera de las tres fluoroquinolonas comúnmente prescritas, además la razón y el mecanismo por el cual experimentan una respuesta anticoagulante aumentada y/o complicaciones hemorrágicas se desconocen. No obstante, aunque la evidencia disponible no sugiere

que la combinación de estos fármacos debe evitarse, una monitorización más frecuente del estado de coagulación durante el tratamiento concomitante con warfarina y fluoroquinolonas sería prudente.

Asimismo, en el año 2009, Choi et al.¹⁶ realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar los factores de riesgo que contribuyen con el incremento del INR con respecto al uso combinado de warfarina y AINEs. Para ello diseñaron un estudio retrospectivo de casos y controles, cuya población estuvo compuesta por 2.652 usuarios bajo tratamiento con warfarina que comenzaron a tomar AINEs, entre enero de 2000 y agosto de 2006. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) La dosis de mantenimiento de warfarina debía ser estable durante al menos 3 meses antes de consumir el AINE. 2) Los valores de INR después de la adición del AINE debían estar disponibles, 3) La dosis de warfarina no cambió después de añadir un AINE, y la dosis administrada de AINE permaneció constante, 4) El paciente debía ser mayor de 18 años. Noventa y ocho pacientes cumplieron todos los criterios anteriores. Para cada paciente, se recogieron datos como la edad, sexo, índice de masa corporal, enfermedades subyacentes, tipo de AINE, indicación y dosis de warfarina, valores de INR antes y después de la administración de los AINEs, pruebas basales de función hepática y fármacos coadministrados con warfarina y AINE. El primer valor de INR medido después de añadir un AINE se usó para la comparación con el valor inicial. De los 98 pacientes, 39 (39,8%) mostraron una elevación de $\text{INR} \geq 15,0\%$ después de añadir un AINE a la terapia con warfarina. El análisis multivariado mostró que la dosis de mantenimiento alta (> 40 mg/semana) de warfarina ($P=0.001$), la presencia de medicamentos coadministrados ($P=0.024$), el uso de meloxicam ($P=0.025$) y un valor INR inicial bajo ($P=0,03$) fueron factores de riesgo para el aumento del INR con respecto a la interacción entre warfarina y AINEs. Concluyeron que se debe tener precaución especial cuando se administran AINEs a los usuarios que reciben tratamiento con warfarina, siempre y cuando los pacientes estén tomando más de 40 mg/semana de warfarina y otros medicamentos que interactúen con el anticoagulante.

Por otra parte, en el año 2011, Frey et al.¹⁷ realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre riociguat (utilizado para tratar la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y warfarina en voluntarios sanos. Para ello realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La población estuvo compuesta por hombres blancos sanos con edades comprendidas entre 18 y 45 años, cuya frecuencia cardíaca en reposo era de 45 a 90 ppm, presión arterial sistólica entre 100-145 mmHg y presión arterial diastólica no mayor a 95 mmHg. A los voluntarios se les administraron 2,5 mg de riociguat oral o el placebo correspondiente 3 veces al día durante 10 días, además, se administró una única dosis oral de warfarina sódica (2,5 mg) 21 días antes del estudio y el séptimo día del tratamiento con riociguat/placebo. Veintiún participantes válidos para el análisis de seguridad reportaron 89 eventos adversos producto del tratamiento, todos de gravedad leve o moderada, no se produjeron reacciones adversas graves. Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente reportados como relacionados con el fármaco fueron dispepsia, dolor de cabeza, flatulencias, náuseas y vómitos. Veintidós participantes calificaron para el análisis farmacodinámico/farmacocinético, con la administración de 2,5 mg de riociguat 3 veces al día. No hubo interacción farmacodinámica con la warfarina, los niveles plasmáticos estables de riociguat no afectaron el TP, la actividad de coagulación del factor VII ni la farmacocinética de la warfarina, por lo que concluyeron que el uso combinado de riociguat con warfarina no requiere adaptación de la dosis de anticoagulante.

En el mismo año, Schelleman et al.¹⁸ evaluaron si el inicio de un tratamiento antidepresivo aumentaba el riesgo de hospitalización por hemorragia gastrointestinal en los pacientes bajo tratamiento con warfarina, a través de un estudio observacional de casos y controles utilizando datos pre-existentes de la fuente de datos Medicaid de California, Florida, Nueva York, Ohio y Pensilvania. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años bajo tratamiento con warfarina entre el 1 de enero de 1999 y el 1 de diciembre de 2005, a quienes se les prescribió antidepresivos y fueron

hospitalizados por sangrado gastrointestinal. Cincuenta controles fueron seleccionados al azar para cada caso, los cuales consistieron en usuarios bajo tratamiento con warfarina que no sufrieron hemorragia gastrointestinal. Obteniendo como resultado que la tasa de incidencia de hospitalización por sangrado gastrointestinal fue de 4,48 por 100 personas-año (IC del 95%, 4,42-4,55). Los pacientes tuvieron un mayor odds ratio (OR) de hemorragia gastrointestinal al iniciar citalopram (OR = 1,73 [IC 95%, 1,25-2,38]), fluoxetina (OR = 1,63 [IC 95%, 1,11-2,38]), paroxetina (OR = 1,64 [95% CI, 1,27 - 2,12]), amitriptilina (OR = 1,47 [IC del 95%, 1,02 - 2,11]) y mirtazapina, GI (OR = 1,75 [IC del 95%, 1,30-2,35]). Los autores concluyeron que los usuarios de warfarina que iniciaron citalopram, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina o mirtazapina tuvieron un mayor riesgo de hospitalización por sangrado gastrointestinal. Sin embargo, sigue siendo discutible si el aumento del riesgo de sangrado durante el inicio del tratamiento con antidepresivos se debe a una interacción fármaco-fármaco o a las características propias de los pacientes que reciben estos agentes. No obstante, el aumento de la vigilancia clínica es prudente para los pacientes bajo terapia con warfarina que inician tratamiento con antidepresivos.

En el año 2012, Juel et al.¹⁹ reportaron un caso de interacción entre warfarina y analgésicos como el tramadol o ibuprofeno. Esto ocurrió en un hombre de 74 años que fue ingresado en el hospital con recidiva de fibrilación auricular. El paciente había estado sufriendo de fibrilación auricular paroxística durante 5 años y fue tratado con warfarina. La muestra de sangre inicial mostró un aumento de INR de 5,8 y, debido al aumento de INR, el tratamiento con warfarina se detuvo inmediatamente y se trató la fibrilación auricular del paciente con éxito con cardioversión de corriente directa. Durante la hospitalización, se encontró que la elevación en el valor de INR coincidió con la prescripción de tramadol, el cual se administró a una dosis de 50 mg tres veces al día durante cuatro días y se suspendió luego de remitir el dolor de espalda. En este momento, el INR fue de 5,3. Después de la interrupción del tramadol, el paciente fue tratado con ibuprofeno a partir del día siguiente, a dosis de

400 mg tres veces al día. Durante este período de aproximadamente un mes, el INR del paciente se midió en tres ocasiones, siendo los valores 4,4; 3,9 y 5,7. No se prescribieron otros fármacos y no hubo cambios en la medicación durante este tiempo. La pausa con tratamiento con warfarina y la interrupción del tratamiento con AINEs normalizó los valores de INR en dos días y el paciente fue dado de alta en buen estado de salud, con ritmo sinusal y con un valor de INR casi normalizado. Este caso mostró una interacción relativamente rara entre tres fármacos muy comúnmente utilizados, en dos combinaciones. Los médicos en la práctica general deben tener esta interacción en mente al encontrarse con pacientes con elevación inesperada en INR durante el tratamiento con warfarina, sin ninguna otra razón aparente aparte del uso concomitante de tramadol o AINEs.

Adicionalmente, Haber et al.²⁶ reportaron en el mismo año, un caso de interacción entre arándanos y warfarina en una mujer de 85 años, quien recibía tratamiento crónico con warfarina para la fibrilación auricular. La paciente había estado tomando warfarina durante 18 meses, y su INR era de 2,5 (rango de objetivo 2,0-3,0). Todas las dosis de medicación, incluyendo los remedios homeopáticos, fueron consistentes a lo largo de su tratamiento con warfarina, además, la paciente negó el consumo de tabaco y alcohol. Tras presentarse al servicio, la paciente informó una serie reciente de ajustes de dosis de warfarina. El valor de INR en ese momento era de 5,1, cuatro días después de ingerir aproximadamente dos cucharadas de salsa casera de arándano en la comida. Ella negó cualquier modificación de su dosis de warfarina, cambios en sus otros patrones dietéticos, o cambios o adiciones a su régimen de medicación, por lo que recibió instrucciones de su cardiólogo de mantener su dosis y, cuatro días más tarde, su INR era de 1,4. Posteriormente, la paciente volvió al servicio y el laboratorio confirmó un INR mayor a 7,1. Al interrogar a la paciente, informó que no había alterado su dosis de warfarina (50 mg semanales), pero señaló que tuvo una segunda ingestión de la misma receta de salsa de arándanos. Cinco días más tarde, su INR era de 1,3 y se estabilizó con una dosis crónica de 4,5 mg de warfarina semanalmente, dentro de un período de cuatro semanas. La

monitorización de INR reveló valores entre 2,1 y 2,7 durante los dos meses subsiguientes a esa dosis, por lo que los autores recomiendan considerar el uso del arándano como un contribuyente potencial para el aumento de INR a valores supraterapéuticos en pacientes bajo tratamiento con warfarina.

Por otra parte, en el año 2013, Martins et al.²⁰ realizaron el reporte de un caso de interacción entre warfarina y rifampicina. La misma, ocurrió en una mujer brasileña de 59 años de edad quien era tratada crónicamente con warfarina por padecer de fibrilación auricular. La paciente fue remitida a una clínica multidisciplinaria de anticoagulación por presentar resistencia a la anticoagulación al momento de iniciar una terapia antibiótica con rifampicina, demostrado por valores subterapéuticos repetidos de INR, por lo cual se necesitaron tres meses de incrementos secuenciales en la dosis de warfarina para alcanzar un INR terapéutico y se necesitaron visitas frecuentes a la clínica de anticoagulación, para educar a la paciente sobre su farmacoterapia y para realizar los ajustes de la dosis de warfarina. La dosis de warfarina también se tuvo que duplicar al inicio de la terapia con rifampicina; sin embargo, cuatro semanas después de la interrupción de la rifampicina, se observó un INR excesivamente alto (7,22), con hematuria macroscópica de tres días y la necesidad de una reducción inmediata de la dosis de warfarina. Un INR terapéutico y estable fue finalmente alcanzado al 50% de la dosis de warfarina utilizada por el paciente durante la terapia antibiótica para la tuberculosis, por lo que el caso ejemplifica la influencia de la terapia con rifampicina sobre los requerimientos de dosificación de la warfarina y el mayor riesgo de sangrado después de la interrupción del antibiótico. Los autores resaltan la necesidad de una monitorización semanal de la warfarina después de suspender la rifampicina, adicionalmente señalan que los pacientes con enfermedades cardiovasculares y tuberculosis activa representan un grupo con un riesgo sustancial de interacciones medicamentosas y, por lo tanto, aprender a predecir y monitorear las interacciones medicamentosas puede ayudar a reducir la incidencia de eventos adversos clínicamente significativos.

Asimismo, en el año 2014 Lane et al.²² realizaron un estudio utilizando las bases de datos de la farmacia del *Departamento de Asuntos de Veteranos*, para caracterizar el riesgo de eventos hemorrágicos graves que requieren hospitalización entre los usuarios de warfarina que reciben antibióticos. Para ello, llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en veteranos que recibieron warfarina intravenosa por más de 30 días sin interrupción entre el 1 de octubre de 2002 y el 1 de septiembre de 2008. Se excluyeron las prescripciones antibióticas de menos de 3 días. Los antibióticos se agruparon basándose en su grado de interacción con la warfarina. Fueron considerados como antibióticos de alto riesgo: Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP / SMX), ciprofloxacina, levofloxacina, metronidazol, fluconazol, azitromicina y claritromicina. Los antibióticos de bajo riesgo incluyeron: clindamicina y cefalexina. Para los pacientes que recibieron dos antibióticos de alto riesgo, los resultados se atribuyeron a cada medicamento; los resultados obtenidos en pacientes que recibieron antibióticos de alto y bajo riesgo fueron asignados al antibiótico de alto riesgo. El riesgo de hemorragia en los 30 días posteriores a la exposición a los antibióticos se midió utilizando la regresión proporcional de riesgos de Cox, ajustada por las características demográficas, las comorbilidades y la recepción de otros medicamentos que interaccionan con la warfarina. Para el análisis descriptivo y bivariado, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Las variables continuas se analizaron utilizando la prueba t-Student. Los valores máximos de INR dentro de los 30 días de la exposición a los antibióticos se estudiaron. Todos los datos fueron analizados utilizando la versión de software SAS 6.12 (SAS Institute, Cary, NC). Un total de 22.272 pacientes cumplieron los criterios de inclusión 14,078 recibieron antibióticos de alto y 8,194 de bajo riesgo. Hubo 93 y 36 eventos hemorrágicos en los grupos de alto y bajo riesgo respectivamente. La recepción de un antibiótico de alto riesgo (HR 1,48, IC del 95% 1,00-2,19) y azitromicina (HR 1,93; IC del 95%: 1,13-3,30) se asociaron con mayor riesgo de sangrado. Los pacientes que tenían INR 3-14 días previo a la preinscripción tuvieron menor riesgo de sangrado grave (HR 0.61, IC del 95%: 0.42-0.88). Los autores concluyeron que los usuarios de warfarina a quienes se

les prescriben antibióticos de alto espectro corren mayor riesgo de sufrir hemorragias graves, asimismo, la evaluación temprana del INR puede mitigar el mismo.

En el año 2016, Mendonça et al.²³ realizaron una revisión de literatura científica para evaluar las interferencias de las plantas medicinales con la hemostasia sanguínea y con la anticoagulación con warfarina. La revisión incluyó fuentes primarias (artículos en revistas indexadas) y secundarias (libros y artículos de revisión). Las búsquedas electrónicas se realizaron durante el período 2014-2015, abarcaron todos los años de cada base de datos. Se utilizaron múltiples bases de datos, incluyendo PubMed, OneFile, Scopus, SciVerse, ScienceDirect, Web of Science, MEDLINE, Springer LINK, Directorio de Revistas de Acceso Abierto, BioMed Central, SAGE Publications y Wiley Online Library. Las palabras clave utilizadas en diferentes combinaciones en inglés y portugués; incluían *warfarin* o *anticoagulation* combinada con *herbs*; *plants*; o *interaction*. En una segunda fase; se llevó a cabo la toma sistemática de notas y la evaluación de la literatura científica. Se seleccionaron los estudios clínicos y experimentales, *in vitro* e *in vivo*, que incluyeran la interacción de warfarina con hierbas medicinales. Datos como el nombre científico y común de la planta, uso concomitante con warfarina, interacción de la warfarina con la hierba, composición química de la hierba medicinal, y consecuencias asociadas se extrajeron de los estudios incluidos. Se encontraron 58 plantas diferentes que pueden alterar la hemostasia sanguínea y la anticoagulación con warfarina. Las hierbas que mostraron mayor potencial de interacción incluyen ajo, jengibre, ginkgo, hierba de San Juan y ginseng, es decir hierbas normalmente consumidas. Las interacciones son variadas, en general, estas plantas pueden potenciar el efecto de la warfarina mediante la estimulación de la anticoagulación de múltiples maneras, y el resultado clínico asociado es el aumento del riesgo de sangrado. Los autores concluyeron que la revisión realizada puede fomentar nuevos estudios sobre el tema y hacer hincapié en la necesidad de informar a los profesionales de la salud y los pacientes acerca de estas posibles interacciones y los riesgos asociados con la desinformación y la falta de atención en este sentido.

Adicionalmente, Kinoshita et al.¹¹ realizaron un estudio retrospectivo con la finalidad de investigar la posible interacción entre warfarina y linezolid en pacientes con un sistema de asistencia ventricular izquierda para el tratamiento de insuficiencia cardíaca grave. Se identificaron a partir de los registros médicos los pacientes que fueron tratados con warfarina más linezolid de enero de 2003 a marzo de 2013. Se calculó el tiempo medio de protrombina-relación normalizada internacional (PT-INR), el valor de índice de sensibilidad a la warfarina (WSI) y las dosis medias de warfarina durante 7 días antes y 10 días después del inicio de la terapia con linezolid en los pacientes, para evaluar el impacto de linezolid en la coagulación sanguínea. Los pacientes tratados con linezolid durante menos de 7 días, los que desarrollaron fiebre con temperaturas superiores a 38° durante el estudio, pacientes en dietas líquidas y nutrición parenteral total y aquellos que habían disminuido la ingesta de alimentos (<50%) fueron excluidos. La dosis de warfarina, PT-INR y WSI antes y después del inicio de la terapia con linezolid se compararon para evaluar el impacto del tratamiento con linezolid sobre el efecto de la warfarina. Los datos se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) y se compararon utilizando la prueba t de Student. Para todos los análisis estadísticos se utilizó el programa de software JMP 10.0.2 (SAS Institute, Cary, EUA). De tal forma, 16 pacientes fueron incluidos en el estudio. Aunque no fue significativo ($p = 0,05$) la media de PT-INR aumentó de 3,74 a 4,06. En contraste, se observó una diferencia significativa en la dosis media de warfarina antes y después del inicio de la administración de linezolid, con una disminución de 3,23 a 2,69 mg/día ($p = 0,001$), y el valor medio de WSI aumentó significativamente de 1,37 a 1,82 ($p = 0,014$). En conclusión, los autores sugieren que la coadministración de linezolid y warfarina resulta en un aumento de PT-INR en pacientes con un sistema de asistencia ventricular izquierda, por lo tanto, el PT-INR debe ser frecuentemente revisado para la prevención de eventos tromboembólicos. Por otra parte, el mecanismo de interacción entre estos fármacos no está claro, por lo que se requieren más estudios para aclararlo y confirmar estos hallazgos.

Por otra parte, Farhat et al.¹² presentaron el caso de un paciente de 65 años de edad, quien desarrolló un INR mayor de 18.0 después de completar 12 días de terapia con ceftaroline para el tratamiento de celulitis. El paciente tomaba warfarina 7,5 mg por vía oral diariamente para la prevención del tromboembolismo venoso secundario, debido a su historia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Su INR fue consistentemente terapéutico, basado en sus registros de clínica de anticoagulación de los 2 años anteriores y no tuvo cambios recientes en sus medicamentos o dieta. Aunque no tenía signos o síntomas de sangrado, se le administró fitonadiona 10 mg intramuscularmente y su INR comenzó a disminuir, volviendo a un intervalo terapéutico de 2,30 después de aproximadamente 48 horas. Después de seis días de hospitalización, el paciente fue dado de alta con su régimen habitual de warfarina. Para determinar la probabilidad de la interacción farmacológica entre la warfarina y la ceftarolina en este paciente, se aplicó la escala de probabilidad de interacción con fármacos de Horn y se obtuvo una puntuación de 6, lo que indica una probable interacción. Por lo tanto, los autores concluyeron que el INR se elevó debido a la interacción entre la ceftarolina y la warfarina.

Interacciones farmacológicas entre amoxicilina y otros fármacos.

En el año 2006, de Cássia et al.³⁹ realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto del diclofenaco sódico sobre la biodisponibilidad de la amoxicilina en humanos. En este estudio aleatorio cruzado, utilizaron una muestra de 20 pacientes hombres con edades comprendidas entre 21 y 28 años, quienes estaban libres de enfermedades cardíacas, hepáticas, renales, pulmonares, gastrointestinales y hematológicas. Los sujetos fueron instruidos para evitar cualquier tipo de terapia con fármacos por lo menos 2 semanas antes del estudio y hasta su terminación. También se les pidió que se abstuvieran de tomar bebidas alcohólicas y alimentos que contienen xantina, así como de bebidas tales como té, café y cola 48 horas antes de cada dosificación y hasta que se recogió la última muestra de sangre. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, al grupo 1 se le suministró una dosis oral de 2 g de amoxicilina, mientras que al grupo 2 se le administró una dosis oral de 2 g de

amoxicilina y 100 mg de diclofenaco sódico. Las muestras de sangre se recogieron a 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración del fármaco. La cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta se utilizó para cuantificar en el plasma la concentración plasmática máxima observada durante el período de estudio de 24 h (Cmax) y el aclaramiento renal (CL). Los datos se analizaron por análisis de varianza, mientras que el tiempo en el que se produjo la Cmax y el volumen de distribución (VD) se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. Los investigadores observaron valores más bajos de AUC (área bajo la curva) y Cmax en el Grupo 2 (P <0,05). El CL de amoxicilina aumentó (P <0,05) en un 18,5% en el Grupo 2, lo que sugiere que el diclofenaco sódico puede interferir con la excreción renal de amoxicilina, por lo que los investigadores concluyeron que el diclofenaco sódico podría afectar significativamente la farmacocinética de amoxicilina, reduciendo la biodisponibilidad de la misma.

2.2 Bases conceptuales

2.2.1 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas (IF) son consideradas como alteraciones de la respuesta esperada de un fármaco por la administración de otro fármaco, alimentos, fitofármacos o cualquier agente químico del medio ambiente que puede inducir un efecto sinérgico o antagónico^{46,47}.

En la práctica clínica diaria es frecuente la administración simultánea de fármacos debido a las propias enfermedades que presentan los pacientes, aumentando así la posibilidad de generar algún tipo de IF, la cual puede ser beneficiosa y mejorar la eficacia del tratamiento, o por el contrario producir efectos adversos que conllevan al fracaso terapéutico⁴.

2.2.1.1 Factores que favorecen la aparición de interacciones farmacológicas

Según Lubomirov et al.⁴⁸ es difícil establecer la causa de una IF con repercusión clínica. Para facilitar su descripción, se agrupan en aquellas que dependen de los

propios medicamentos y las que dependen del paciente o derivan de alguna situación clínica determinada. A continuación se describen los factores que favorecen la aparición de IF:

Factores relacionados con el fármaco

De Blass et al.⁴⁹ señalan que es más probable que aparezcan interacciones clínicamente significativas, si se administran dosis superiores a las habituales de los fármacos que potencialmente interactúan entre sí, si son ingeridos simultáneamente o con poca diferencia de tiempo entre uno y otro, y cuando el tratamiento continúa durante varios días o semanas. También indican que influye la vía de administración de los fármacos interactuantes y la forma farmacéutica del medicamento administrado, el hecho de que se administre en forma de solución, con cubierta entérica o de liberación retardada puede afectar la posibilidad de interacción.

Los medicamentos que interactúan presentan características físico-químicas bien definidas, como biotransformación por una vía metabólica única, elevada aclaramiento presistémico, ventana terapéutica estrecha con concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas muy próximas o reacciones adversas dependientes de las dosis⁵⁰.

Factores relacionados con el paciente

La prescripción múltiple de medicamentos, la automedicación, el incumplimiento del tratamiento, el consumo de alcohol y cigarrillos; así como la edad, la presencia de enfermedades e incluso las características genéticas aumentan las posibilidades de generar IF⁴⁸.

Existen poblaciones específicas de pacientes que presentan un riesgo mayor de padecer interacciones entre fármacos y de sufrir repercusiones clínicas importantes. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con enfermedades graves que precisan muchos fármacos y aquellos con alteración de la función renal y hepática tienen una mayor probabilidad de interacción. También ciertas enfermedades como el

hipertiroidismo, la fibrosis quística o los síndromes de malabsorción pueden predisponer al riesgo de toxicidad⁴⁹.

2.2.1.2 Clasificación

Las interacciones pueden clasificarse de acuerdo con las consecuencias, el sitio de la interacción o el mecanismo por el cual se produce la misma, siendo esta última clasificación la más usada⁴.

Algunos autores^{48,51} señalan que muchos de los fármacos que interaccionan no lo hacen por un solo mecanismo, sino por dos o más que actúan coordinadamente. A efectos prácticos, los mecanismos de las IF pueden clasificarse en tres grupos:

a. Interacciones de carácter farmacéutico

Se refiere a incompatibilidades físico-químicas que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución. En general, esta interacción ocurre fuera del organismo, bien sea en una botella de suero o en la jeringa⁵.

b. Interacciones de carácter farmacocinético

Son aquellas interacciones donde los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco resultan modificados por la administración concomitante de otro o de otros fármacos⁵¹. De modo que, la consecuencia de dicha interacción será bien un aumento o una disminución del número de moléculas disponibles para actuar a nivel del órgano efector⁵². Dentro de este grupo de interacciones se describen:

Interacciones relacionadas con la absorción

Son interacciones que modifican la velocidad de absorción o la cantidad absorbida del fármaco. Las interacciones a nivel de la absorción gastrointestinal pueden producirse por diversos mecanismos: formación de productos insolubles o quelación, modificaciones del pH gastrointestinal, modificaciones en la motilidad

gastrointestinal, destrucción de la flora bacteriana y cambios en el metabolismo intestinal de un fármaco⁵.

Interacciones relacionadas con la distribución

La distribución de un fármaco por el organismo se realiza a través del torrente circulatorio unido en distinta proporción a determinadas proteínas plasmáticas, hasta alcanzar su lugar de acción, o para ser conducido a los órganos en los cuales tendrá lugar su metabolismo y excreción⁴⁸. Este proceso farmacocinético depende de la liposolubilidad del fármaco, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación del fármaco a las proteínas. Por ello, este tipo de interacciones farmacocinéticas se producen fundamentalmente sobre la unión a las proteínas plasmáticas o tisulares⁴⁹.

- *Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas*

Los fármacos que poseen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas pueden desplazar de forma competitiva de su unión otros fármacos que poseen una menor afinidad, aumentando así la fracción libre y, por tanto, farmacológicamente activa⁵². Este aumento suele ser transitorio, dado que aumentando la fracción libre se produce también un aumento en la extracción (eliminación hepática y/o renal) que suele originar un nuevo equilibrio. Por lo tanto, para que una interacción por desplazamiento sea clínicamente relevante ha de alterarse también la eliminación⁴⁹.

- *Limitación de la entrada del fármaco en su biofase por transporte activo*

La presencia de una serie de proteínas transportadoras de fármacos en las membranas celulares (la más conocida de ellas es la glicoproteína P) y las barreras hematoencefálicas y hematotesticular, pueden dificultar o facilitar la entrada de ciertos fármacos⁵, debido a que otros medicamentos pueden comportarse como inductores o inhibidores de estos transportadores.

Interacciones relacionadas con el metabolismo

Son las que con mayor frecuencia tienen repercusión clínica. Se originan por la capacidad de algunos fármacos de inducir o inhibir las enzimas encargadas del metabolismo de otros fármacos⁵³. Seguidamente se describen estos tipos de interacciones:

- *Inducción enzimática*

Interacción que acelera el metabolismo del fármaco afectado y, por tanto, sus concentraciones plasmáticas disminuyen y es posible que se llegue a un descenso en su eficacia terapéutica⁴⁹.

- *Inhibición enzimática*

Interacción que se establece de forma rápida, da lugar a una reducción del aclaramiento, y por ende un aumento de las concentraciones del fármaco afectado, con el consecuente aumento de la intensidad de su efecto terapéutico y la posible aparición de toxicidad⁵. La inhibición enzimática es el mecanismo que con mayor frecuencia aparece implicado en las interacciones adversas de toxicidad clínicamente relevantes⁴⁸.

Interacciones relacionadas con la excreción

Estas interacciones se producen fundamentalmente a nivel renal, aunque también pueden en menor medida afectar a la excreción biliar. A continuación se describen:

- *Eliminación biliar*

Los fármacos que interfieren en la eliminación biliar, lo hacen fundamentalmente inhibiendo o induciendo diferentes transportadores en la membrana del hepatocito⁵¹.

- *Eliminación renal*

Existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas a nivel renal según Cos⁵ y De Blass et al.⁴⁹:

Competición por la secreción tubular activa

El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente distintas sustancias. En el túbulo renal existen dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; la administración conjunta de fármacos del mismo grupo hace que se enlentezca su eliminación.

Cambios en el pH urinario

El pH urinario altera el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y consecuentemente su reabsorción tubular pasiva. Los fármacos que alcalinizan la orina producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos porque están más ionizados, dificultando de esta forma su absorción. Por el contrario, los fármacos que acidifican la orina incrementan la eliminación de fármacos básicos.

Cambios en el flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal está controlado por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales. La inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas disminuye la filtración glomerular y la excreción renal, aumentando las concentraciones séricas.

c. Interacciones de carácter farmacodinámico

Son las que ocurren a nivel de los receptores, afectando directamente los efectos farmacológicos. Cuando ambos fármacos poseen los mismos efectos puede darse la denominada sinergia, es decir, el aumento de la acción farmacológica. Puede haber sinergia de tipo aditivo o por suma de los efectos de los dos fármacos, en cuyo caso el efecto total es igual a la suma de los efectos de los dos fármacos por separado, o sinergia de potenciación, cuando el efecto final es mayor que la suma de los efectos de cada uno de los fármacos. Velasco et al.⁵⁴ clasifican las interacciones farmacodinámicas como:

Directas: Son aquellas interacciones en las que dos o más medicamentos poseen afinidad por el mismo receptor. El resultado puede ser sinergismo (adición o potenciación) cuando los dos medicamentos estimulan los receptores con los cuales interaccionan, o un fenómeno de antagonismo, el cual se denomina farmacológico, porque implica la competencia o lucha por el mismo tipo de receptor; sin embargo, existe la interacción de tipo antagonismo fisiológico, cuando un medicamento antagoniza la acción y efecto de otro, pero lo hace cada uno a través de diferentes receptores; por ejemplo un agonista β_1 , a nivel del corazón aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, otro medicamento puede producir vasodilatación al bloquear receptores α_1 y reducir la presión arterial.

El antagonismo farmacodinámico o farmacológico puede ser de tipo competitivo; medicamentos compiten exactamente por el mismo lugar, el cual se demuestra por el desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis respuesta gradual (CDRG) del agonista por efecto de un fármaco antagonista: si la dosis de éste se mantiene fija y se aumentan las dosis del agonista, se revierte el efecto del antagonista; ambas CDRG muestran igual efecto máximo (Emax).

Un caso especial es el antagonismo sintópico o reversible, producido por antagonistas puros como la naltrexona y agonistas parciales con actividad simpaticomimética intrínseca, como es el caso de algunos bloqueadores β , como oxprenolol y pindolol. Otra variante es el de tipo no competitivo (alotópico), donde el antagonista se une a un sitio relacionado con el receptor del agonista, en este caso la CDRG también es desplazada hacia la derecha; sin embargo, mayores dosis del agonista no revierten el efecto del antagonista y es menor el Emax (efecto máximo).

Una modalidad es el antagonismo irreversible (raro) o de no equilibrio, porque es difícil mantener estable la formación de disociación del complejo fármaco/receptor.

Indirectas: Se refiere al tipo de interacción de efectos farmacológicos, no de los mecanismos de acción. Ejemplo, los anticoagulantes orales y los AINES (que también tienen un efecto antiagregante plaquetario), al ser administrados conjuntamente pueden ocasionar hemorragias y lesiones mucosas; además de que

puede haber desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas. Otro ejemplo son los medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), como las benzodiazepinas, fenotiazinas, alcohol, antiepilépticos, antihistamínicos cuyo uso conjunto potencia la depresión neuronal, pero cada uno lo hace por mecanismos diferentes y pueden incluso ocasionar la muerte por depresión respiratoria.

Asimismo, las interacciones hidroelectrolíticas, como la hipopotasemia producida por diuréticos que aceleran el efecto tóxico de la digital; los AINES retienen sal y empeoran la insuficiencia cardíaca o anulan los efectos de los medicamentos antihipertensivos.

2.2.2 Hemostasia

La hemostasia es un mecanismo fisiológico que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. El mecanismo involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble⁵⁵. La hemostasia permite además que el tapón hemostático no perdure más tiempo del necesario para restablecer la continuidad del flujo sanguíneo dentro del vaso⁵⁶.

Ganong⁵⁷ afirma que es el proceso de formación de coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados y la prevención de la pérdida sanguínea, al mismo tiempo que mantiene la sangre en estado líquido dentro del sistema vascular. Hay un conjunto complejo de mecanismos sistémicos interrelacionados que interactúan para mantener este equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación. Además, el equilibrio está bajo la influencia de factores locales en diversos órganos.

2.2.2.1 Fases de la hemostasia

Clásicamente se ha dividido en la hemostasia primaria en la que participan los vasos sanguíneos para contraerse y fundamentalmente las plaquetas para formar el tapón hemostático plaquetario y la hemostasia secundaria que corresponde a la formación del coágulo de fibrina durante el proceso de coagulación sanguínea^{58,59}.

a. Hemostasia primaria

En condiciones fisiológicas, la hemostasia primaria funciona en forma equilibrada, entre elementos celulares y proteicos, manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos. Esto es posible gracias a las funciones de tromborregulación que desempeñan las células endoteliales y las plaquetas, pequeñas células anucleadas, capacitadas para reaccionar ante la lesión de un vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario⁵⁵.

El proceso de transformación de las plaquetas inactivas en un tapón plaquetario comprende cuatro etapas: adhesión, agregación, contracción y secreción. Las plaquetas circulan normalmente sin adherirse al endotelio vascular. Al ocurrir una lesión en la pared vascular, las plaquetas se adhieren a los productos subendoteliales expuestos, como el colágeno y forman un tapón hemostático efectivo. Esta interacción puede ser mediada por el factor de von Willebrand, cuyo receptor plaquetario es el IB-IX. El reclutamiento de otras plaquetas ocurre a través de la interacción plaqueta-plaqueta, mediada principalmente a través del receptor de fibrinógeno.

La contracción de las plaquetas durante y después de la activación plaquetaria produce cambios de su forma discoide a una esfera puntiaguda y exposición de componentes de la membrana cargados negativamente. A continuación se produce la secreción del contenido granular mediada por el ión calcio, convirtiendo grupos de plaquetas libremente asociadas en una masa sólida.

Una vez agregadas las plaquetas liberan diversas sustancias, siendo una de las más importantes el factor de activación plaquetaria.

b. Factor de activación plaquetaria (FAP)

El FAP es un potente mediador químico de la inflamación, es un derivado fosfolípido involucrado en múltiples procesos patológicos relacionados con agregación plaquetaria, reacciones inmunoinflamatorias y trastornos vasculares.

La síntesis del FAP se produce a partir de los ésteres de glicerilo de las membranas. Se ha sugerido que el FAP puede circular de una célula a otra; por

ejemplo, ir de las plaquetas a los neutrófilos y servir de precursor en la biosíntesis de FAP en estas células. La síntesis y liberación del FAP se produce en respuesta a diversos estímulos, como factores quimiotácticos, fagocitarios, complejos inmunes, trombina, angiotensina II e interleucinas⁶⁰.

c. *Papel del FAP en la formación del trombo*

Ante el estímulo del FAP se produce retracción de las células endoteliales y adhesión de plaquetas, cuya morfología se modifica con la emisión de pseudópodos que atraen otras plaquetas hacia la masa en formación; a continuación se produce degranulación de factores plaquetarios y en particular liberación de FAP, que acelera el proceso y atrae otras células. Los neutrófilos afluyen y se mezclan al trombo, también hay invasión de monocitos que fagocitan los desechos de plaquetas y fibrina, y que además liberan radicales libres, leucotrienos y FAP, que atraen a otras células. Alrededor de los eosinófilos se mezcla el trombo en formación al cual se adhieren también eritrocitos y adquiere su forma definitiva⁶⁰.

El contenido granular en un tapón plaquetario es de alta concentración y cierra la proximidad a la superficie plaquetaria alterada, lo que proporciona la superficie óptima sobre la cual procede la cascada de la coagulación, en la hemostasia secundaria.

d. *Hemostasia secundaria o coagulación*

La coagulación sanguínea es un proceso multifactorial y dinámico, en el que participan unas moléculas que estimulan la coagulación, llamadas procoagulantes, y otras que la inhiben, anticoagulantes. La coagulación o no de la sangre depende del equilibrio entre ambos grupos de sustancias. La reacción clave de la coagulación consiste en la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble) por acción de la trombina, una enzima proteolítica que se forma por la activación de la protrombina⁵⁶.

Según lo publicado por Quintana⁶¹, los modelos de la coagulación *in vivo* se han descrito desde finales de los años 1800, las primeras descripciones estuvieron

relacionadas con individuos que desarrollaban trombosis. En 1904 se describió la teoría clásica de la coagulación sanguínea cuando se observó que los tejidos vasculares liberan una tromboplastina tisular, hoy conocida como factor tisular o factor III, necesaria para el inicio de la coagulación.

En los siguientes años se fueron descubriendo los factores de la coagulación y se les asignó un número romano de acuerdo al orden de su descubrimiento (factor I al XIII), de éstos el factor VI no ha sido asignado, el factor IV es conocido como iones de calcio y otros como el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína no se designaron con números romanos.

En la década de 1960 dos grupos de investigadores proponen por separado un nuevo modelo de la coagulación. Ambos sugirieron que la coagulación se produce mediante un mecanismo de cascada por medio de la amplificación enzimática, en este modelo la coagulación es separada en dos vías; la extrínseca y la intrínseca.

La vía extrínseca es la más rápida y se inicia por la liberación de tromboplastina tisular por los tejidos lesionados activando el factor VII. La vía intrínseca se inicia por la activación del factor XII, que a su vez activa el factor XI, éste al factor IX y al factor VIII. Ambas vías confluyen en la activación del factor X, que inicia una vía común. Ésta lleva a la activación de los factores IV y V, que, junto a los fosfolípidos de las plaquetas, producen la conversión de la protrombina a trombina, induciendo la transformación del fibrinógeno en monómeros de fibrina, que forman un polímero de fibrina con puentes de hidrógeno y que estabiliza el coágulo⁶².

La cascada de la coagulación sigue siendo útil para explicar las pruebas de laboratorio empleadas para evaluar la hemostasia, como el tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) para la vía intrínseca. Sin embargo, se considera que no es útil para explicar la hemostasia *in vivo*, esto se debe a que las deficiencias de factor XII no cursan con hemorragia, las de factor XI pueden cursar con hemorragia leve, mientras que las deficiencias de factores VIII y IX (hemofilia A y B respectivamente) conllevan hemorragias graves. Por otra parte, el hecho de que el complejo factor tisular/factor VII no sólo activa el

factor X, sino también el factor IX, sugiere que la vía extrínseca es la de mayor relevancia *in vivo*⁵⁹.

Con base en estas consideraciones se propuso el modelo celular de la coagulación. Este modelo, que reemplaza al modelo tradicional de la cascada de la coagulación, propone que la coagulación se lleva a cabo en diferentes superficies celulares en tres fases: iniciación, amplificación y propagación. La primera fase o iniciación ocurre en las células que expresan el factor tisular (FT). En la fase de amplificación las plaquetas y los cofactores son activados para generar mayor cantidad de trombina. La última fase, la de propagación, ocurre sobre la superficie de las plaquetas activadas y se generan grandes cantidades de trombina⁶³.

Para evitar que el equilibrio hemostático se desplace en sentido protrombótico, además de la existencia del sistema fibrinolítico (encargado de degradar los polímeros de fibrina), el mecanismo coagulante posee mecanismos de control para evitar la formación excesiva de trombina como son la proteína C activada, la antitrombina III y el inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación⁵⁵.

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para el mantenimiento de la hemostasia fisiológica, al evitar tanto la formación de coágulos en los lugares donde no se ha producido daño endotelial, como su persistencia una vez restablecida la integridad vascular. La plasmina, originada a partir del plasminógeno, es la molécula encargada de la lisis de la fibrina⁵⁶.

2.2.2.2 Trastornos de la hemostasia

Las alteraciones de la hemostasia pueden provocar por defecto hemorragias persistentes y por exceso trombosis. En el primero de los casos, cuando este tipo de trastornos son congénitos se manifiestan por lo general desde la infancia, y existen antecedentes personales y familiares de sangrados excesivos, que ocurren tras extracciones dentarias, intervenciones quirúrgicas o traumatismos. Cuando existen trastornos hemorrágicos generalizados, el sangrado ocurre usualmente en varios lugares, es espontáneo y se puede acompañar de petequias, equimosis o hematomas. Mientras que, cuando estas alteraciones son localizadas, generalmente se deben a

factores o patologías locales y provienen de sitios específicos, como epistaxis, metrorragias, hematemesis o melenas.

Adicionalmente, este grupo de trastornos se clasifican, según la fase que se encuentre afectada, en trastornos de la hemostasia primaria y trastornos de la hemostasia secundaria⁶⁴. Los trastornos por sangrado plaquetario (hemostasia primaria) se presentan usualmente en el momento del trauma y se prolongan por cierto tiempo, debido a que no se forma el tapón hemostático primario. Por el contrario, cuando se trata de un defecto de la coagulación (hemostasia secundaria), los sangrados tienden a ser tardíos y permanentes por formarse un coágulo friable y poco estabilizado.

Israels et al.⁶⁵ describen que los AINES, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H1, penicilina, ampicilina y nitroglicerina pueden afectar la hemostasia primaria al alterar la función plaquetaria, mientras que fármacos como los quimioterápicos, acetaminofen, diclofenac, indometacina, cefalosporinas y fenilbutazona, pueden alterar esta fase de la hemostasia al producir trombocitopenia. Por otra parte, la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular, la bivalirudina, y los anticoagulantes orales, como la warfarina, corresponden a fármacos capaces de actuar sobre la hemostasia secundaria o coagulación⁶⁴.

2.2.2.3 Pruebas de laboratorio para el control de la hemostasia

Las pruebas de laboratorio son necesarias para confirmar la gravedad y, sobre todo, la naturaleza de los trastornos hemostáticos. Cada tipo de prueba debe utilizarse según la característica de las hemorragias o patologías de base. Dentro de estas se incluyen pruebas para valorar el defecto vascular y plaquetario (tiempo de sangría, recuento plaquetario y agregación plaquetaria); pruebas que miden la coagulación (tromboplastina parcial activada y tiempo de protrombina); estudio de la formación de fibrina (incluye la dosificación del fibrinógeno y el tiempo de trombina) y finalmente, las pruebas especiales^{66,67}.

a. Tiempo de sangría

Consiste en medir el tiempo que dura el sangrado después de hacer una solución de continuidad en la piel; su valor normal es de 3 a 8 minutos. Explora la respuesta plaqueta-endotelio, por lo que refleja la actividad hemostática del tapón plaquetario o un defecto vascular. Si el recuento plaquetario es normal y el tiempo de sangría esta prolongado, el diagnóstico es sugestivo de un trastorno cualitativo de la función plaquetaria o una vasculopatía.

El tiempo de sangría se alarga generalmente por la alteración de la pared vascular, trastornos plaquetarios (trombocitopenia cuando las plaquetas descienden por debajo de 100.0000mm^3 y en las trombocitopatías), la enfermedad de von Willebrand, disproteinemias, anemias severas y condiciones que produzcan sustancias parecidas a la prostaciclina, como ocurre en la insuficiencia renal crónica. Si se mantiene el diagnóstico de alteración de la función plaquetaria se deben hacer pruebas sofisticadas de adhesión y agregación plaquetaria y evaluar las glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

Actualmente se utiliza lo que se llama tiempo de cierre; el cual sustituye al tiempo de sangría, es decir es un tiempo de sangría *in vitro*. Para su determinación se utiliza una maquina llamada PFA-100. La prueba consiste en una membrana con un agujero central impregnada de colágeno y adrenalina a través de la cual se hace pasar un flujo de sangre y se mide el tiempo que tarda en cerrarse dicho agujero, reflejando la función plaquetaria⁶⁷.

b. Recuento plaquetario

Mide la cantidad de plaquetas circulantes, cuyo valor debe mantenerse en el intervalo de 150.000 a 450.000 mm^3 . Cifras plaquetarias inferiores a $150.000/\text{mm}^3$ se consideran expresivas de trombocitopenia, si el recuento plaquetario es inferior a 40.000 mm^3 , puede ocurrir una hemorragia espontánea en reposo, si desciende a menos de 10.000 mm^3 , la hemorragia puede ser muy grave, particularmente si ocurre en el sistema nervioso central⁶⁷.

c. Agregación plaquetaria

Esta prueba explora la propiedad de las plaquetas de agregarse *in vitro* con ciertos agonistas, su valor normal oscila entre 70-100%. Está indicada en individuos con tiempo de sangría prolongado en presencia de cuentas plaquetarias anormales, hecho que orienta a una función plaquetaria anormal. Los reactivos agregantes que se utilizan incluyen el ADP, adrenalina, colágeno y ristocetina (antibiótico que causa trombocitopenia). Se mide en un espectrofotómetro y se registra en un agregómetro plaquetario. Es una prueba muy útil, particularmente para el diagnóstico de la enfermedad de v w, Bernard-Soulier y la tromboastenia.^{66,67}

d. Tromboplastina parcial activada (TPTa)

Informa sobre la integridad de la vía intrínseca de la coagulación y sus valores normales se encuentran entre 22 y 35 segundos. Esta prueba es particularmente sensible para detectar defectos en la precalicreina, kininogeno y factores XII, XI, IX Y VIII.

Para realizarla se incuba el plasma previamente citratado con cualquier sustancia como caolín, celita o ácido eláxico, para activar los factores de contacto. Después de esta activación se añade un sustituto de plaquetas (generalmente un extracto de fosfolípido) y calcio; de esta manera se forma un coágulo que por lo general es < de 6 segundos, respecto al control. El TPTa se emplea para evaluar y vigilar la acción de los anticoagulantes no orales como la heparina^{67,68}.

e. Tiempo de protrombina (TP)

Esta prueba informa sobre la integridad de la vía extrínseca de la coagulación, es decir; factores que depende de la vitamina K (II, VII, IX y X), y del factor I. Se consideran normales los valores comprendidos entre 10 y 15 segundos, según el reactivo tisular que se utilice. Para determinar el TP se agrega al plasma una concentración óptima de tromboplastina tisular (comercialmente disponible), suficiente y necesaria para activar la vía extrínseca; seguidamente se añade calcio y se

mantiene por un periodo de incubación midiendo el tiempo requerido para la formación del coágulo.

Esta prueba es útil para investigar alteraciones de la coagulación en diversas enfermedades adquiridas, como las debidas a deficiencia de vitamina K, hepatopatías, en la coagulación intravascular diseminada o para el control del tratamiento con anticoagulantes orales tipo warfarina (debido a que estos fármacos disminuyen la síntesis de los factores que dependen de la vitamina K)⁶⁷.

f. Índice normalizado internacional (INR)

Tal y como lo indica la literatura⁶⁹, la capacidad de prolongar el TP se calcula obteniendo el cociente entre el tiempo en segundos en el que aparece fibrina en una muestra plasmática de un sujeto anticoagulado y el resultado en sujetos normales. Esta relación se corrige utilizando un factor (ISI), que depende de la actividad de la tromboplastina y que es proporcionado por el fabricante del reactivo, para calcular el índice normalizado internacional.

Este rango estima la intensidad de la anticoagulación y permite comparar los resultados de TP en los diferentes laboratorios dentro de ciertos límites. Define el rango terapéutico entre las diferentes indicaciones clínicas, que se encuentran entre 2.0 y 4.5 de anticoagulación⁶⁹.

El riesgo de trombosis o embolias aumenta si el INR está por debajo de 2,0. Cuando el INR = 1,0, existe un mayor riesgo porque significa que en ese momento el paciente no está anticoagulado en absoluto. Por otra parte, el riesgo de hemorragias aumenta si el INR está por encima de 4. Cuanto más alto es el valor, mayor riesgo de sangrado. Los valores de INR entre 2–4 son los que tienen un menor riesgo conjunto de trombosis o hemorragia⁷⁰⁻⁷².

g. Dosificación del fibrinógeno

El método más preciso y utilizado para la valoración del fibrinógeno es el funcional de Glauss, para el cual se induce la coagulación del plasma mediante una concentración elevada de trombina, de modo que el tiempo de coagulación es

proporcional a la concentración de fibrinógeno, con escasa interferencia de otros elementos.

Ante una posible reducción del fibrinógeno por el método funcional, es recomendable proceder a su cuantificación por el método inmunológico con la finalidad de descartar una anomalía funcional de esta molécula (disfibrinogenemia)⁶⁷.

h. Tiempo de trombina (TT)

Se utiliza para detectar de forma específica alteraciones que afectan la conversión de fibrinógeno a fibrina, su intervalo normal se encuentra entre 16 y 24 segundos. Se realiza agregando trombina al plasma citratado y se mide el tiempo de formación del coágulo. El tiempo de trombina se prolonga en casos de deficiencias cuantitativas y alteraciones cualitativas del fibrinógeno, en presencia de anticoagulantes heparínicos o en presencia de productos de degradación del fibrinógeno, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada⁶⁷.

i. Pruebas especiales

Las anomalías en las pruebas anteriores deberán confirmarse con pruebas específicas de diagnóstico en centros especializados, ya sea procurando inhibidores circulantes (por lo general dirigidos contra el factor VIII y IX), o midiendo la actividad antigénica y coagulante del factor sospechoso en el plasma problema⁶⁷.

2.2.3 Anticoagulantes orales

Son sustancias que interfieren en el metabolismo de la vitamina K. La similitud estructural de estos fármacos y la vitamina K hace que se establezca un antagonismo reversible entre ambos, el cual no consiste en una simple acción competitiva, sino en un mecanismo complejo. La vitamina K en su forma reducida (hidroquinona) actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S) que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma a la vitamina K en su forma epóxido, la cual para

ser reutilizada en el proceso de carboxilación, debe ser transformada primero en quinona, por una enzima epóxido-reductasa y luego otra vez en hidroquinona por quinona-reductasa.

Los anticoagulantes orales actúan inhibiendo a la epóxido-reductasa y a un tipo de quinona-reductasa, lo que impide que se recupere la vitamina K para que participe en otros ciclos de carboxilación del ácido glutámico. Al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K hacen que su forma reducida se agote rápidamente y se produzcan los llamados factores acarboxilados o parcialmente carboxilados. Los residuos de ácido glutámico carboxilados presentes en las proteínas vitamina K-dependientes, son necesarios para el establecimiento de puentes de calcio con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias y de otras células sobre las que tienen lugar las reacciones del mecanismo de la coagulación⁷³.

Por otra parte, estos fármacos se clasifican en dos grupos, los derivados cumarínicos (biscumacetato de etilo, el acenocumarol o nicumalone, el femprocumon y la warfarina) y los derivados de la indonediona; sin embargo, estos últimos son poco utilizados debido a su toxicidad⁷⁴. Dentro de los derivados cumarínicos, los más utilizados en la práctica clínica son el acenocumarol y la warfarina sódica, cuyos valores terapéuticos deben ser un 10-15% de los valores controles de anticoagulación y se miden mediante la prueba del tiempo de protrombina⁸.

Usos de los anticoagulantes orales

Este grupo de fármacos es utilizado en profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas y embolismo pulmonar agudo⁷⁵. También son eficaces para prevenir tromboembolia venosa en pacientes en quienes se practican intervenciones quirúrgicas ortopédicas o ginecológicas, y embolización generalizada en sujetos con infarto agudo de miocardio, válvulas cardíacas protésicas, o fibrilación auricular crónica.

Es importante destacar que, antes de iniciar el tratamiento, se ordenan pruebas de laboratorio que, junto con el interrogatorio y la exploración física, permiten determinar defectos de la hemostasia que podrían hacer peligrosa la administración de

anticoagulantes orales, tales como, carencia congénita de un factor de la coagulación, trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal, anormalidades vasculares y otras⁴⁶.

2.2.3.1 Warfarina

Es un anticoagulante oral sintético derivado de la cumarina, uno de los medicamentos más prescritos a nivel mundial, utilizado para el tratamiento de fenómenos trombóticos⁸. Su metabolismo es principalmente hepático, mediante el sistema enzimático CYP2C9, por lo tanto, mutaciones específicas al igual que las de la vitamina K epóxido-reductasa son determinantes en su respuesta terapéutica⁷⁶⁻⁷⁸.

Mecanismo de acción

La warfarina es un anticoagulante capaz de interferir con el ciclo de conversión de la vitamina K, lo que impide la carboxilación de los factores de coagulación X, IX, VII, II en la porción N terminal de los mismos, dando como resultado la producción hepática de factores acarboxilados o parcialmente carboxilados con actividad coagulante reducida, generando productos inactivos que son incapaces de modificarse en presencia de calcio, para unirse al cofactor en la superficie de fosfolípidos. Además, actúa sobre las propiedades biológicas de los anticoagulantes naturales, las proteínas C Y S⁸

Este fármaco cumarínico no actúa en la circulación, sino que lo hace en el hígado y actúa únicamente *in vivo*, por lo cual se le denomina procoagulante indirecto, a diferencia de la heparina que actúa *in vivo e in vitro* denominándola anticoagulante directo. El efecto de la warfarina no es inmediato y no tiene acción sobre un trombo ya formado, pero evita su extensión y la formación de nuevos trombos, y ocurre generalmente dentro de las 24 horas que siguen a la administración del medicamento, sin embargo, puede retardarse 72 a 96 horas. El efecto farmacológico de una sola dosis de warfarina dura aproximadamente de 2 a 5 días⁷⁹.

Composición química

La warfarina sódica o 3-(4-acetonilbencil)-4-hidroxycumarina, es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos: las formas R y S. La forma S es tres veces más activa que la R, pero es eliminada más rápidamente. Este isómero es metabolizado por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P450) a metabolitos hidroxilados inactivos (hidroxycumarinas) que son excretados en la bilis. En cambio, la forma R es metabolizada por enzimas solubles citosólicas y convertida a alcoholes de warfarina, los cuales son excretados en la orina y poseen mínima actividad anticoagulante⁶⁹.

Indicaciones clínicas

La warfarina es el anticoagulante oral de elección en la prevención primaria y secundaria a corto y largo plazo de eventos trombóticos en pacientes con tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, válvulas cardíacas protésicas, enfermedad arterial coronaria y en individuos con alto riesgo quirúrgico, situaciones en las cuales se ha demostrado ampliamente su eficacia y seguridad⁶⁹.

Dosificación

La dosis habitual de warfarina es de 5 mg/día durante dos a cuatro días, seguidos por 2 a 10 mg/día según esté indicado por las mediciones del INR⁴⁶. Sin embargo, la dosis requerida para alcanzar un adecuado estado de anticoagulación con warfarina depende de variables como edad, género, índice de masa corporal, contenido alimentario de vitamina K, comorbilidad (como diabetes mellitus, enfermedad coronaria y falla cardíaca) y comedicación con fármacos que inducen o inhiben la farmacocinética de la warfarina, o que alteran la coagulación por otros mecanismos.

Cuando se compara dosis de 5 o 10 mg, los resultados no han sido concluyentes respecto a la efectividad, ya que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas pueden obedecer a la heterogenicidad de las poblaciones incluidas en los estudios⁸⁰. Por esta razón, la decisión de la mejor dosis inicial debe individualizarse de acuerdo con el contexto de cada paciente.

Efectos adversos e interacciones

La lista de fármacos y otros factores que pueden influir en la acción de los anticoagulantes orales es prodigiosa y está en expansión, por lo tanto, es necesario solicitar a los pacientes que informen la adición o eliminación de cualquier medicamento, incluso fármacos no prescritos y complementos alimenticios. Cualquier alteración en la integridad de las superficies epiteliales, modificaciones en la captación o en el metabolismo del anticoagulante o la vitamina K, transformaciones en la síntesis, función o depuración de cualquier factor involucrado en la hemostasia o la fibrinólisis resultan potencialmente peligrosas.

Dentro de los factores que originan un efecto disminuido de los anticoagulantes orales se describen: absorción reducida del fármaco, por unión a *colestiramina* en el tubo digestivo; incremento del volumen de distribución y semivida breve por hipoproteinemia, como en el síndrome nefrótico; cifras aumentadas de factores de la coagulación por embarazo; aumento de la depuración metabólica producto de la inducción de enzimas hepáticas (en especial CYP2C9) por barbitúricos, *carbamazepina* o *rifampicina*. En casi todas estas situaciones el TP estará acortado.

Por otra parte, las interacciones citadas con frecuencia que aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes que toman anticoagulantes incluyen: disminución del metabolismo debido a inhibición de CYP2C9 por *amiodarona*, antimicóticos del azol, *cimetidina*, *clopidogrel*, *cotrimoxazol*, *disulfiram*, *fluoxetina*, *isoniazida*, *metronidazol*, *sulfpirazona*, *tolcapona* o *zafirlukas*; desplazamiento de los sitios de unión de proteínas causados por diuréticos de asa o *valproato*.

En este sentido, es importante mencionar que la carencia relativa de vitamina K puede resultar de una dieta inadecuada, en especial cuando se aúna a eliminación de la flora intestinal por antimicrobianos. Las bacterias del intestino sintetizan la vitamina K y en consecuencia son una fuente importante de la misma. Por ello, los antibióticos pueden causar una prolongación excesiva del PT en pacientes que reciben warfarina y están controlados de manera adecuada⁴⁶.

Por otra parte, las concentraciones bajas de factores de coagulación pueden resultar del deterioro de la función hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o estados hipermetabólicos, como el hipertiroidismo. Por lo general, estos estados prolongan más el TP. Las interacciones importantes que no alteran el TP incluyen inhibición de la función de las plaquetas por medicamentos como la *aspirina* y la gastritis o ulceración franca inducida por antiinflamatorios⁴⁶.

Todo paciente bajo tratamiento con warfarina debe vigilar diariamente la posibilidad de sangrado en sus diferentes manifestaciones clínicas, tales como equimosis, epistaxis, sangrado gingival, rectorragia, hemoptisis, hematuria, metrorragias, etc. Además es importante que conozca que algunos síntomas pueden sugerir sangrado, tales como lipotimias, síncope, disnea y melena⁸¹.

2.2.4 Antibióticos

Los antibióticos son sustancias químicas, obtenidas de microorganismos vivos o por medio de procesos semisintéticos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento de microorganismos patogénicos y eventualmente, destruirlos⁸².

2.2.4.1 Clasificación

Los antibióticos pueden clasificarse según diferentes criterios, Días⁸² propone catalogarlos de acuerdo a su espectro de acción, su acción biológica y su mecanismo de acción, tal y como se indica a continuación:

a. Clasificación según el espectro de acción

Esta clasificación se basa en la eficacia terapéutica contra determinadas especies de microorganismos (Tabla 1), para fines médicos y odontológicos los autores consideran esta la mejor forma de clasificar los antibióticos.

Tabla 1. Clasificación de los antibióticos según el espectro de acción.

ACCIÓN PRINCIPAL	ANTIBIÓTICOS
Contra bacterias Gram positivas	Penicilinas G, penicilina V, macrólidos, lincosamidas, rifamicina, vancomicina.
Contra bacterias Gram negativas (prevotellas y porfiromonas)	Aminoglucósidos y fluoroquinolonas
Similar contra bacterias Gram positivas y Gram negativas	Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de tercera generación, tetraciclinas, cloranfenicol
Contra bacterias anaerobias	Penicilinas G, lincosamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, metronidazol
Contra espiroquetas Contra hongos	Penicilinas G, cefalosporinas, tetraciclinas nistatina, anfotericina B, ketoconazol, itraconazol
Sobre otros microorganismos (rickettsias, micoplasma, micobacterias y chlamydias)	Tetraciclinas y cloranfenicol

b. Clasificación según la acción biológica

De acuerdo con este criterio, los antibióticos se clasifican en **bactericidas**, cuando son capaces de ocasionar la muerte de los microorganismos sensibles, estando en las concentraciones que habitualmente alcanzan en la sangre, y en **bacteriostáticos**, cuando inhiben el crecimiento y la multiplicación de los microorganismos sensibles sin destruirlos.

c. Clasificación según mecanismo de acción

Esta clasificación se basa en el mecanismo por el cual un antibiótico es capaz de inhibir el crecimiento o destruir una célula bacteriana. En función del mecanismo de acción, los antibióticos pueden dividirse en cuatro grandes grupos: los que actúan sobre la pared celular, sobre la síntesis de proteínas, sobre la síntesis de ácidos nucleicos y sobre la membrana citoplasmática⁸³. Estos mecanismos serán descritos a continuación:

Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana

Las paredes bacterianas contienen macromoléculas complejas (mucopéptidos y peptidoglucanos) formadas por vías biosintéticas que no existen en las células de mamíferos. Los antibióticos betalactámicos (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas), de uso muy extenso, se fijan a proteínas específicas bloqueando la actividad de las transpeptidasas requeridas para el entrecruzamiento de las cadenas lineales de peptidoglucano, paso final de la síntesis de la pared celular. La inhibición de estas enzimas por los antibióticos betalactámicos reduce la síntesis de la pared celular; además estos antibióticos activan las enzimas autolíticas que destruyen la misma. En microorganismos susceptibles estas acciones son bactericidas.

Otros antibióticos como la cicloserina y la vancomicina, pueden alterar la síntesis de la pared celular bacteriana mediante el bloqueo de la formación de precursores de mureína (peptidoglucano) o impidiendo la producción de cadenas lineales del mismo.

Inhibición de la síntesis de proteínas

Los mecanismos de síntesis de proteínas en los microorganismos no son idénticos a los de las células de los mamíferos, por lo que muchos de los antibióticos de uso común actúan selectivamente inhibiendo el proceso en las bacterias. Las tetraciclinas se fijan a la subunidad 30S ribosómica y bloquean la adherencia del complejo aminoacilo-tRNA. Por su parte, los aminoglucósidos también interactúan con la subunidad 30S ribosómica pero con receptores diferentes y este enlace bloquea la formación del complejo 70S de iniciación.

La subunidad 50S de los ribosomas bacterianos contiene receptores específicos para eritromicina y clindamicina. Estos dos fármacos pueden inhibir la formación del complejo de iniciación e interfieren en las reacciones de translocación. Por otro lado, el cloranfenicol se fija a la subunidad 50S ribosómica y bloquea la actividad de la peptidiltransferasa.

Ni las tetraciclinas ni el cloranfenicol son del todo selectivas en sus acciones, ya que también pueden inhibir la síntesis de proteínas en ciertas células de los mamíferos.

Inhibición de la síntesis de ácido nucleico

Varios fármacos actúan a este nivel. Las quinolonas y las fluoroquinolonas bloquean la síntesis de ácido nucleico mediante la inhibición de la AND girasa, la enzima que convierte el AND superenrollado en una forma relajada; rifampicina es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ADN.

La síntesis del ácido nucleico depende del ácido fólico, que actúa como una coenzima en numerosas reacciones biosintéticas. Los seres humanos obtienen el folato de la alimentación, pero numerosos microorganismos deben sintetizar esta sustancia. Las sulfonamidas inhiben la síntesis de folato bacteriano en el paso en el que actúa la dihidropteroato sintetasa, comportándose como antimetabolitos del sustrato endógeno PABA. Del mismo modo, el trimetoprim es un antimetabolito del ácido fólico que bloquea de manera selectiva a las dihidrofolato reductasas de las bacterias y de los protozoarios.

Dislocación de la permeabilidad de la membrana celular

Aunque las membranas celulares de los microorganismos actúan de modo semejante a las células de mamíferos, su composición química es característica. Esta diferencia permite la acción tóxica selectiva de ciertos antibióticos. Las polimixinas dislocan la permeabilidad selectiva de las membranas celulares bacterianas mediante la inserción en la bicapa lipídica y por medio de la formación de poros artificiales. Los antibióticos poliénicos (por ejemplo, la anfotericina B) se fijan a componentes de

membranas que solo existen en las células microbianas, por ejemplo, el ergosterol. Los antimicóticos imidazólicos actúan como inhibidores selectivos de las enzimas que intervienen en la síntesis de esteroides, componentes esenciales de las membranas micóticas⁸³.

2.2.4.2 *Betalactámicos*

Son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Son medicamentos de gran utilidad que comparten el mismo mecanismo de acción: inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana formada por peptidoglucanos, específicamente, actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana.

Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico⁴⁶.

Los antibióticos betalactámicos se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes. Para efectos de este estudio se describirá con mayor detalle el grupo de las penicilinas.

Características comunes

Los antibióticos betalactámicos poseen aspectos comunes dentro de los cuales se encuentran los siguientes:

1. Su estructura básica, es decir, la presencia del núcleo β -lactámico, cuya integridad es indispensable para la acción antibiótica
2. Su mecanismo de acción, debido a que inhiben la síntesis del peptidoglucano, debilitando la pared bacteriana, y por lo tanto, producen tendencia a la rotura de la pared, a la lisis de la bacteria, o bien, por medio de la activación de las autolisinas la destrucción rápida de las bacterias nacientes.
3. Su farmacocinética, en general, estas sustancias poseen gran sensibilidad a la acidez gástrica. De aquí, que se absorben poco o nada por vía digestiva. No

obstante, a los derivados sintéticos y semisintéticos se les ha conferido una mayor resistencia al medio ácido mediante la adición de las cadenas laterales.

4. El metabolismo de los antibióticos β -lactámicos es casi nulo, manteniendo la forma activa hasta su eliminación predominante por el riñón en forma activa.
5. Sus efectos adversos son poco frecuentes, y generalmente de poca importancia clínica, ya que actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis.

2.2.4.2.1 Penicilinas

Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, el cual consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium spp.* Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas.

De acuerdo a Días⁸², las penicilinas se clasifican de la siguiente manera:

a. Penicilinas naturales

También conocidas como benzilpenicilinas o Penicilinas G, son producidas por los hongos y se clasifican en Penicilinas G Potásica, Procaína y Benzatina. Estas tienen mala absorción por vía oral, debido a que son inactivadas por los jugos gástricos, mientras que por vía intramuscular permiten una completa absorción. Estos fármacos se distribuyen por todo el organismo y se eliminan por vía renal, su metabolismo es pobre y debido a que su vida media plasmática es corta es necesario administrar altas dosis de forma continua para mantener niveles séricos adecuados.

b. Penicilinas semisintéticas

Este grupo de penicilinas es obtenido agregando antecesores al medio nutritivo en el que crecen los hongos productores de las penicilinas naturales, o por medio de modificaciones de la cadena lateral del ácido 6-aminopenicilánico. Dentro de las penicilinas semisintéticas se destacan la ampicilina y la amoxicilina, que debido a que no son inactivadas por los jugos gástricos se pueden administrar por vía oral, siendo las más interesantes en el aspecto práctico para la odontología.

c. Penicilinas resistentes a las betalactamasas

Las penicilinas naturales y semisintéticas no son eficaces en el tratamiento de infecciones provocadas por estafilococos resistentes a la penicilina. Las isoxazolilpenicilinas (oxacilina y dicloxacilina), la nafcilina y la meticilina son altamente selectivas, indicadas casi exclusivamente para el tratamiento de este tipo de infecciones. Actualmente su utilización se reserva para el tratamiento de infecciones provocadas por cepas productoras de penicilinasas, especialmente de *Staphylococcus aureus*.

Mecanismo de acción

Las penicilinas actúan como todos los β -lactámicos mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana por medio del bloqueo de la transpeptidación, es decir, unión de las cadenas de peptidoglucano mediante los enlaces tetrapeptídicos. La pared bacteriana pierde así su resistencia, se deforma, y finalmente, se rompe. Las penicilinas son antibióticos bactericidas solo en la fase de proliferación del germen⁸⁴.

Aplicaciones profilácticas de las penicilinas

A poco de su descubrimiento se demostró la eficacia de la penicilina para erradicar microorganismos y, como es de esperar, surgieron esfuerzos por demostrar que también era eficaz para evitar infecciones en hospedadores sensibles. En consecuencia, estos antibióticos se han administrado en casi todas las situaciones en que hay algún riesgo de invasión bacteriana.

Dado que la profilaxia se ha investigado en medios controlados, se sabe con certeza que la penicilina es muy eficaz en algunas situaciones, mientras que en otras es inútil y puede ser peligrosa, y en otras más su utilidad es cuestionable. En general, si se utiliza un solo fármaco eficaz y no tóxico para prevenir una infección causada por un microorganismo específico o para erradicar una infección incipiente, la quimioprofilaxia suele tener éxito. Por el contrario, cuando la finalidad de la profilaxia es impedir la colonización o la infección causada por cualquier microorganismo presente en el entorno del paciente, la profilaxia suele fracasar⁴⁶.

2.2.4.1.1 Amoxicilina

Es una aminopenicilina semisintética de amplio espectro del grupo de los antibióticos β -lactámicos, de habitual uso oral. Presenta un espectro más amplio frente a microorganismos Gram-negativos que otras penicilinas, conservando su acción frente a gérmenes Gram-positivos⁸⁵.

Las características de este antibiótico consisten en:

1. Mayor resistencia a la acidez gástrica
2. Mejor absorción intestinal
3. Aumento del espectro antimicrobiano frente a algunos bacilos gramnegativos, como son, el *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus spp*⁸⁴.

Indicaciones clínicas

Este fármaco está indicado para el tratamiento de infecciones otorrinolaringológicas y del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y tejidos blandos e infecciones del tracto genitourinario; además, es utilizado para tratar infecciones odontoestomatológicas, infecciones del tracto gastrointestinal (fiebre tifoidea y paratifoidea), enfermedad de Lyme o Borreliosis, en el tratamiento de la infección precoz localizada (primer estadio o eritema migratorio localizado) y de la infección diseminada, infecciones del tracto biliar y en el tratamiento de *Helicobacter pylori* (en asociación)⁸⁵.

Adicionalmente es utilizado como profilaxis de la endocarditis bacteriana en procedimientos dentales, ya que, cualquier procedimiento que lesiona una membrana donde existe un gran número de bacterias (ejemplo la cavidad oral) originará una bacteriemia transitoria. Los estreptococos de la boca casi siempre penetran en la circulación y algunas veces se adhieren a una superficie valvular dañada o anormal, originando endocarditis. En estos casos la quimioprofilaxia va orientada hacia estos microorganismos⁴⁶.

Dosificación

La dosis de amoxicilina descrita para el tratamiento de infecciones odontogénicas en adultos es de 250 a 500 mg/8 h o 1000 mg/8 a 12 h. Asimismo, en pacientes con insuficiencia renal crónica la dosis es de 500 mg/12-24 h, mientras que la dosis pediátrica corresponde a 50 mg/kg/día en 3 dosis³¹.

Adicionalmente, la indicación de este fármaco en la profilaxis de la endocarditis bacteriana con el objetivo de prevenir la aparición de infección a partir de la puerta de entrada que produce la actuación terapéutica en cavidad bucal, requiere que exista un riesgo importante de infección, por las características del tratamiento odontológico y por las condiciones cardiacas del paciente. Con esa finalidad se utiliza en adultos a una dosis de 2 g VO, mientras que en niños 50 mg/Kg VO 1 hora antes del procedimiento odontológico³².

Efectos adversos

En términos generales, la amoxicilina es un fármaco bien tolerado, sus efectos adversos comúnmente informados corresponden a los trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos); sin embargo, estos se presentan con mayor frecuencia cuando es utilizada su combinación con ácido clavulánico⁸⁶, la cual ha sido asociada además como una de las causas más frecuente de lesión hepática inducida por fármacos⁸⁷.

Este fármaco puede ocasionar reacciones alérgicas tras su toma inmediata o después de un periodo variable (desde horas hasta días), provocando urticaria, angioedema, anafilaxia, edema laríngeo, broncoespasmo o hipotensión⁸⁸.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque, alcance y diseño de investigación

La presente investigación, concierne al enfoque cuantitativo, el cual utiliza la recolección de datos para probar hipótesis, con base en la medición numérica y el análisis estadístico⁸⁹, debido a que se obtuvieron valores numéricos que permitieron comprobar si la administración de amoxicilina aumenta la acción anticoagulante de la warfarina.

Por otra parte, de acuerdo con su alcance, corresponde a un estudio correlacional, el cual tiene como propósito conocer la relación que existe entre dos o más categorías o variables en un contexto particular⁸⁹. En este estudio, se evaluó el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina producto de su administración concomitante.

Adicionalmente, compete a un diseño experimental, el cual se refiere a un estudio en el que se manipulan intencionalmente una o más variables independientes para analizar las consecuencias que esto conlleva en una o más variables dependientes, dentro de una situación de control para el investigador⁸⁹. En este caso, la variable independiente correspondió al tratamiento farmacológico que fue suministrado para analizar las consecuencias producidas sobre la hemostasia, la cual representa la variable dependiente.

De igual manera, se cataloga como un experimento puro, de diseño con posprueba y grupo control, el cual incorporó la administración de posprueba una vez que concluyó la manipulación de la variable independiente para los grupos que componen el experimento, unos que recibieron tratamientos farmacológicos (grupos

experimentales) y otros que recibieron los vehículos en los cuales los fármacos utilizados en los grupos experimentales fueron diluidos (grupos controles)⁸⁹, con la finalidad de determinar el efecto sobre la hemostasia producto a la administración de los tratamientos.

3.2 Sistema de variables

3.2.1 Variable independiente

Están representadas por los siguientes fármacos y vehículos, los cuales fueron suministrados a los distintos grupos de estudio:

Fármacos:

- ✓ Warfarina
- ✓ Amoxicilina
- ✓ Warfarina + amoxicilina

Vehículos en los cuales los fármacos fueron diluidos:

- ✓ Agua destilada
- ✓ Solución salina
- ✓ Agua destilada + solución salina

3.2.2 Variable dependiente

La variable dependiente de este estudio fue la hemostasia, la cual se determinó mediante los siguientes indicadores:

- ✓ Tiempo de Protrombina (TP)
- ✓ Índice Normalizado Internacional (INR)

3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

En función de los objetivos preestablecidos, la técnica de recolección de datos empleada para este estudio correspondió a la observación directa, para determinar los TP y los INR. Se emplearon dos fichas de registro como instrumentos de recolección de datos en donde se plasmó la información relacionada con los objetivos específicos planteados en la investigación, las cuales fueron tomadas de estudios previos⁹⁰.

De esta manera, los instrumentos estuvieron identificados con la fecha del experimento, el grupo de estudio y el tipo de tratamiento. El primero incluyó datos como el peso del animal, la dosis, el volumen de la solución a inyectar y una columna en la cual se registraron los imprevistos presentados durante la aplicación del tratamiento (Anexo A), y en el segundo fueron registrados el TP y el INR determinados en los animales de estudio (Anexo B).

3.4 Materiales y procedimientos

3.4.1 Ejemplares biológicos

Se utilizó una muestra homogénea en cuanto a línea, sexo, edad y peso corporal, constituida por ratas adultas machos de ocho semanas de edad de la línea BIOU: Sprague Dawley, con peso corporal comprendido entre 279 y 392 g, provenientes del Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), debido a que estudios previos reportan que esta línea tiene predisposición a padecer de trombosis arteriovenosas⁹¹, lo cual se asemeja a la necesidad de terapia anticoagulante en humanos.

Se trabajó con una muestra de 68 ratas de las cuales 20 fueron utilizadas en estudios piloto y 48 en el experimento definitivo. Para establecer el número de animales a utilizar en el estudio, se aplicó el método basado en la experiencia de investigaciones previas^{90,92}. En este sentido, el número de ejemplares biológicos incluido fue similar al reportado en estudios experimentales realizados en animales de la misma línea en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Los Andes, en los que se han investigado aspectos relacionados con la hemostasia, con el propósito de obtener resultados estadísticamente confiables y asegurar la

validez de la investigación. Adicionalmente, los animales fueron distribuidos aleatoriamente en seis grupos, tres de ellos conformados por 10 animales cada uno que recibieron tratamientos farmacológicos (grupos experimentales) y los tres restantes constituidos por 6 animales cada uno que recibieron los vehículos en los cuales los fármacos utilizados en los grupos experimentales fueron diluidos (grupos controles).

3.4.2 Fármacos y reactivos

Warfarina (Anasmol®): comprimidos de 5 mg (producto comercial Laboratorio Farmacéutico Rowe. Lote 29E0716), triturados y disueltos en agua destilada a una concentración de 0,31 mg/mL (un comprimido de 5 mg en 16 mL de agua destilada).

Amoxicilina (Amoxival®): cápsulas de 500 mg (producto comercial Laboratorio Farmacéutico Valmorca. Lote 74), cuyo contenido fue disuelto en solución salina a una concentración de 25 mg/mL (una cápsula de 500 mg en 20 mL de solución salina).

Halotano: líquido para anestesia por inhalación (producto comercial Laboratorio Halocarbon. Lote E30414) utilizado para anestesiarse a los animales al momento de tomar las muestras y practicar la eutanasia.

Citrato de sodio: anticoagulante presente en los tubos que fueron utilizados para recolectar las muestras sanguíneas, en una concentración de 3,8% una relación de 3:1.

Tromboplastina cálcica humana (Thromborel ®): utilizado para analizar el tiempo de protrombina (TP) según el método de Quick para la determinación de los factores de coagulación II, V, VII y X.

3.4.3 Conformación de los grupos de estudio

Grupo A (Grupo control warfarina, n=6): a este grupo se le administró 1 mL/kg de agua destilada, una vez al día durante 5 días y se mantuvo bajo las mismas condiciones ambientales y de alimentación que los demás grupos de estudio.

Grupo B (Grupo control amoxicilina, n=6): este grupo recibió 1 mL/kg de solución salina, una vez al día durante 2 días y se mantuvo bajo las mismas condiciones ambientales y de alimentación que los demás grupos de estudio.

Grupo C (Grupo control combinación warfarina + amoxicilina, n=6): los animales de este grupo recibieron inicialmente 1 mL/kg de agua destilada durante 3 días, y a partir del 4to día se les administró, aproximadamente 10 minutos después de la administración del agua destilada, 1 ml/kg de solución salina durante 2 días.

Grupo D (Grupo warfarina, n=10): a los animales de este grupo se les administró una dosis de 0,20 mg/kg de warfarina una vez al día, durante 5 días. Esta dosis fue establecida a partir de los resultados obtenidos en la prueba piloto.

Grupo E (Grupo amoxicilina, n=10): los animales de este grupo recibieron una dosis de 50 mg/kg de amoxicilina, una vez al día, durante 2 días. Esta dosis se calculó utilizando el método de extrapolación de dosis humana a animales de laboratorio^{93,94}.

Grupo F (Grupo combinación warfarina + amoxicilina, n=10): los animales de este grupo recibieron inicialmente una dosis de 0,20 mg/kg de warfarina durante 3 días, y a partir del 4to día se les administró, aproximadamente 10 minutos después de la administración de warfarina, 50 mg/kg de amoxicilina por 2 días, para un total de 5 días de tratamiento con warfarina y 2 días de tratamiento combinado.

3.4.4 Administración de los tratamientos

Los tratamientos con warfarina y agua destilada fueron administrados por vía intragástrica (IG), mientras que los tratamientos con amoxicilina y solución salina se inyectaron por vía intraperitoneal (IP); todos mediante jeringas plásticas de 1 mL. La dosis y la duración de los mismos dependieron del grupo al que pertenecía cada animal.

3.4.5 Pruebas de laboratorio

Una vez administrados los diferentes tratamientos, se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio:

Determinación del tiempo de protrombina (método de Quick)

Para obtener las muestras de sangre los animales fueron anestesiados en una cámara de anestesia utilizando halotano. Luego aplicando un estímulo de dolor se comprobó que el animal se encontraba anestesiado. Posteriormente se procedió a aperturar el tórax y se obtuvo rápidamente la sangre de la vena cava inferior.

En un Eppendorf™ que contenía 0,1 ml de anticoagulante (citrato de sodio), se añadió al vacío 0,9 mL de sangre, se mezcló y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos. El plasma sobrenadante fue trasvasado a un tubo de ensayo utilizando una micropipeta. Posteriormente, se colocó el plasma en baño de agua a 37° C, durante 2 a 3 minutos.

En otro tubo limpio y seco, se colocó 0,2 mL del reactivo de tromboplastina cálcica y se preincubó a 37° C durante 2 a 3 minutos. Se pipeteó 100 microlitros (0,1 mL) del plasma preincubado y se agregó rápidamente al tubo que contenía los 0,2 mL de reactivo, disparando simultáneamente el cronómetro.

El tubo se mantuvo dentro del baño de agua y cerca de una fuente de luz, por 5 a 6 segundos, se sacó e inclinó suavemente, y se detuvo el cronómetro en el momento de aparición del coágulo. El tiempo transcurrido fue considerado como TP.

Determinación del INR

La conversión del TP a INR se efectuó aplicando la siguiente fórmula:

$$INR = \left[\frac{TP \text{ ejemplar biológico}}{Tp \text{ control del laboratorio}} \right]^{1.51}$$

3.4.6 Prueba piloto

Para asegurar la viabilidad y confiabilidad de esta investigación y cumplir con las normas bioéticas requeridas para el trabajo con animales de laboratorio se realizaron varias pruebas piloto, constituidas en total por 20 ratas adultas machos de la línea BIOU: Sprague Dawley, con un peso comprendido entre 320 g y 380 g. Las mismas se desarrollaron durante el periodo de julio de 2018 a enero de 2019, en las instalaciones del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina y en el Bioterio de la Universidad de Los Andes.

Estas pruebas tuvieron como finalidad establecer la dosis de los fármacos a utilizar (principalmente warfarina) en el experimento y adquirir destrezas para la correcta manipulación de los animales, la determinación del peso corporal de los mismos, el cálculo de las dosis de los tratamientos y su administración.

En este sentido, la primera prueba fue realizada con el objetivo de determinar la dosis de warfarina a administrar en los animales de experimentación, ya que, en los estudios consultados^{90,92} los tratamientos con este fármaco tenían una duración máxima de 3 días, y para efectos de la investigación se pretendía simular la administración de warfarina conjuntamente con la amoxicilina cuyo esquema antibiótico en odontología suele ser de 7 días, por lo tanto los animales debían sobrevivir durante 10 días de tratamiento, es decir, 3 días de warfarina para lograr la anticoagulación (indicado en estudios previos) y 7 días de tratamiento combinado.

Tomando como referencia uno de los estudio consultados⁹⁰, fueron utilizados 4 animales, a los cuales se les administraron dosis de warfarina de 0,3 mg (n=2) y 0,2 mg (n=2) mg por vía IG durante 3 días. En el transcurso de esta prueba fallecieron los animales que recibieron dosis de 0,3 mg, (presentando signos de hemorragia,

piloerección y decaimiento antes de su muerte), por lo que se decidió utilizar como dosis de warfarina 0,2 mg; los valores de TP e INR de estos animales se observan en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de TP e INR (10 días de tratamiento de warfarina vía IG).

Rata	TP	INR
1	26	2,18
2	30	2,56

Adicionalmente, fue necesario realizar una prueba que permitiera verificar que con la dosis elegida se lograba anticoagulación en los animales al 4to día, es decir luego de 3 días de administrarles warfarina, ya que se pretende simular las condiciones de un paciente bajo tratamiento con este fármaco que mantiene un INR estable al momento de iniciar la administración concomitante con amoxicilina. Con esta finalidad fueron utilizadas 2 ratas a las cuales se les determinó el TP e INR (Tabla 3) luego de administrarles warfarina durante 3 días a una dosis de 0,2 mg/kg. Los resultados obtenidos indicaron que se podría iniciar el tratamiento con amoxicilina al 4to día, ya que, los animales al 3er día de tratamiento con warfarina se encuentran anticoagulados.

Tabla 3. Valores de TP e INR (3 días de tratamiento de warfarina vía IG)

Rata	TP	INR
1	35	3,44
2	40	3,55

Posteriormente, con la finalidad de observar el comportamiento de los animales frente al tratamiento con amoxicilina y a la combinación de este con warfarina fueron utilizados 8 animales divididos en 2 grupos de 4 cada uno. Un primer grupo que recibió amoxicilina 50 mg/kg por vía IG y al cabo de 7 días de tratamiento se

tomaron las muestras para determinar el TP e INR (Tabla 4), y un segundo grupo que recibió warfarina (0,2 mg/kg) por vía IG durante 3 días y al 4to día se dio inicio al tratamiento concomitante con amoxicilina (50 mg/kg). En este último grupo 2 animales murieron durante las primeras 48 horas de tratamiento combinado, y al 4to día de tratamiento se decidió obtener muestras para determinar el TP e INR en los 2 animales restantes, debido a que presentaban características que demostraban deterioro en su salud (piloerección, respiración rápida y superficial, temblores, apatía y cambio en la coloración de los ojos) (Tabla 5).

Tabla 4. Valores de TP e INR (7 días de tratamiento de amoxicilina vía IG).

Rata	TP	INR
1	11	0,82
2	12	0,91
3	11	0,82
4	13	1

Tabla 5. Valores de TP e INR (4 días de tratamiento combinado vía IG).

Rata	TP	INR
1	11	0,82
2	19	1,53

En esta fase se obtuvieron los siguientes hallazgos:

1. Se observaron cambios a nivel intragástrico al momento de la disección realizada en los animales que recibieron la combinación (Figura 1A), que sugerían sangrado gastrointestinal por irritación de la mucosa, producto de la administración conjunta de los fármacos por vía IG. Adicionalmente, los animales no se encontraban anticoagulados al momento de la obtención de la muestra.

2. Los animales que recibieron solo amoxicilina no denotaron cambios en sus órganos al momento de la disección (Figura 1B), y los resultados de los análisis indicaron un TP e INR dentro de los valores normales.

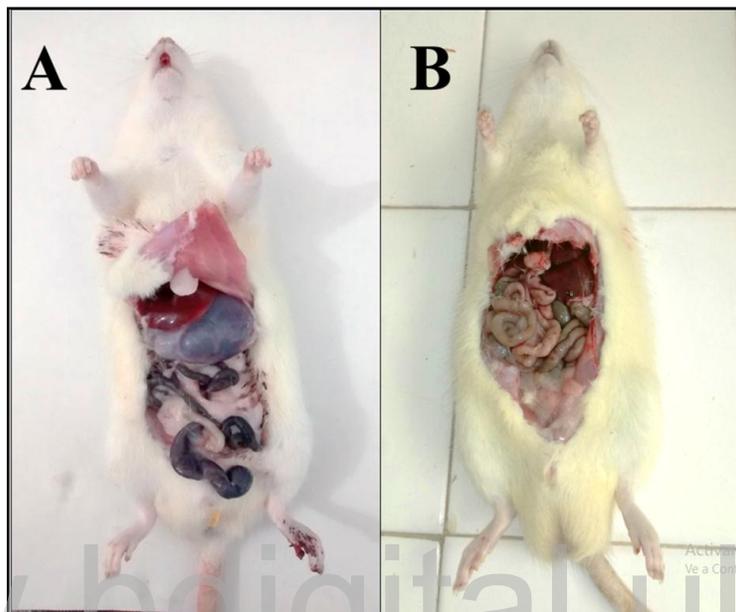


Figura 1. A. Fotografía de los órganos de un animal que recibió combinación de tratamientos. B Fotografía de los órganos de un animal que recibió solo amoxicilina. Fuente propia.

Estos resultados sugirieron que la suma de la lesión producida por la administración combinada de warfarina y amoxicilina por vía IG y el efecto anticoagulante de la warfarina podrían estar ocasionando hemorragias gástricas (por tanto la muerte prematura en los animales) y alterando la absorción de los fármacos. Motivo por el cual se decidió cambiar la vía de administración de la amoxicilina de la vía IG a la vía IP.

Con este propósito se utilizaron 6 animales divididos en dos grupos de 3 ejemplares cada uno: al primer grupo se les administró warfarina por vía IG durante 3 días y al 4to día se inició el tratamiento concomitante con amoxicilina por vía IP, mientras que al segundo grupo se les administró sólo amoxicilina por vía IP.

En esta prueba, 24 horas después de la administración de amoxicilina en el grupo que recibía tratamiento combinado, uno de los animales (Rata 3) presentó signos de

hemorragia nasal, piloerección y cambios en la coloración de los ojos, lo que sugería un deterioro de su condición general y por lo tanto una muerte inminente, por lo que se decidió sacrificarlo. Un hallazgo similar se observó a las 48 horas (Rata 1) y a las 72 horas (Ratas 2 y 4) (Figura 2A). En todos los animales al momento del sacrificio se recolectaron las muestras de sangre para determinar el TP e INR (Tabla 6). En consecuencia se decidió obtener también las muestras de sangre para calcular los valores de TP e INR de los animales que recibieron solo amoxicilina luego de 72 horas de tratamiento (Tabla 7), los cuales para el momento mantenían un aspecto saludable (Figura 2B).



Figura 1. A. Fotografía de animales que recibieron combinación de tratamientos. B Fotografía de animales que recibieron solo amoxicilina. Fuente propia.

Tabla 6. Valores de TP e INR en animales bajo tratamiento combinado de warfarina vía IG y amoxicilina vía IP.

Rata	Días de tratamiento	TP	INR
1	2	>1 min	5,62
2	3	>1 min	5,62
3	1	>1 min	5,62
4	3	>1 min	5,62

Tabla 7. Valores de TP e INR (4 días de tratamiento de amoxicilina vía IP).

Rata	TP	INR
1	13	1
2	12	0,91
3	12,5	0,95

Con base en los resultados obtenidos, se pudo demostrar que los animales que solo recibían tratamiento con amoxicilina presentaron un TP e INR dentro de los valores normales, mientras que los valores obtenidos en los animales bajo tratamiento combinado denotaron sobreanticoagulación.

Los hallazgos obtenidos sugirieron que el tratamiento combinado de amoxicilina y warfarina en estos animales resulta mortal al cabo de varios días, por lo que no fue posible seguir el esquema de tratamiento de amoxicilina utilizado usualmente en odontología. Por lo tanto, se planteó un esquema de combinación de 48 horas, de forma tal que se pudiera determinar el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en animales de línea BIOU: Sprague Dawley.

3.5 Aspectos bioéticos

La ampliación de los conocimientos biológicos y el desarrollo de mejores medios de protección de la salud y bienestar de los humanos y animales obligan a recurrir a la experimentación en animales vivos de una gran variedad de especies, lo cual sólo debe realizarse después de considerar debidamente la necesidad de su utilización.

El Código de Ética para la vida publicado en el año 2011 por el Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias intermedias de la República Bolivariana de Venezuela⁹⁵ establece fundamentos bioéticos los cuales fueron aplicados en el desarrollo de esta investigación, tales como:

- 1 Fue utilizada la cantidad mínima de animales necesarios para obtener resultados estadísticamente válidos.

- 2 Fueron empleadas las técnicas y herramientas experimentales necesarias para minimizar el sufrimiento de los animales.
- 3 Se seleccionó una línea de animales apropiada a los objetivos de la investigación.
- 4 Los animales utilizados en este experimento no fueron utilizados en nuevas investigaciones.
- 5 La eutanasia se llevó a cabo mediante un procedimiento no doloroso.
- 6 Los animales fueron tratados como organismos vivos sensibles, durante todo el experimento, evitando o minimizando su incomodidad, sufrimiento y dolor.
- 7 Los autores de la investigación poseían la preparación pertinente para el manejo de animales de laboratorio.
- 8 El proyecto de este Trabajo Especial de Grado fue sometido a la evaluación y aprobado por la comisión de bioética de BIOULA. Código CE BIOULA/118.

3.6 Plan de análisis de resultados

Una vez suministrados los tratamientos y recolectada la información, se empleó el paquete estadístico SPSS versión 25, en el cual se vaciaron y procesaron los resultados obtenidos. Se calcularon indicadores estadísticos descriptivos como la media aritmética, desviación típica y error típico de la media para las variables peso corporal del total de ratas que conformaron la muestra y el TP e INR, según grupos de investigación.

Para el análisis inferencial se efectuaron pruebas de hipótesis estadísticas a un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$), empleando las pruebas t de Student de muestras independientes y el Análisis de Varianza (ANOVA) unifactorial; finalmente, para determinar la diferencia entre los grupos se utilizó la prueba de Tukey.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en función de los objetivos específicos planteados en la investigación. La muestra estuvo conformada por 48 ratas machos de la línea BIOU: Sprague Dawley, cuyos pesos corporales oscilaron entre 279 y 392 gramos. En la Tabla 8 se presentan los valores correspondientes a los estadísticos descriptivos: media, mediana, desviación típica, asimetría, curtosis y error típico del peso corporal de los animales.

Tabla 8. Peso de las ratas en estudio (n=48)

		Estadístico	Error típ.
Peso (gramos)	Media	334,06	2,966
	Mediana	334,50	
	Desv. típ.	20,546	
	Asimetría	,263	,343
	Curtosis	1,642	,674

A continuación se presentan los estadísticos descriptivos de las variables en estudio, TP e INR, de cada uno de los grupos experimentales (warfarina, amoxicilina y la combinación warfarina + amoxicilina) y sus correspondientes grupos controles. De igual manera, se muestra el resultado de la prueba t de Student para muestras independientes efectuada para probar hipótesis de igualdad de medias, entre cada grupo experimental y su grupo control. Resulta oportuno señalar que en todos los grupos de estudio las variables TP e INR, presentaron una distribución normal, por ello, se calculó la prueba t de Student para muestras independientes.

4.1 Efecto de la administración de la warfarina sobre la hemostasia

En la Tabla 9 se muestran los estadísticos descriptivos de las variables TP e INR de los grupos warfarina y control warfarina, mientras que los resultados de las pruebas de laboratorio aplicadas a cada uno de los ejemplares, tanto del grupo experimental como de su grupo control, se muestran en los Anexos C y D respectivamente. Se observa en TP un promedio de 11,50 segundos, una variación media de 0,6723 segundos y un error típico de la media de 0,2745 segundos para el grupo control, mientras que para el grupo experimental que recibió la warfarina la media aritmética fue de 49,49 segundos, desviación típica de 15,1031 segundos y error típico de la media de 4,7760 segundos. Se determinó significancia estadística ($p=0,000$), cuando se comparó el grupo control y el grupo experimental de la warfarina, a través de la prueba t de Student para muestras independientes a un nivel de confianza del 95%, con una media aritmética mayor para el grupo experimental en comparación con el grupo control (Figura 3).

En cuanto al INR, se obtuvo un promedio de 1,00; una variación media de 0,05899 y un error típico de la media de 0,02408 segundos para el grupo control, en contraste, para el grupo experimental la media aritmética fue de 4,50; desviación típica de 1,41773 y error típico de la media de 0,44833. La comparación entre el grupo control y el grupo experimental de la warfarina, a través de la prueba t de muestras independientes a un nivel de confianza del 95%, evidenció una media aritmética mayor para el grupo experimental en comparación con el grupo control (Tabla 9 y Figura 4) con significancia estadística ($p=0,000$).

En el Anexo E se hallan las hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la warfarina sobre el TP y el INR.

Tabla 9. Comparación de la warfarina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p-valor
TP (seg)	Control warfarina	6	11,500	,6723	,2745	,000(*)
	Warfarina	10	49,490	15,1031	4,7760	
IN R	Control warfarina	6	1,0000	,05899	,02408	,000(*)
	Warfarina	10	4,5010	1,41773	,44833	

(*) Existen diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$)

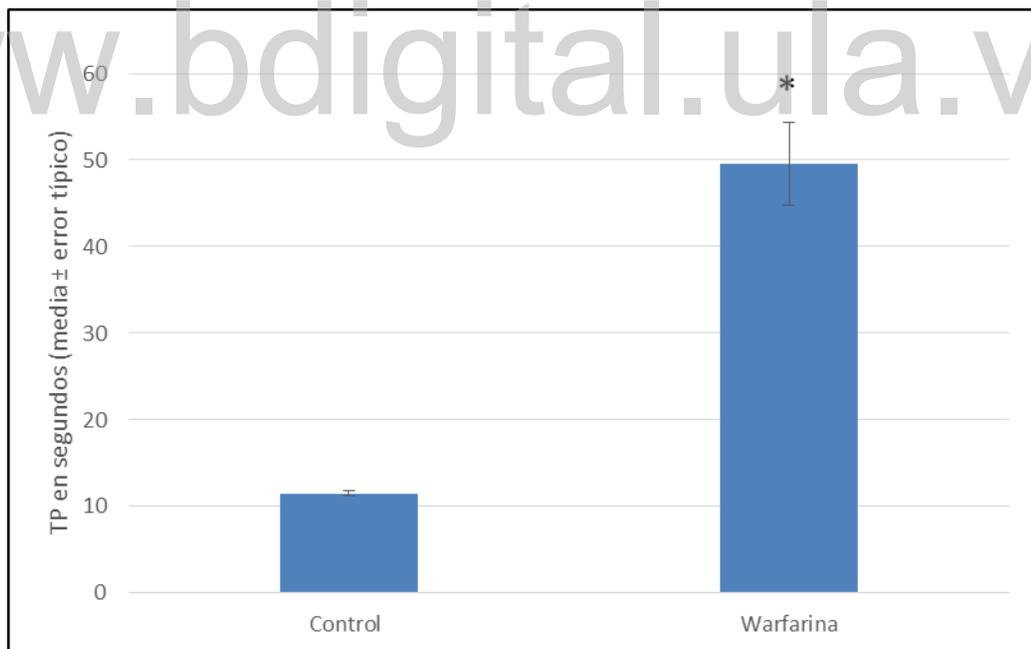


Figura 3. Efecto de la warfarina sobre el TP.

* $p=0,000$

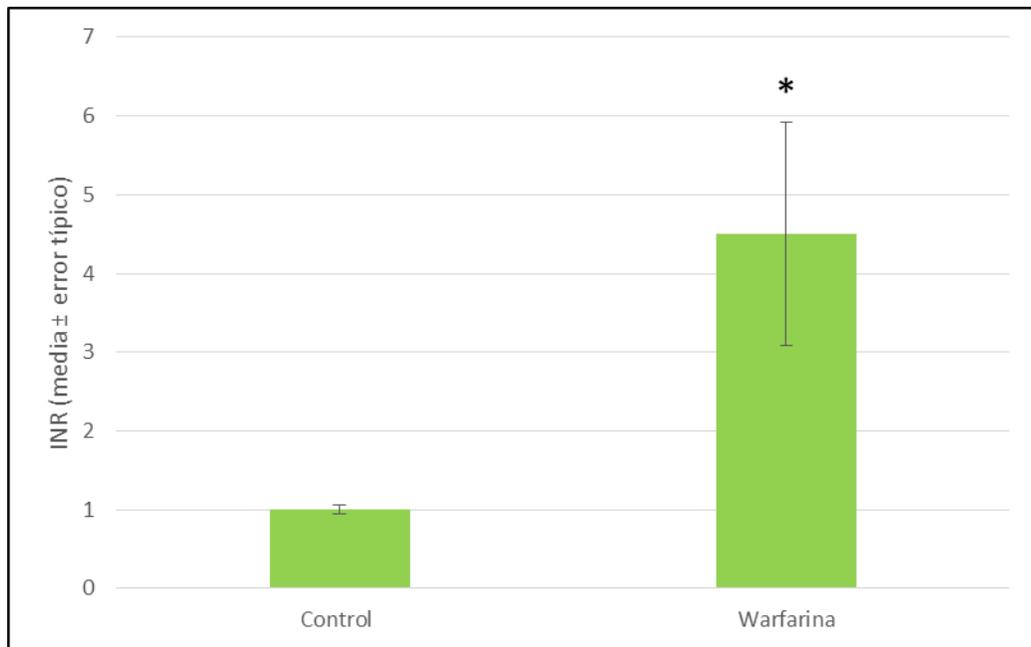


Figura 4. Efecto de la warfarina sobre el INR.

* $p = 0,000$

4.2 Efecto de la administración de la amoxicilina sobre la hemostasia

En la Tabla 10 se observa que en el grupo control se obtuvo promedio y desviación típica de $11,750 \pm 0,6124$ segundos, mientras que en el grupo experimental los valores de estos estadísticos fueron $11,190 \pm 0,2767$ segundos. Con respecto al INR se encontró en el grupo control un promedio y desviación típica de $1,0233 \pm 0,05391$; mientras que, para el grupo experimental fue $0,9730 \pm 0,02497$. Los datos correspondientes al TP e INR de cada uno de los ejemplares que recibieron tratamiento con amoxicilina, así como los ejemplares de su grupo control, se muestran en los Anexos F y G respectivamente.

Con respecto a los resultados inferenciales, se evidencia que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en las variables TP (Figura 5) e INR (Figura 6), cuando se comparó el grupo control y el grupo experimental de la amoxicilina, a través de la prueba t de muestras independientes a un nivel de

confianza del 95%. Las hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la amoxicilina sobre el TP y el INR se presentan en el Anexo E.

Tabla 10. Comparación de la amoxicilina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p-valor
TP (seg)	Control	6	11,750	,6124	,2500	,077
	Amoxicilina	10	11,190	,2767	,0875	
INR	Control amoxicilina	6	1,0233	,05391	,02201	,073
	Amoxicilina	10	,9730	,02497	,00790	

(*) Existen diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$)

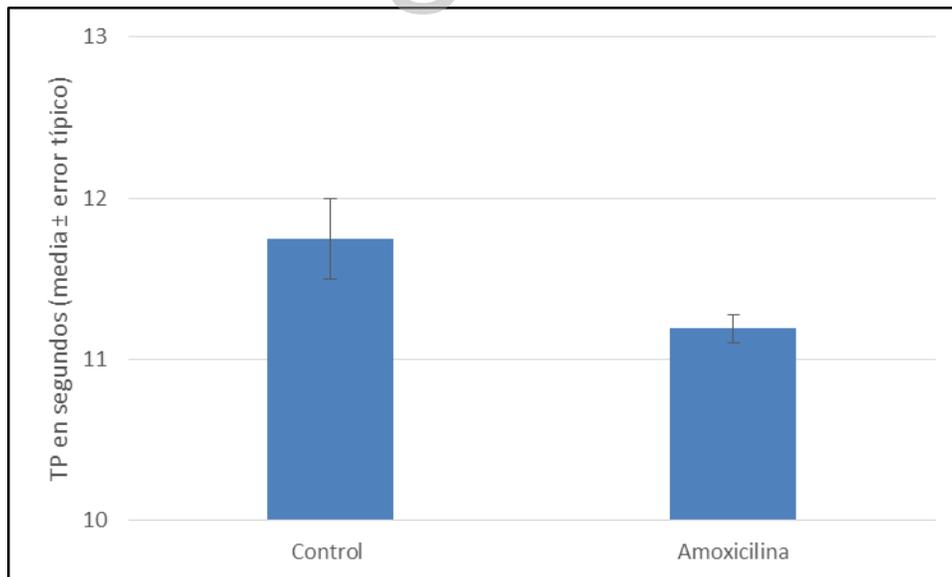


Figura 5. Efecto de la amoxicilina sobre el TP

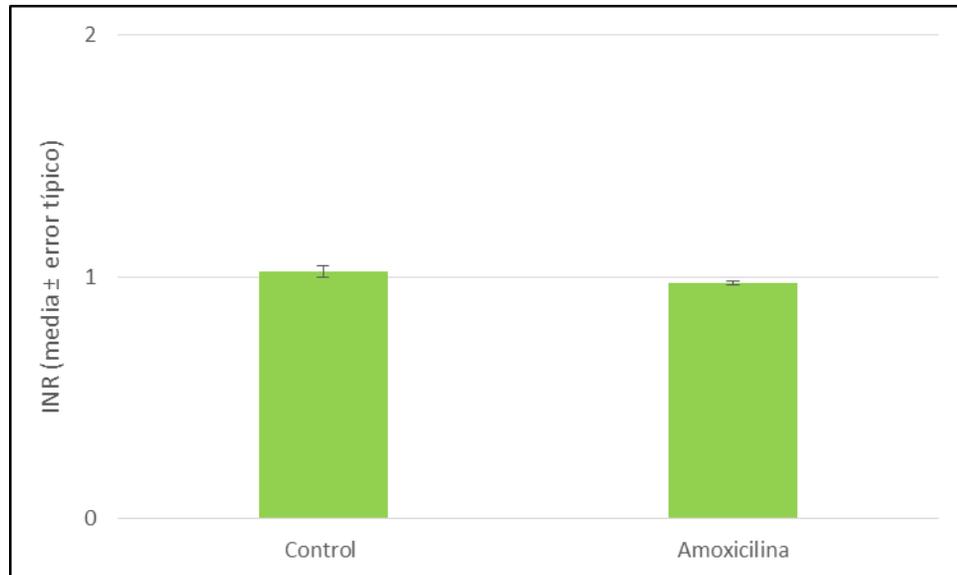


Figura 6. Efecto de la amoxicilina sobre el INR

4.3 Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre la hemostasia

En la Tabla 11 se observa en TP (grupo control) un promedio de 11,25 segundos, una variación media de 0,2739 segundos y un error típico de la media de 0,1118 segundos; por el contrario, para el grupo experimental la media aritmética fue de 109,30 segundos, desviación típica de 15,3482 segundos y error típico de la media de 4,8535 segundos. Cuando se comparó el grupo control y el grupo experimental de la combinación warfarina + amoxicilina, a través de la prueba t de muestras independientes a un nivel de confianza del 95%, se determinó significancia estadística ($p=0,000$) con una media aritmética mayor para el grupo experimental en comparación con el grupo control.

Con relación al INR (grupo control), se obtuvo un promedio de 0,98; una variación media de 0,02191 y un error típico de la media de 0,00894 segundos; en contraste, para el grupo experimental la media aritmética fue de 10,1740, desviación típica de 1,47124 y error típico de la media de 0,46525. El análisis estadístico inferencial evidenció significancia estadística ($p=0,000$), al comparar el grupo control y el grupo experimental de la combinación warfarina + amoxicilina, a través de la prueba t de Student para muestras independientes a un nivel de confianza del 95%, con una media aritmética mayor para el grupo experimental en comparación con el grupo control (Tabla 11). Los resultados de las pruebas de laboratorio aplicadas a cada uno de los ejemplares biológicos que recibieron tratamiento con la combinación de warfarina y amoxicilina se presentan en el Anexo H, mientras que los pertenecientes a su grupo control se muestran en el Anexo I. Las hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el TP y el INR se indican en el Anexo E.

Tabla 11. Comparación de la combinación warfarina + amoxicilina (control, experimental) en TP e INR, a través de la prueba t de muestras independientes.

	Grupo	N	Media	Error p-valor		
				Desviación típica	típica	media
Tiempo (seg)	Control warfarina + amoxicilina	6	11,250	,2739	,1118	,000(*)
	Warfarina + amoxicilina	10	109,300	15,3482	4,8535	
INR	Control warfarina + amoxicilina	6	,9800	,02191	,00894	,000(*)
	Warfarina + amoxicilina	10	10,1740	1,47124	,46525	

(*) Existen diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95% ($p<0,05$)

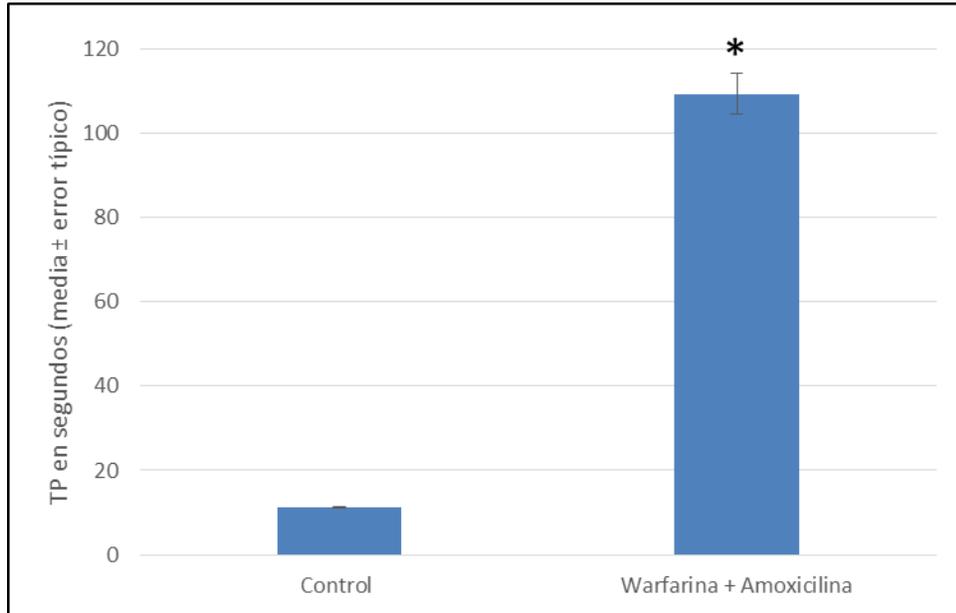


Figura 7. Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el TP

* p = 0,000

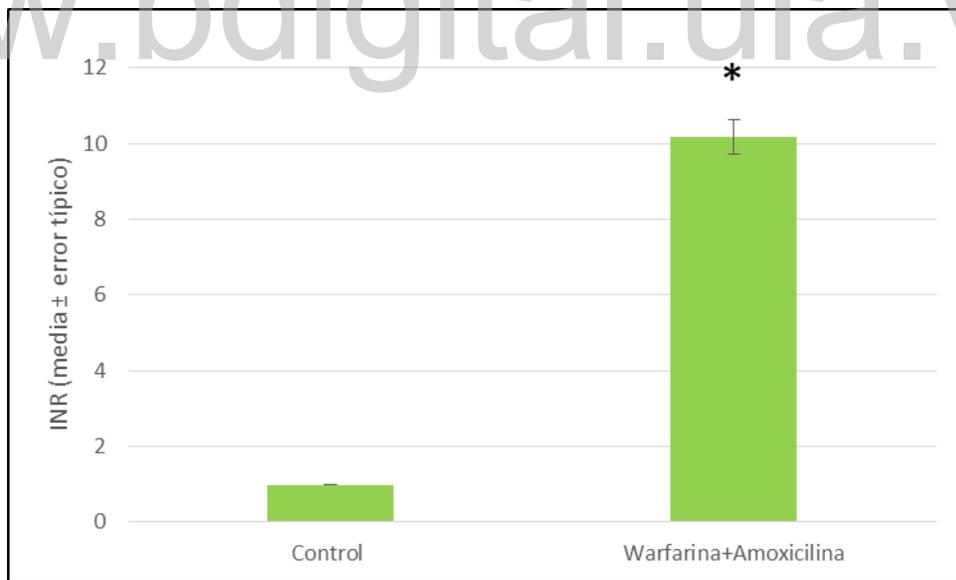


Figura 8. Efecto de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el INR

* p = 0,000

Con el fin de establecer la existencia o no de diferencia entre los efectos producidos por la administración aislada de la warfarina y de la amoxicilina, y por la combinación warfarina + amoxicilina, seguidamente se presenta la comparación estadística realizada a los tres grupos controles y a los tres grupos experimentales.

4.4 Comparación del TP e INR de los grupos controles

En la Tabla 12 se observa que los grupos controles incluidos en el estudio mostraron un promedio de TP similar, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,315$), situación que también se observó en la variable INR ($p=0,319$), resultado que se evidenció a través del Análisis de Varianza Unifactorial (Figuras 9 y 10).

Las hipótesis de contraste para la comparación del TP e INR de los grupos controles se muestran en el Anexo E.

Tabla 12. Prueba ANOVA unifactorial de los grupos controles

		N	Media	Desviación típica	Error típico	p-valor
TP (seg)	Control Warfarina	6	11,500	,6723	,2745	,315
	Control amoxicilina	6	11,750	,6124	,2500	
	Control warfarina + amoxicilina	6	11,250	,2739	,1118	
	Total	18	11,500	,5562	,1311	
INR	Control Warfarina	6	1,0000	,05899	,02408	,319
	Control amoxicilina	6	1,0233	,05391	,02201	
	Control warfarina + amoxicilina	6	,9800	,02191	,00894	
	Total	18	1,0011	,04849	,01143	

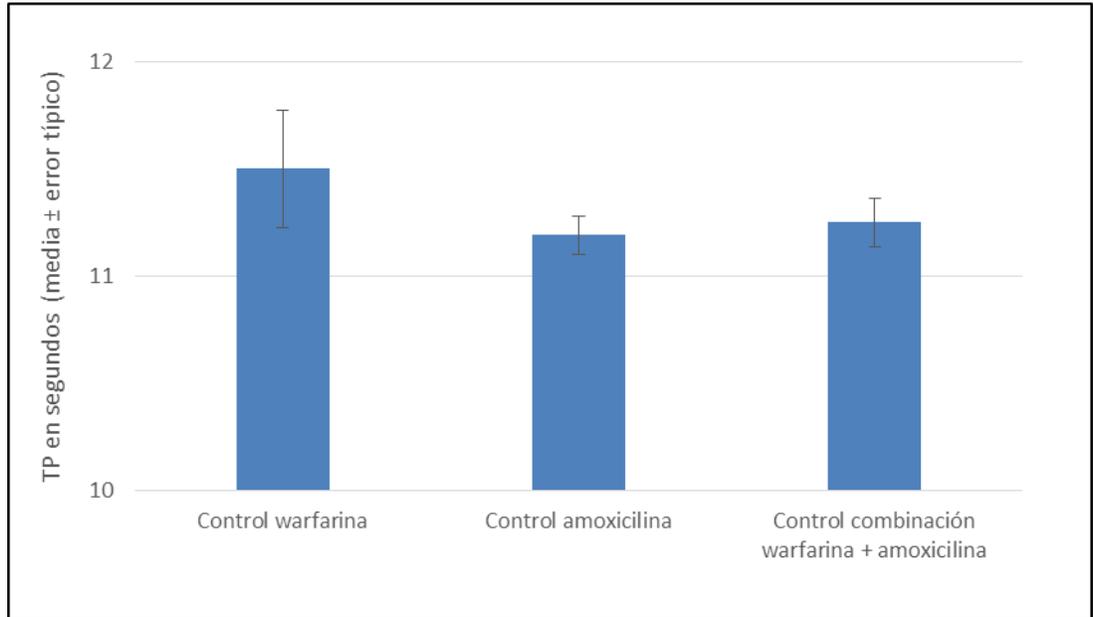


Figura 9. TP de los grupos controles.

www.bdigital.ula.ve

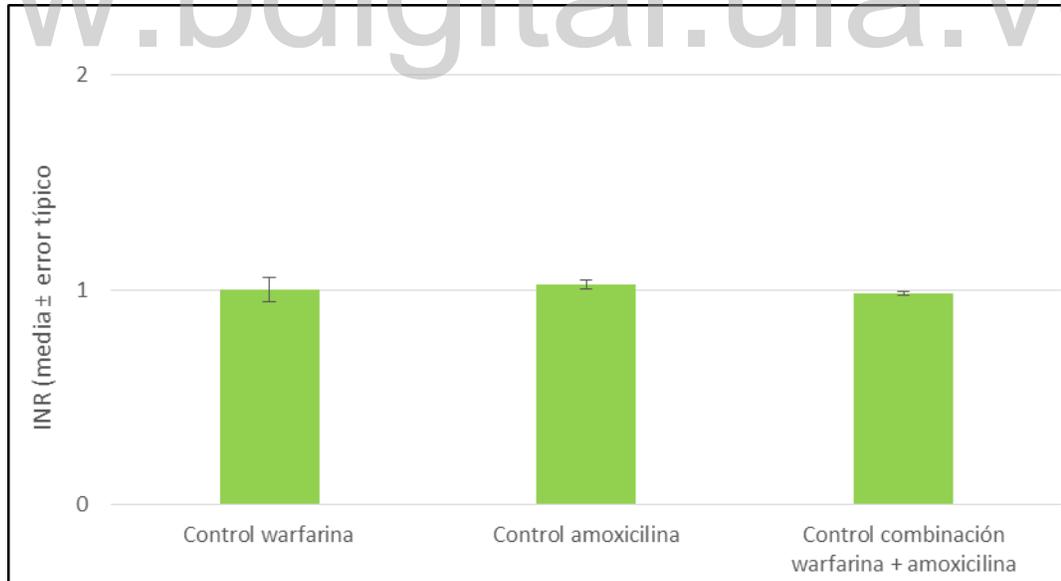


Figura 10. INR de los grupos controles.

4.5 Comparación del TP e INR de los grupos experimentales

En la Tabla 13 se muestra el Análisis de Varianza Unifactorial de la variable TP, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95% entre los grupos warfarina, amoxicilina y la combinación warfarina + amoxicilina ($p=0,000$), la prueba a posteriori de Tukey mostró que las medias de los tres grupos son diferentes, tal como se observa en la descripción de los datos y en el Figura 11, siendo el promedio mayor, el correspondiente al grupo que recibió la combinación warfarina + amoxicilina ($109,30 \pm 15,35$ segundos), seguido de la warfarina ($49,49 \pm 15,10$ segundos) y finalmente la amoxicilina ($11,19 \pm 0,28$ segundos).

Con relación a la variable INR, el Análisis de Varianza Unifactorial evidenció diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95% entre los grupos ($p=0,000$); además, la prueba a posteriori de Tukey mostró que las medias de los tres grupos son diferentes, como se determinó descriptivamente, pues el promedio mayor estuvo en el grupo que recibió la combinación warfarina + amoxicilina ($10,17 \pm 1,47$), seguido de la warfarina ($4,50 \pm 1,42$) y finalmente la amoxicilina ($0,97 \pm 0,025$) (Figura 12). Las hipótesis de contraste para la comparación del TP e INR de los grupos experimentales se presentan en el Anexo E.

Tabla 13. Prueba ANOVA unifactorial de los grupos experimentales

		N	Media	Desviación típica	Error típico	p-valor
TP (seg)	Warfarina	10	49,490	15,1031	4,7760	,000(*)
	Amoxicilina	10	11,190	,2767	,0875	
	Warfarina + amoxicilina	10	109,300	15,3482	4,8535	
	Total	30	56,660	42,7796	7,8104	
INR	Warfarina	10	4,5010	1,41773	,44833	,000(*)
	Amoxicilina	10	,9730	,02497	,00790	
	Warfarina + amoxicilina	10	10,1740	1,47124	,46525	
	Total	30	5,2160	4,01951	,73386	

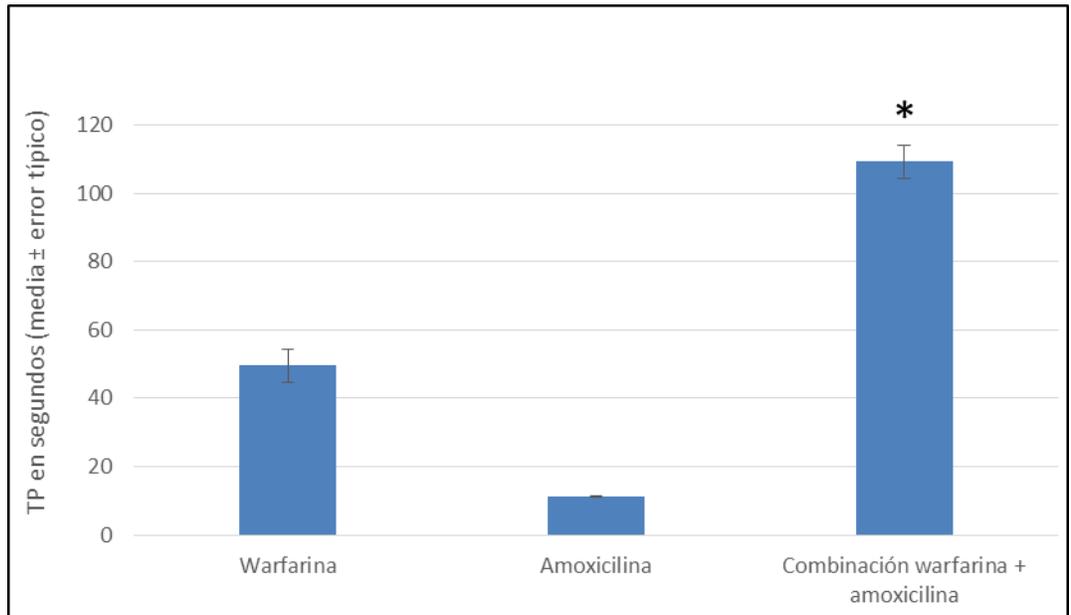


Figura 11. TP de los grupos experimentales.

* p=0,000

www.bdigital.ula.ve

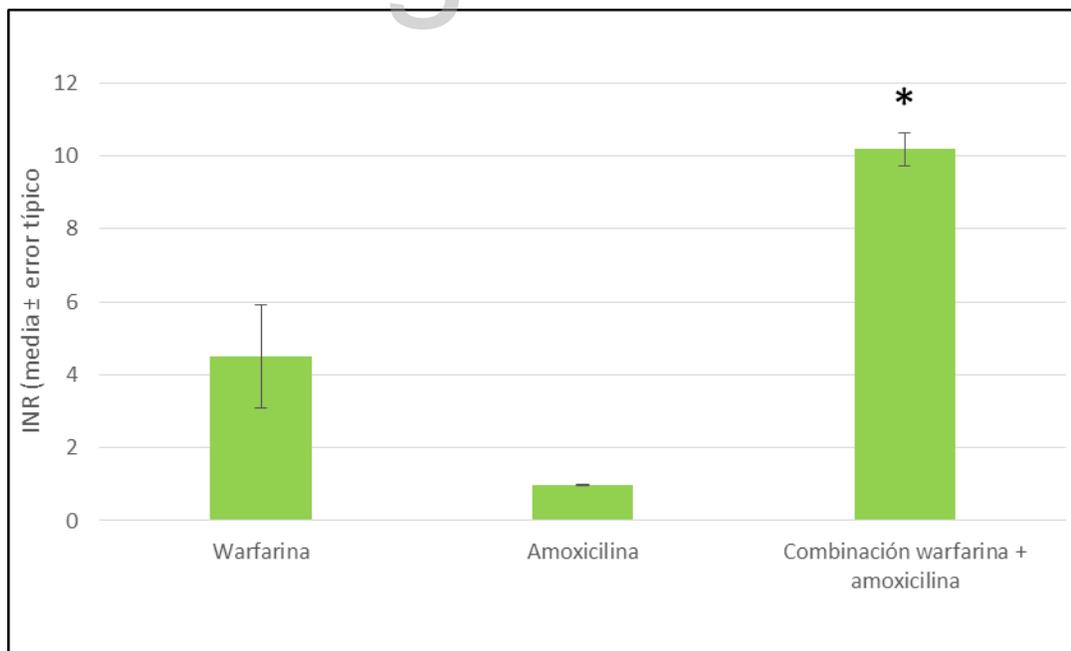


Figura 12. INR de los grupos experimentales.

* p=0,000

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La terapia con warfarina representa uno de los principales métodos de anticoagulación utilizados en la actualidad. No obstante, éste fármaco se caracteriza por un manejo difícil debido a su potencial de interacción con otros fármacos y alimentos, lo cual se ha correlacionado con la modificación de su acción farmacológica y la dificultad para obtener valores terapéuticos, lo que conlleva a su principal efecto adverso, el riesgo a hemorragia. Debido a que en odontología es cada vez más frecuente realizar tratamientos a pacientes bajo terapia anticoagulante, resulta necesario conocer las posibles interacciones entre los fármacos consumidos por este grupo de pacientes y aquellos comúnmente prescritos por el odontólogo, como es el caso de la amoxicilina, uno de los antibióticos más utilizados debido a su amplio espectro antibacteriano.

En este sentido, atendiendo a estudios previos, principalmente en reporte de casos, que sugieren una posible interacción entre éstos medicamentos, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina. Para ello, se realizó un experimento con ratas BIOU: Sprague Dawley, las cuales fueron sometidas a tratamientos con ambos fármacos de manera aislada y combinada, para posteriormente realizar la prueba del TP y calcular el INR de cada uno de los ejemplares.

Es importante destacar que no se evidenciaron alteraciones de la hemostasia en los grupos controles, a los que les fueron administrados solo los vehículos (solución salina y agua destilada) utilizados para diluir los fármacos empleados durante el experimento, por lo tanto, se puede afirmar que la diferencia en los valores de TP e INR observados en los ejemplares biológicos de los grupos experimentales fueron producto de la acción de los medicamentos administrados y en estos no interfirieron

los vehículos utilizados en su preparación.

Los resultados obtenidos tras la ejecución de los análisis de laboratorio demostraron que la warfarina prolongó el TP y produjo un aumento significativo en el INR de los animales con respecto a su grupo control, alcanzando valores de anticoagulación dentro del rango terapéutico establecido para humanos⁶⁹, y en consecuencia produciendo el efecto farmacológico esperado. Puesto que, tal y como indica la literatura, este anticoagulante oral derivado de la cumarina afecta la vía extrínseca de la coagulación y actúa interfiriendo con el ciclo de conversión de la vitamina K, lo que trae como consecuencia la producción hepática de factores de coagulación con actividad coagulante reducida⁶⁻⁸.

En estudios previos realizados en esta misma línea de animales se ha demostrado el efecto anticoagulante de la warfarina; sin embargo, la dosis con la que se obtuvo anticoagulación en este estudio es inferior a las que han sido reportadas en esas investigaciones^{24,90}, lo que enfatiza la importancia de la ejecución de estudios piloto para establecer la dosis a administrar, debido al estrecho margen de seguridad que posee este medicamento y la gran variabilidad en su efecto farmacológico, observada tanto en humanos como en animales de experimentación.

Dentro de este marco, es preciso señalar que este anticoagulante es una mezcla racémica de dos enantiómeros, el S y el R, que poseen características únicas que explican sus diferencias farmacocinéticas. En términos generales, el efecto farmacológico de S-warfarina es de 3 a 5 veces mayor que el del R-warfarina⁹⁶, por lo que diferencias en la proporción de estos enantiómeros en las presentaciones farmacéuticas utilizadas en cada uno de los estudios pudieran explicar, en parte, las discrepancias obtenidas con respecto a las dosis y los efectos farmacológicos producidos en los ejemplares biológicos.

Adicionalmente, los valores obtenidos al realizar las pruebas de TP e INR difieren con los reportados en dichos estudios, por lo que se puede asumir que en estos animales se encuentran variabilidades tal y como se presentan en humanos (como polimorfismos en los genes que codifican principalmente para las enzimas

hepáticas y para la reductasa de la vitamina K)^{8,97} que afectan las concentraciones plasmáticas de este fármaco y por tanto su efecto.

Por otra parte, en relación con el efecto de la amoxicilina sobre la hemostasia, a pesar de que se ha indicado que algunos antibióticos tales como las fluoroquinolonas, cefalosporinas^{98,99}, metronidazol, tetraciclinas, pirazinamida y rifampicina^{100,101}, son capaces de producir un aumento del TP; en este experimento no se observó prolongación de este valor ni aumento del INR en el grupo de animales que recibió tratamiento exclusivamente con amoxicilina. Estos resultados difieren además con los obtenidos en el estudio realizado por Webb et al.⁹⁸ quienes reportaron un aumento del TP (no significativo), y del PTT (significativo) en perros Beagles, tras la administración de varios antibióticos dentro de los que se incluía la amoxicilina.

En este mismo sentido, otros trastornos de la hemostasia han sido asociados con la administración de este antibiótico, tal y como lo describen, Takeyama et al.¹⁰² en el caso de un paciente pediátrico de 8 años de edad quien presentó hemofilia A adquirida (un trastorno clínico poco frecuente originado por el desarrollo de anticuerpos dirigidos principalmente contra el factor VIII de la coagulación), el cual fue vinculado a una infección por estreptococos y a la administración de amoxicilina, lo que coincide con otro reporte de la literatura¹⁰³, en el que se relaciona esta condición con el uso de antibióticos, especialmente penicilinas o similares.

Adicionalmente, dentro de las reacciones adversas descritas para este antimicrobiano con implicaciones hematológicas y en la hemostasia, se incluyen anemia, trombocitopenia, purpura trombocitopénica, eosinofilia y leucopenia¹⁰⁴, además, el consumo de amoxicilina ha sido asociado con hemorragias gingivales en pacientes periodontalmente sanos¹⁰⁵.

Autores como Bondon et al.¹⁰⁵, han señalado que los fármacos antibacterianos podrían ser responsables de la interrupción de la flora intestinal que sintetiza la vitamina K y además, de la inhibición de los citocromos CYP1A2 o CYP3A4 y de las isoenzimas que metabolizan los antagonistas de la vitamina K, lo que pudiera relacionarse con la interacción farmacológica objeto de este estudio.

En efecto, en este experimento, los análisis de laboratorio pertenecientes a los ejemplares biológicos que recibieron la combinación de warfarina y amoxicilina, revelaron una prolongación del TP y un aumento del INR estadísticamente significativos con respecto a su control, e incluso al compararlo con el grupo de estudio que recibió solo tratamiento con warfarina, alcanzando valores superiores a los rangos terapéuticos establecidos en la literatura para humanos⁶⁹. Lo que indica que la administración del antibiótico betalactámico potenció el efecto de la warfarina, produciendo inclusive sobre anticoagulación en los animales de estudio.

Si bien, algunas fuentes consultadas no refieren o reportan aumentos significativos en el TP o INR de pacientes luego de la administración combinada de warfarina y amoxicilina²¹, y no asocian la administración concomitante de estos fármacos con un incremento en el riesgo de hemorragia¹⁰⁶, los hallazgos de este estudio coinciden con los descritos en estudios retrospectivos^{9,13,21}, y en reportes de casos clínicos⁴⁰, en donde se ha observado un aumento del INR tras la administración de amoxicilina en pacientes bajo terapia anticoagulante con warfarina.

Con base en los resultados obtenidos y los reportes de la literatura, es importante recordar que este fármaco anticoagulante posee un estrecho margen de acción y sus concentraciones pueden verse alteradas por factores farmacocinéticos que intervengan en su absorción, distribución, metabolismo o excreción, y su acción puede modificarse por factores farmacodinámicos que puedan potenciar su acción o bien antagonizarla de algún modo⁴⁶.

En este sentido, se han propuesto varias causas que suponen o implican un aumento del efecto de la warfarina, dentro de las cuales se describen: disminución del metabolismo, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, disminución de la síntesis de factores de la coagulación o aumento del catabolismo de los mismos, interferencia con otros componentes de la hemostasia (plaquetas, fibrinólisis), disminución de la síntesis y/o absorción intestinal de vitamina K, o bien alteración en el metabolismo o distribución de la vitamina K¹⁰⁷. Estas razones podrían explicar la interacción que se evidenció en los animales objeto de este estudio, por lo que cada una de ellas se describen a continuación:

En primer lugar, con respecto al metabolismo de la warfarina, es importante comprender que sus dos enantiómeros, el S y el R, se metabolizan diferencialmente por los citocromos humanos P450 (CYP). Por lo que podrían producirse interacciones potenciales entre este fármaco y cualquiera de una amplia gama de medicamentos que son metabolizados por estos citocromos P450⁹⁶. En este sentido, el metabolismo para R-warfarina se realiza principalmente por las enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C8 (sufre reducción a un alcohol e hidroxilación en la posición 6), mientras que la S-warfarina es metabolizada principalmente por el CYP2C9 (ocurre formación de 7-hidroxifenfarina a través de una hidroxilación)¹⁰⁸.

De acuerdo con los reportes de la literatura algunos fármacos pueden afectar *in vitro* el metabolismo de uno de los enantiómeros que componen la warfarina o pueden actuar como inhibidores mixtos, por ejemplo el omeprazol inhibe competitivamente el metabolismo de la R-warfarina, mientras que la cimetidina es un inhibidor mixto (inhibidor general de los citocromos P450), ya que actúa sobre ambos enantiómeros⁹⁶. Por lo tanto, aquellos fármacos que tengan la capacidad de actuar como inhibidores del CYP2C9 (cloranfenicol, ketoconazol, fluconazol¹⁰⁹) influenciarán en mayor grado la respuesta de la warfarina respecto a aquellos que actúen sobre CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C8 (ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, omeprazol¹⁰⁹), puesto que, se le atribuye al enantiómero S hasta un 70% de la actividad farmacológica de la warfarina⁹⁶. Existe poca información en relación con el efecto de la amoxicilina sobre el citocromo P450; en este sentido, Niwa et al¹¹⁰ reportaron inhibición en 55,8% de la actividad *in vitro* de CYP2C8 en hepatocitos humanos; sin embargo, no observaron efecto sobre la isoforma CYP2C9.

Con respecto al desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, la warfarina administrada a dosis terapéuticas, se une en forma reversible a la albúmina entre un 80 y un 99%^{96,111}, por lo que cualquier agente que compita con sus sitios de unión, conducirá a un aumento transitorio de warfarina libre, y por lo tanto su acción anticoagulante se verá aumentada¹¹². Sin embargo, esto generalmente se compensa con el aumento del aclaramiento de la fracción de warfarina no unida y, por lo tanto,

rara vez resulta en interacciones farmacológicas significativas¹¹³. Adicionalmente, se ha descrito que la amoxicilina e incluso su combinación con ácido clavulánico presentan baja unión a proteínas plasmáticas (entre un 17 a 20%) por lo cual la posibilidad de competencia por los sitios de unión a proteínas con la warfarina podría desestimarse, generalmente este tipo de interacción se da cuando los fármacos implicados se unen en alta proporción^{36,104}.

Con referencia al catabolismo de los factores de coagulación, se ha reportado que fármacos como la tiroxina, y algunas patologías como la fiebre y el hipertiroidismo tienen la capacidad de afectar este proceso metabólico al aumentarlo¹¹⁴; sin embargo, no se ha encontrado una asociación entre este y el consumo de antimicrobianos, y específicamente amoxicilina.

Por otra parte, la amoxicilina rara vez resulta hepatotóxica, sin embargo, un estudio retrospectivo de cohortes describe 14 casos de hepatotoxicidad inducidos por este antibiótico¹¹⁵, cabe destacar que su combinación con ácido clavulánico es una de las causas frecuentemente implicadas con la lesión hepática inducida por fármacos, se sugiere que altas dosis de este antibiótico aumentan el riesgo de hepatotoxicidad^{87,116}. Este evento puede tener implicaciones en la respuesta farmacológica de la warfarina, puesto que es metabolizada por las enzimas del retículo endoplasmático del hepatocito, donde las monoxidasas y las conjugasas producen metabolitos inactivos solubles en agua, que se excretan en el bolo fecal⁷³, por lo cual, daños a nivel hepático supondrían una disminución del metabolismo del fármaco anticoagulante, lo que conllevaría a un aumento de su concentración plasmática y traería como consecuencia la potenciación de su efecto. Adicionalmente, el hígado participa de manera importante en el proceso de la coagulación, pues en este órgano se sintetizan la mayor parte de los factores pro y anticoagulantes, por lo tanto una disfunción hepática trae como resultado la disminución de la síntesis de estos factores¹¹⁷.

Sin embargo, se ha reportado que el TP se encuentra sin alteraciones o ligeramente prolongado en los estadios tempranos de la enfermedad hepática. La disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII) se ve reflejada en el alargamiento del TP a medida que avanza la enfermedad¹¹⁷. Por lo

tanto, a pesar de que no se evidenciaron cambios significativos del TP y del INR en el grupo que recibió tratamiento antibiótico con amoxicilina respecto a su control, una potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina como resultado de una lesión hepática inducida por este betalactámico no debe ser descartada.

Por otra parte, tomando en consideración que el mecanismo de acción de la warfarina implica una interferencia con la activación de las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K¹¹⁸, la combinación warfarina + amoxicilina puede conllevar a una interacción, como resultado de la deficiencia de vitamina K secundaria a la eliminación de la flora intestinal bacteriana, o la inhibición directa de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K³⁵, eventos que han sido asociados con los antibióticos de amplio espectro⁴⁶. Si bien la amoxicilina administrada de manera aislada no produjo cambios en el TP de los ejemplares biológicos, puede que su administración cree una deficiencia de vitamina k que aunada a la producida por la warfarina produzca una potenciación del efecto farmacológico de este anticoagulante.

Con base en los supuestos anteriores, la interacción producto de la terapia concomitante de warfarina y amoxicilina observada en la presente investigación, puede ocurrir por alguna de las razones expuestas o por la combinación de algunas de ellas; sin embargo, para esclarecer el mecanismo por el cual se produce es necesario complementar este estudio con pruebas que analicen si la administración de amoxicilina modifica los niveles de vitamina k, disminuye el metabolismo de la warfarina (aumentando sus niveles), produce daño o lesión hepática, altera de manera selectiva los factores de coagulación (K dependientes), o bien influye en todo el complejo de protrombina.

Paradójicamente, se ha descrito que otros factores como el embarazo y fármacos como la colestiramina, carbamazepina e incluso antibióticos como la rifampicina⁴⁶ y penicilinas como la flucoxacilina¹¹⁹ tienen la capacidad de disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina. En términos generales, cualquier evento o sustancia que reduzca su absorción, incremente su volumen de distribución o aumente su

depuración metabólica traerá como consecuencia una disminución de su efecto, dejando expuesto al paciente frente a la aparición de eventos trombóticos^{25,46}.

Estas implicaciones son significativas al momento de prescribir antibióticos en la consulta odontológica en pacientes bajo terapia anticoagulante con warfarina, puesto que tal y como se ha descrito, cualquier interacción farmacológica puede conllevar no solo a una prolongación del TP y en consecuencia a un aumento del riesgo a hemorragia, sino que además puede suponer una disminución del efecto de este anticoagulante, favoreciendo la aparición de patologías tromboembólicas.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones y recomendaciones

Con base en los resultados obtenidos, la administración diaria de 0.2 mg/kg de warfarina durante tres días consecutivos permite alcanzar la condición de anticoagulación en ratas de la línea BIOU: Sprague Dawley. Sin embargo, es prudente la realización de pruebas pilotos que permitan determinar la dosis con la que se logre anticoagulación en los animales de estudio, debido a la variabilidad de la respuesta farmacológica de este anticoagulante.

Por otra parte, dosis diarias de 50 mg/kg de amoxicilina no modifican el TP e INR de estos animales, mientras que, el tratamiento combinado de warfarina y amoxicilina produce una prolongación del TP y un aumento del INR estadísticamente significativos, que conlleva a la obtención de valores superiores a los rangos terapéuticos (establecidos para humanos) del anticoagulante y resulta mortal al cabo de varios días. Por lo tanto, es pertinente mantener vigilancia de los ejemplares biológicos a partir de las 24 horas de administración del tratamiento combinado, en busca de signos como hemorragia nasal, piloerección y otras variaciones que sugieran un deterioro de su condición general.

Adicionalmente, es importante destacar que la combinación de warfarina y amoxicilina en ratas de la línea BIOU: Sprague Dawley ocasiona lesiones a nivel gástrico cuando ambos fármacos son administrados por vía IG, por lo que se recomienda que su administración se realice por vías distintas.

Con base en los antecedentes de esta investigación y en los resultados obtenidos, la administración concomitante de warfarina y amoxicilina, podría suponer un riesgo para los pacientes bajo terapia anticoagulante con este fármaco, debido a la potenciación que este antimicrobiano pudiera producir sobre el efecto anticoagulante de la warfarina. La amoxicilina, así como un amplio grupo de antibióticos, podría modificar el efecto farmacológico de los anticoagulantes cumarínicos, producto de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias en los pacientes bajo terapia con warfarina. Por lo tanto, es prudente que los pacientes presten especial atención a cualquier signo y síntoma de sangrado durante el periodo en el cual va a coexistir la amoxicilina y la warfarina en el organismo.

Asimismo, se sugiere realizar futuras investigaciones que incluyan estudios tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos con el fin de establecer los mecanismos implicados en la interacción farmacológica observada en esta investigación.

Por otra parte, debido a que la warfarina presenta gran variabilidad no solo interindividual sino también intraindividual, su efecto farmacológico debe ser monitoreado constantemente y más aún cuando se prescriben fármacos como los antibióticos, puesto que su uso intermitente y la corta duración de exposición, crea la posibilidad de una mayor variabilidad en el INR. Por esta razón, se sugiere un monitoreo constante del INR durante la administración de fármacos prescritos para tratamiento agudos, de manera que se eviten complicaciones que pudieran conllevar a hemorragias.

Finalmente, es fundamental que los odontólogos estén al tanto de las posibles interacciones farmacológicas en pacientes bajo terapia anticoagulante con warfarina, de manera que estas sean tomadas en cuenta al momento de prescribir fármacos como los antimicrobianos. En este sentido, según lo referido en la literatura, la clindamicina, parece ser un antibiótico seguro. Por lo tanto, podría ser considerado para el uso en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. San Miguel M, Sánchez J. Interacciones alimento/medicamento. I/T del Sist Nac Salud [Internet]. 2011;35:10. Available from: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf
2. Flores J, Ochoa M, López L, Trejo E, Morelos A. Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. Rev ADM [Internet]. 2016;73(5):227–34. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od165c.pdf>
3. Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2014;85(5):546–53. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v85n5/art04.pdf>
4. Linares A, Milián P, Jimenez L, Chalan J, Alemán H, Betancourt B, et al. Interacciones medicamentosas. Acta Farm Bonaer [Internet]. 2002;21(2):139–48. Available from: http://www.latamjpharm.org/trabajos/21/2/LAJOP_21_2_2_2_3B9FQZINM4.pdf
5. Cos M. Farmacología Humana. 5th ed. Madrid: Elsevier Masson; 2008.
6. Cedeño J, Rivas N, Tuliano R. Pautas para el manejo odontológico de pacientes bajo terapia con anticoagulantes: revisión de la literatura. Vitae [Internet]. 2012;1(49):1–7. Available from: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=4484&rv=102
7. Larsen T, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: An unanticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. Am J Case Rep. 2014;15:45–8.
8. Yurgaky J, Rodríguez F. Warfarina: uso contemporáneo. Rev med [Internet]. 2009;17(1):107–15. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v17n1/v17n1a15.pdf>
9. Johnson M, Wood M, Vaughn V, Cowan L, Sharkey A. Interaction of antibiotics and warfarin in pediatric cardiology patients. Pediatr Cardiol. 2005;26(5):589–92.
10. Kim K, Epplen K, Foruhari F, Alexandropoulos H. Update on the interaction of rifampin and warfarin. Prog Cardiovasc Nurs. 2007;22(2):97–100.
11. Kinoshita S, Wada K, Matsuda S, Kuwahara T, Sunami H, Sato T, et al. Interaction between warfarin and linezolid in patients with left ventricular assist system in japan. Intern Med [Internet]. 2016;55(7):719–24. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/7/55_55.5756/_article
12. Farhat N, Hutchinson L, Peters M. Elevated international normalized ratio values in a patient receiving warfarin and ceftaroline. Am J Heal Pharm. 2016;73(2):56–9.
13. Ghaswalla P., Harpe SE, Tassone D, Slattum P. Warfarin-antibiotic

- interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2012;10(6):352–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.09.006>
14. Abdel M, Sayed M, Hassan A, Elfaham T. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):39–46.
 15. Carroll D, Carroll D. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*. 2008;42(5):680–5.
 16. Choi K, Kim AJ, Son I, Kim K, Kim K, Ahn H, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):337–41.
 17. Frey R, Mück W, Kirschbaum N, Krätzschar J, Weimann G, Wensing G. Riociguat (BAY 63-2521) and warfarin: a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(7):1051–60.
 18. Schelleman H, Brensinger C, Bilker W, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(6):1–6.
 19. Juel J, Brochner T, Sigvald C, Eggert S. Administration of tramadol or ibuprofen increases the INR level in patients on warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:291–2.
 20. Martins M, Reis A, Sales M, Nobre V, Ribeiro D, Rocha M, et al. Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2013;14:27. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3653703&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Clark N, Delate T, Riggs C, Witt D, Hylek E, García D, et al. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):409–16.
 22. Lane M, Zeringue A, McDonald J. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med*. 2014;127(7):657–63.
 23. Mendonça P, Parreiras M, Oliveira R. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016;83:14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.012>
 24. Chan K, Yeung J, Woo K. The effects of danshen (*salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1995;47:402–6.
 25. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005;165(10):1095–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911722>
 26. Haber S, Cauthon K, Raney E. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. *Consult Pharm*. 2012;27(1):58–65.

27. Colmenarez M, Hoffmann I, Guerrero E, Pérez H. Uso racional de AINEs y antimicrobianos en odontopediatría. *Salus*. 2015;19(3):31–40.
28. Romero M. Buenas Prácticas de prescripción en Odontología. *Tendencias en Med*. 2014;(44):127–30.
29. Noguerado M, Perea B, Labajo E, Santiago A, García F. Seguridad del paciente: prescripción de fármacos en odontología a mujeres embarazadas y en período de lactancia. *Cient Dent*. 2011;8(1):51–60.
30. Maroto O. Frecuencia de prescripción de fármacos por parte de los docentes en la Clínica de Especialidades de ULACIT. *Rev Electrónica la Fac Odontol [Internet]*. 2011;4(1):2011–2. Available from: http://www.ulacit.ac.cr/files/revista/articulos/esp/resumen/46_3marotoorevisado.pdf
31. Moreno A, Gómez J. Terapia antibiótica en odontología de práctica general. *Rev ADM [Internet]*. 2012;69(4):168–75. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2012/od124e.pdf>
32. Gutierrez J, Bagán J, Bascones A, Llamas R, Llena J, Morales A, et al. Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. *Cient Dent*. 2009;6(3):181–202.
33. Sánchez G, Del Rio J. Protocolos antibióticos en odontología. *JADA*. 2009;4(6):289–96.
34. Rodríguez E, Rodríguez M. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;(33):67–79.
35. Penning-van B, Koerselman J, Herings R. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):284–90.
36. Delavenne X, Laporte S, Demasles S, Mallouk N, Basset T, Tod M, et al. Investigation of PK-PD drug-drug interaction between acenocoumarol and amoxicillin plus clavulanic acid. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(1):127–35.
37. Nisa L, Nicoucar K, Giger R. Major bleeding of the upper aerodigestive tract due to oral anticoagulant/antibiotic interactions. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130(3):153–6.
38. Farnier E, Charhon N, Papillon L, Tod M. Interaction entre amoxicilline/acide clavulanique et fluindione : à propos de deux cas. *Therapie [Internet]*. 2016;1–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595716300567>
39. De Cássia C, Lopes R, Nobre G, Cogo K, Franz M, Bovi G, et al. Effect of sodium diclofenac on the bioavailability of amoxicillin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(5):417–22.
40. Goodchild J, Donaldson M. A clinically significant drug interaction between warfarin and amoxicillin resulting in persistent postoperative bleeding in a dental patient. *Gen Dent*. 2013;61(4):50–4.
41. Davydov L, Yermolnik M, Cuni L, Rivera G, Rochefort E. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Ann Pharmacother*. 2003;37(3):367–70.
42. Kelly M, Moran J, Byrne S. Formation of rectus sheath hematoma with

- antibiotic use and warfarin therapy: A case report. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2005;3(4):266–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1543594605000814>
43. Watanabe Y, Abe T, Tokuda Y. Another pharyngitis mimic: intraoral haematoma of the posterior wall of the pharynx in a patient on warfarin and drug-drug interaction. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015;1. Available from: <http://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2015-209915>
 44. Munasinghe K, Amarasena G, Amarasena N, Parakrama J, Samarasinghe H. Abdominal wall and intra pelvic hematoma presenting as abdominal pain after short course of antibiotics in patients on long term warfarin therapy. *Cardiovasc Pharm Open Access* [Internet]. 2016;5(1):1–3. Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/abdominal-wall-and-intra-pelvic-hematoma-presenting-as-abdominalpain-after-short-course-of-antibiotics-in-patients-on-long-term-wa-2329-6607-1000170.php?aid=66671>
 45. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Alvarez JC, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):232–6.
 46. Burke A, Smyth E, Garret F. Goodman and Gillman las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. México DF: McGraw-Hill; 2007. 671-715 p.
 47. Furones J. Farmacología en el proceso de atención en enfermería. 5th ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2009. 60 p.
 48. Lubomirov R, Guerra L. Manual Normon. 8th ed. Madrid: Tres Cantos; 2006. 415-482 p.
 49. De Blass B, Laredo L, Vargas E. interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf terapéutica del Sist Nac Salud*. 2004;28(1):1–11.
 50. Morales F, Estañ L. Interacciones medicamentosas. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(7):269–75.
 51. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Rang y Dale Farmacología. 6ta ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
 52. Gago F. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18va ed. Lorenzo A, Moreno I, Leza M, Lizasoain J, Moro M, Portolés A, editors. Madrid: Médica Panamericana; 2008. 59-73 p.
 53. Curreia M. Farmacología Básica y Clínica. 11th ed. México DF: El Manual Moderno; 2009.
 54. Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra L, Cadavid I. Farmacología Fundamental. España: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
 55. Martínez C. Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2006;51–8. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2006/ims0621.pdf>
 56. Montes R, Herminda J, Pérez A, Hurtado V. Fisiopatología de la hemostasia. Mecanismos de activación e inhibición. Implicaciones funcionales. *Medicine (Baltimore)*. 2001;8(53):2797–802.
 57. Ganong W. Fisiología Médica. 20th ed. México: Manual Moderno; 2006.
 58. Benito M, Morón A, Bernardoni C, Pereira S, Bracho M, Rivera N. Manejo odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia

- anticoagulante. *Acta Odontológica Venez.* 2004;42(2):73–9.
59. Páramo J, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberre R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Médica la Univ Navarra.* 2009;53(1):19–23.
 60. Díez M. El factor de activación plaquetaria y su relación con el daño oxidativo. *Rev Cuba Investig Biomédica.* 2001;20(1):64–9.
 61. Quintana S. Actualidades en hemostasia. *Gac Médica Mex.* 2002;138(1):47–51.
 62. Silvestre F, Requeni J, Simó J. Materiales hemostáticos en cirugía oral. *Dentum.* 2006;61(1):20–4.
 63. Quintana S, Martínez C. Modelo celular de la coagulación. *Rev Hemost y Trombos.* 2008;2(1):59–65.
 64. Quintero P, Sabater M, Chimenos E, López L. hemostasia en el tratamiento odontológico. *Rev Av en Odontoestomatol.* 2004;20(5):247–61.
 65. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2006;72(9):827A–827L.
 66. Bernardoni C, Benito M, Benito M, Pereira S, Bracho M. Manejo odontológico del paciente con trastornos hemorrágicos. *Cienc Odontológica.* 2004;1(1):60–70.
 67. Caraballo A. Pruebas de laboratorio. Interpretación clínica. 5th ed. Mérida: Universidad de Los Andes Consejo de Publicaciones; 2013.
 68. Olivares M, Tula A, Abarca S. Tiempo parcial de tromboplastina activada en la terapia anticoagulante con heparina. 2000;47(4):235–41.
 69. Mendoza N. *Farmacología Médica.* México DF: Medica Panamericana; 2008.
 70. García B, Rubio F, Crespo M. *Técnicas de análisis hematológico.* Madrid: Paraninfo, SA; 2015.
 71. Miranda H, Osorio S, Giraldo D, Duque J, Cataño J, Tobón L, et al. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT. *Acta médica Colomb [Internet].* 2016;41(1). Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/2016/01-2016-09.pdf>.
 72. Tinntinalli J. *Emergency medicine: exogenous anticoagulants and antiplatelets.* New York: McGraw-Hill; 2000. 1400 p.
 73. Pantaleon O. Anticoagulación oral. 2001;2(2):149–55. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang12201.pdf
 74. Biurrun L, Esteban M, Díaz A. Manejo de los anticoagulantes orales en atención primaria. *Semergen [Internet].* 2001;27(6):301–12. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/eure/v31n93/art04.pdf>
 75. Fernandez M. Anticoagulación oral. Indicaciones. *Form Médica Contin en Atención Primaria.* 2004;11(S1):8–13.
 76. Cage F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. *Hematology.* 2006;105:467.
 77. Millican E, Lenzini P, Milligan P. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood.* 2007;110:1511–5.

78. Schwarz U, Ritchie M, Bradford Y, Li C, Dudek S, Frye-Anderson A. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358(10):999–1008.
79. Pujal S, Manuel L, Matías RO, Maria L, Hernández CA, Universitario H, et al. Resistencia y sensibilidad a la warfarina Resistance and sensibility to warfarin. :226–39.
80. García D, Regan S, Crowther M, Hughes R, Hylek E. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005;127(6):2049–2056.
81. Chantsila E, YH Lip G. *Handbook of Oral Anticoagulation guidelines*. 2nd ed. Springer Healthcare; 2013. 33-44 p.
82. Días E. *Terapéutica medicamentosa en Odontología*. 2nd ed. Sao Paulo: Artes médicas Latinoamericanas; 2006.
83. Katzung B, Trevor A. *Farmacología: autoevaluación y repaso*. 2nd ed. México DF: Manual Moderno; 1997. 481-573 p.
84. Drobnic L. *Tratamiento Antimicrobiano*. 3rd ed. Madrid: Ergon; 2002. 211-221 p.
85. Amoxicilina [Internet]. *Pediamécum*. 2015. Available from: <http://www.pediamecum.es>.
86. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. 2007;60:121–6.
87. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1135–51.
88. Baquero F, Gómez A, Suárez A, Hernández A, Martínez L, Calvo C. Documento de consenso sobre alergia a penicilina o amoxicilina en la edad pediátrica. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica* [Internet]. 2017;30:6–11. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2017/lip171b.pdf>
89. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. 4th ed. México: McGraw-Hill; 2004.
90. González M, Márquez O. Acción hemostática local del geranio (PELARGONIUM ZONALE) sobre la mucosa bucal de ratas Sprague Dowley. Universidad de los Andes; 2011.
91. Sudo T, Ito H, Hayashi H, Nagamura Y, Toga Y. Genetic strain differences in platelet aggregation and thrombus formation of laboratory rats. *Thromb Haemost*. 2007;97:665–72.
92. Ramírez Y, Ramnarine R. Efecto de la administración combinada de Ginko Biloba y del Ibuprofeno sobre la hemostasia en ratas Sprague Dawley. Universidad de los Andes; 2012.
93. Wojcikowski K, Gobe G. Animal studies on medicinal herbs: predictability, dose conversion and potential value. *Phytother Res*. 2014;28:22–7.
94. Sharma V, McNeill J. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol*. 2009;157:907–21.
95. Méndez R. Código de Ética para la Vida. Suárez E, Villalón ME, Barreto G,

- Landáez P, Mendoza R, editors. Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias; 2011.
96. Kaminsky L, Zhang Z. Human P450 Metabolism of Warfarin. *Pharmacol.* 1997;73:67–74.
 97. Cifuentes R, Murillo J, Avella E. Predicción de la sensibilidad a la warfarina con base en polimorfismos de los genes VKORC1 y CYP2C9 en pacientes colombianos. *Biomédica* [Internet]. 2016;36(1):91–100. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-41572016000100010&script=sci_abstract&tlng=es
 98. Webb J, Allen D, Abrams A, Gentry P. and enrofloxacin on hemostasis in healthy dogs. *AJVR.* 2006;67(4):569–76.
 99. Palavecino M. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *Rev medica Clin las condes.* 2014;25(3):445–56.
 100. Ortiz Y, García M, Rosales K, Vázquez Y, Fonseca E. Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorios. *Rev Cuba Farm* [Internet]. 2005;39(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300012
 101. McGRAW-HILL, editor. Fichero farmacológico [Internet]. 2013. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1510>
 102. Takeyama M, Nogami K, Kajimoto T, Ogiwara K. First report of real - time monitoring of coagulation function potential and IgG subtype of anti - FVIII autoantibodies in a child with acquired hemophilia A associated with streptococcal infection and amoxicillin. *Int J Hematol.* 2017;107(1):112–6.
 103. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(4):606–11.
 104. Mcvan B. Referencias farmacéuticas. 2nd ed. Mexico; 1995.
 105. Bondon E, Montastruc J, Mourgues T, Rousseau V, Cousty S, Cottin J, et al. Gingival bleeding, a possible “serious” adverse drug reaction: An observational study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Periodontol.* 2017;44:898–904.
 106. Fischer H, Juurlink D, Mamdani M. Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated With Cotrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agents. *Arch Intern Med.* 2010;170(7):617–21.
 107. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest.* 9th ed. 2012;141(2):e44S–e88S.
 108. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:587–603.
 109. Groc B. Reacciones adversas relacionadas con la metabolización de los fármacos. 1999;12(3):9–12.
 110. Niwa T, Morimoto M, Takako H, Tomomi H, Misato H, Imagawa Y. Effect of penicillin-based antibiotics, amoxicillin, ampicillin, and piperacillin, on drug-metabolizing activities of human hepatic cytochromes P450. *J Toxicol Sci.* 2016;41(1):143–6.

111. Scazziota A. Anticoagulantes orales. *Rev Iberoam Tromb Hemost*. 1996;9:193–9.
112. Budnitz D, Lovegrove M, Shehab N, Richards C. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(21):2002–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa1103053>
113. Harder S, Thürman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(6):416–44.
114. Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología , mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad Cir*. 2004;18:83–90.
115. García L, Stricker B, Zimmerman H. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1327–32.
116. Andrade R, Tulkens P. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1431–1446.
117. Tellez F, Chavez N, Torre A. Trastornos de coagulación en el cirrótico. *Rev Investig clínica* [Internet]. 2007;59(2):153–60. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v59n2/v59n2a10.pdf>
118. Hirsh J, Dalen J, Anderson D et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119:8–21.
119. Chaudhuri A, Wade S. Flucloxacillin–warfarin interaction: an under-appreciated phenomenon. *Intern Med J*. 2018;48:860–3.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

Anexo A

Instrumento 1 para la recolección de datos de la investigación “Efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en ratas BIOU: Sprague Dawley”

Grupo de estudio:

Tipo de tratamiento: *Amoxicilina* *Warfarina* *Combinado*

Día del experimento:

Rata	Pesos (g)	Dosis (mg)		Volumen a administrar (mL)		Observaciones
		Warfarina	Amoxicilina	Warfarina	Amoxicilina	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Anexo B

Instrumento 2 para la recolección de datos de la investigación “Efecto de la amoxicilina sobre la acción anticoagulante de la warfarina en ratas BIOU: Sprague Dawley”

Grupo de estudio:

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento:

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Anexo C

Resultados de las pruebas de TP e INR aplicadas a los ejemplares que recibieron tratamiento con Warfarina.

Grupo de estudio: Warfarina

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	62,00	5,67
2	36,90	3,32
3	43,00	3,89
4	37,90	3,42
5	56,50	5,15
6	54,00	4,92
7	35,10	3,16
8	84,00	7,75
9	41,50	3,75
10	44,00	3,98

Anexo D

Resultados de las pruebas de TP e INR aplicadas a los ejemplares del grupo control warfarina.

Grupo de estudio: Control warfarina

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	12,10	1,05
2	11,50	1,00
3	10,80	0,94
4	11,10	0,96
5	12,50	1,09
6	11,00	0,96

Anexo E

Hipótesis de investigación

E.1 Hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la warfarina sobre el TP y el INR

H_0 : Media TP del grupo control de warfarina = media TP del grupo warfarina

H_1 : Media TP del grupo control de warfarina \neq media TP del grupo warfarina

H_0 : Media INR del grupo control de warfarina = media INR del grupo warfarina

H_1 : Media INR del grupo control de warfarina \neq media INR del grupo warfarina

E.2 Hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la amoxicilina sobre el TP y el INR

H_0 : Media TP del grupo control de amoxicilina = media TP del grupo amoxicilina

H_1 : Media TP del grupo control de amoxicilina \neq media TP del grupo amoxicilina

H_0 : Media INR del grupo control de amoxicilina = media INR del grupo amoxicilina

H_1 : Media INR del grupo control de amoxicilina \neq media INR del grupo amoxicilina

E.3 Hipótesis de contraste para el análisis del efecto de la administración de la combinación warfarina + amoxicilina sobre el TP y el INR

H_0 : Media TP del grupo control warfarina + amoxicilina
= media TP del grupo warfarina + amoxicilina

H_1 : Media TP del grupo control de warfarina + amoxicilina
 \neq media TP del grupo warfarina + amoxicilina

H_0 : Media INR del grupo control de warfarina + amoxicilina
= media INR del grupo warfarina + amoxicilina

H_1 : Media INR del grupo control de warfarina + amoxicilina
 \neq Media INR del grupo warfarina + amoxicilina

E.4 Hipótesis de contraste para la comparación del TP e INR de los grupos controles

H_0 : *Media TP del grupo control warfarina*
= *media TP del grupo control amoxicilina*
= *media TP del grupo control warfarina + amoxicilina*

H_1 : *Media TP del grupo control warfarina*
 \neq *media TP del grupo control amoxicilina*
 \neq *media TP del grupo control warfarina + amoxicilina*

H_0 : *Media INR del grupo control warfarina*
= *media INR del grupo control amoxicilina*
= *media INR del grupo control warfarina + amoxicilina*

H_1 : *Media INR del grupo control warfarina*
 \neq *media INR del grupo control amoxicilina*
 \neq *media INR del grupo control warfarina + amoxicilina*

E.5 Hipótesis de contraste para la comparación del TP e INR de los grupos experimentales

$$\begin{aligned} H_0: & \text{Media TP del grupo warfarina} = \text{media TP del grupo amoxicilina} \\ & = \text{media TP del grupo warfarina} + \text{amoxicilina} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} H_1: & \text{Media TP del grupo warfarina} \neq \text{media TP del grupo amoxicilina} \\ & \neq \text{media TP del grupo warfarina} + \text{amoxicilina} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} H_0: & \text{Media INR del grupo warfarina} \\ & = \text{media INR del grupo amoxicilina} \\ & = \text{media INR del grupo warfarina} + \text{amoxicilina} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} H_1: & \text{Media INR del grupo warfarina} \\ & \neq \text{media INR del grupo amoxicilina} \\ & \neq \text{media INR del grupo warfarina} + \text{amoxicilina} \end{aligned}$$

www.bdigital.ula.ve

Anexo F

Resultados de las pruebas de laboratorio realizadas a los ejemplares que recibieron tratamiento con amoxicilina.

Grupo de estudio: Amoxicilina

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	11,00	0,96
2	11,00	0,96
3	11,20	0,97
4	11,30	0,98
5	11,30	0,98
6	11,00	0,96
7	11,10	0,96
8	11,10	0,96
9	11,90	1,04
10	11,00	0,96

Anexo G

Resultado de las pruebas de laboratorio realizadas en los ejemplares del grupo control amoxicilina.

Grupo de estudio: Control amoxicilina

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	11,50	1,00
2	12,50	1,09
3	11,50	1,00
4	12,50	1,09
5	11,00	0,96
6	11,50	1,00

Anexo H

Resultado de las pruebas de laboratorio realizadas a los ejemplares que recibieron tratamiento con la combinación de warfarina y amoxicilina.

Grupo de estudio: Combinación warfarina y amoxicilina

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	120,00	11,20
2	86,00	7,94
3	120,00	11,20
4	120,00	11,20
5	92,00	8,51
6	85,00	7,85
7	120,00	11,20
8	120,00	11,20
9	110,00	10,24
10	120,00	11,20

Anexo I

Resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio realizadas a los ejemplares del grupo control combinación

Grupo de estudio: Control combinación

Tipo de tratamiento: Amoxicilina Warfarina Combinado

Día del experimento: 10/04/2019

Rata	Tiempo de Protrombina	INR
1	11,00	0,96
2	11,50	1,00
3	11,00	0,96
4	11,50	1,00
5	11,00	0,96
6	11,50	1,00