



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTE
ANTICOAGULADO QUE RECIBE TRATAMIENTO CONCOMITANTE
CON MICONAZOL Y PARACETAMOL AUTOMEDICADO

BALLADARES PINEDA JULIMAR ALEXANDRA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN
PACIENTE ANTICOAGULADO QUE RECIBE TRATAMIENTO
CONCOMITANTE CON MICONAZOL Y PARACETAMOL
AUTOMEDICADO

BALLADARES PINEDA JULIMAR ALEXANDRA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTE
ANTICOAGULADO QUE RECIBE TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON
MICONAZOL Y PARACETAMOL AUTOMEDICADO

BALLADARES PINEDA JULIMAR ALEXANDRA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

RAMÓN JAPÓN GEOVANNY EFRÉN

MACHALA, 22 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
22 de agosto de 2022

Análisis de interacciones medicamentosas en paciente anticoagulado que recibe tratamiento concomitante con miconazol y paracetamol automedicado

por Julimar Alexandra Balladares Pineda

Fecha de entrega: 08-ago-2022 03:29p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1880396407

Nombre del archivo: BALLADARES_PINEDA_JULIMAR_ALEXANDRA_PT-280322_EC.pdf (118.71K)

Total de palabras: 4044

Total de caracteres: 22418

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, BALLADARES PINEDA JULIMAR ALEXANDRA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Análisis de interacciones medicamentosas en paciente anticoagulado que recibe tratamiento concomitante con miconazol y paracetamol automedicado, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de agosto de 2022



BALLADARES PINEDA JULIMAR ALEXANDRA
0704762012

RESUMEN

Introducción: Existen factores que predisponen a la aparición de interacciones medicamentosas, como el uso de fármacos de estrecho margen terapéutico, la edad avanzada y la automedicación, algunas interacciones son potencialmente peligrosas por las reacciones adversas que desencadenan. En esta investigación se abordó el caso de una paciente anticoagulada que recibió miconazol y se automedicó con paracetamol.

Objetivo: Analizar las posibles interacciones medicamentosas en paciente anticoagulado que recibe tratamiento concomitante con miconazol y paracetamol automedicado a través de revisión bibliográfica para la identificación de las pautas adecuadas que permitan la mejoría de la paciente. **Metodología:** Se basó en la búsqueda y análisis bibliográfico de fuentes científicas como artículos de alto impacto, libros, manuales y guías de práctica clínica a fin de identificar las interacciones medicamentosas que presentó la paciente.

Resultados: Las interacciones entre los fármacos fueron de carácter farmacocinético (warfarina-miconazol) y farmacodinámico (warfarina-paracetamol), produciendo una reacción adversa de tipo A. Se recomendó cesar el tratamiento farmacológico hasta normalizar INR (International normalized ratio) y luego proseguir con dosis de mantenimiento de warfarina. También se planteó la sustitución de miconazol por nistatina como alternativa más segura y recomendada para prevenir situaciones posteriores. **Conclusión:** Las interacciones medicamentosas desencadenaron un aumento en el efecto anticoagulante de la warfarina que provocó la aparición de hematomas y alto riesgo de hemorragia como reacción adversa de tipo A. Se enfatiza la necesidad de educar al paciente sobre su enfermedad y los cuidados a tener en cuenta para evitar futuras complicaciones.

Palabras clave: warfarina, miconazol, paracetamol, interacciones medicamentosas, automedicación.

ABSTRACT

Introduction: There are factors that predispose to the appearance of drug interactions, such as the use of drugs with a narrow therapeutic index, advanced age and self-medication, some interactions are potentially dangerous due to the adverse reactions they trigger. In this investigation, the case of an anticoagulated patient who received miconazole and self-medicated with paracetamol was addressed. **Objective:** To analyze the possible drug interactions in anticoagulated patients receiving concomitant treatment with miconazole and self-medicated paracetamol through a bibliographic review to identify the appropriate guidelines that allow the improvement of the patient. **Methodology:** It was based on the search and bibliographic analysis of scientific sources such as high-impact articles, books, manuals and clinical practice guides in order to identify drug interactions presented by the patient. **Results:** The interactions between the drugs were pharmacokinetic (warfarin-miconazole) and pharmacodynamic (warfarin-paracetamol) in nature, producing a type A adverse reaction. It was recommended to stop pharmacological treatment until INR (International normalized ratio) normalized and then continue with maintenance doses of warfarin. The substitution of miconazole for nystatin was also proposed as a safer alternative and recommended to prevent subsequent situations. **Conclusion:** Drug interactions triggered an increase in the anticoagulant effect of warfarin, which caused the appearance of bruising and a high risk of bleeding as a type A adverse reaction. The need to educate the patient about his disease and the care to be taken into account to avoid future complications is emphasized.

Keywords: warfarin, miconazole, paracetamol, drug interactions, self-medication.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	5
2. DESARROLLO	7
2.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	7
2.1.1 DEFINICIÓN	7
2.1.2 CLASIFICACIÓN	7
2.2 FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE	7
2.2.1 WARFARINA	7
2.2.2 MICONAZOL	8
2.2.3 PARACETAMOL	8
2.3 AUTOMEDICACIÓN	8
2.4 PACIENTE ANTICOAGULADO	9
2.5 FARMACOVIGILANCIA	9
2.6 METODOLOGÍA	9
2.7 RESULTADOS	9
3. CONCLUSIÓN	14
4. BIBLIOGRAFÍA	15

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el grupo etáreo más medicado es la población de la tercera edad, esto se debe a que en su mayoría son pluripatológicos, por ende, reciben más de un medicamento para mantenerse estables. Esta situación conduce a ciertos riesgos, pues el uso de cinco medicamentos simultáneamente equivale a un 50% de probabilidad de manifestar una interacción medicamentosa (IM) y el porcentaje aumenta exponencialmente con la cantidad de medicamentos.¹

De la misma manera, el consumo de fármacos con un estrecho margen terapéutico son potencialmente susceptibles a IM por el uso concomitante de otro fármaco o ciertos alimentos que pueden alterar su concentración plasmática. Grupos de fármacos como los anticoagulantes orales, aminoglicosídicos y corticosteroides se acogen a esta clasificación.²

Por otro lado, la alta tasa de automedicación tanto en personas jóvenes como en ancianos compromete la eficacia terapéutica en los usuarios que la practican y también contribuye a la aparición IM que conlleva a la aparición y/o potenciación de reacciones adversas de medicamentos (RAM), especialmente en pacientes polimedicados.³

Como se ha podido evidenciar, las IM aumentan el riesgo de RAM cuyas consecuencias en el peor de los casos son fatales y las posicionan como una de las diez causas principales de muerte en el mundo.⁴ Por lo tanto, haciendo énfasis en los problemas relacionados a las interacciones medicamentosas y la automedicación surge la relevancia del análisis de caso clínico al cual se espera dar solución en el presente trabajo bibliográfico: "Alexandra de 68 años de edad en tratamiento anticoagulante con warfarina por fibrilación auricular, vive con su esposo y un nieto, presentó cierto malestar en la boca por lo que acude al odontólogo, el cual, diagnostica candida e inicia el tratamiento antifúngico con gel oral de miconazol. A los 12 días presentó hematomas sin explicación de su causa. Acude a consulta y tras análisis se determina el INR con valor de 13.5, comenta que jamás había tenido o acercado siquiera a ese valor en los 4 años de tratamiento con el anticoagulante, ha cambiado un poco su dieta y se ha automedicado paracetamol por dolores en articulaciones". Del cual, se desglosan las siguientes preguntas:

¿La paciente presentó interacciones medicamentosas o reacciones adversas a algún medicamento prescrito y automedicado; qué intervenciones en la medicación se deberían hacer?

De ser afirmativa la interrogante anterior ¿Qué tipo de interacción medicamentosa o de reacción adversa presentó?

¿Cómo Bioquímico/a Farmacéutico/a que recomendaciones o consejos daría a la paciente para evitar otro episodio similar en el futuro?

Por último, en virtud de otorgar una respuesta satisfactoria a las incógnitas ya mencionadas se estableció como objetivo general de la investigación “Analizar las posibles interacciones medicamentosas en paciente anticoagulado que recibe tratamiento concomitante con miconazol y paracetamol automedicado, a través de revisión bibliográfica para la identificación de las pautas adecuadas que permitan la mejoría de la paciente”.

2. DESARROLLO

2.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

2.1.1 DEFINICIÓN

Las interacciones farmacológicas son reacciones que ocurren entre dos o más fármacos, entre fármacos y alimentos cuando éstos se administran al mismo tiempo, o debido al estado fisiológico del individuo, lo que provoca modificaciones en los efectos de los fármacos ya sea de manera cualitativa o cuantitativa.⁵ Estos cambios por lo general son perjudiciales para el paciente y pocas veces resultan beneficiosas clínicamente. Las causas son diversas, la primera de ellas y la más común es la polimedicación, también, influyen ciertas características del paciente que aumentan la probabilidad de presentar interacciones, como la edad avanzada, padecer de enfermedades graves o crónicas e incluso la predisposición genética.⁶

2.1.2 CLASIFICACIÓN

Según su mecanismo de acción se pueden clasificar en interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

- Interacciones farmacocinéticas: se producen cuando dos o más fármacos son administrados simultáneamente y uno de ellos modifica el proceso de liberación, absorción, distribución, metabolismo o excreción (procesos LADME) del otro.⁷ Como resultado se ve alterada la concentración de uno o de todos los fármacos, pudiendo ésta aumentar o disminuir y por consiguiente llevar a la aparición de reacciones adversas debido a la alta concentración o en el caso contrario, al fracaso terapéutico por no alcanzar la concentración mínima eficaz.⁶
- Interacciones farmacodinámicas: este tipo de interacciones afecta el mecanismo de acción del fármaco dentro del organismo puesto que el receptor o diana terapéutica al cual está dirigido no responde de la manera esperada, en la mayoría de los casos porque otro fármaco actúa sobre el mismo receptor.⁶

2.2 FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE

2.2.1 WARFARINA

La warfarina es un anticoagulante oral, antagonista de la vitamina K y el más usado de su grupo por su demostrada efectividad en el tratamiento para prevenir y tratar complicaciones tromboembólicas en pacientes con una variedad de enfermedades, entre ellas las cardiovasculares que predisponen a la formación de coágulos.^{8,9} Actúa a

nivel hepático, impidiendo que se formen los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K.¹⁰ Es un medicamento con un estrecho margen terapéutico, por lo que es necesaria la vigilancia continua mediante la medición del INR para ajustar la dosis de cada individuo.¹¹ Así mismo, es susceptible de interactuar con una larga lista de medicamentos y alimentos sobre todo los ricos en vitamina K. Su principal efecto adverso es la hemorragia que puede manifestarse clínicamente en hematomas, sangrado de encías, entre otros.⁸

2.2.2 MICONAZOL

Es un antimicótico de la familia de los imidazoles que se ha empleado por muchos años para el tratamiento de infecciones por *Cándida* de diferentes especies. Actúa dañando la pared celular del hongo, modifica la adherencia fúngica e impide la proliferación inhibiendo la formación de tubos germinativos y micelios.¹² Existen una amplia variedad de presentaciones farmacéuticas, el gel oral de miconazol ha demostrado tener una buena efectividad y menor resistencia, aunque su biodisponibilidad es baja puede llegar a circulación sistémica y provocar interacciones farmacológicas.^{12,13}

2.2.3 PARACETAMOL

Es un fármaco con acción antipirética y analgésica cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) de modo que evita la síntesis de prostaglandinas.¹⁴ Es la primera alternativa terapéutica para los pacientes que no pueden recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el analgésico por excelencia para tratar el dolor reumático. En general tiene una alta tolerancia en la mayoría de individuos y se lo considera un medicamento seguro con pocos efectos adversos e interacciones, aunque cabe recalcar que los reportes de hepatotoxicidad por consumo de paracetamol en altas dosis diarias a mediano y largo plazo han incrementado cada año.¹⁵

2.3 AUTOMEDICACIÓN

La automedicación es una práctica cada vez más común en la población, que consiste en la utilización de medicamentos sin la prescripción ni supervisión médica o del farmacéutico.¹⁶ Aspectos tanto económicos como sociales, aumento de la presión publicitaria y la falta de información certera y de calidad influyen en la decisión del paciente de automedicarse.^{16,17} Sin embargo, los riesgos asociados a esta práctica son varios y superan a los beneficios, entre ellos: mayor probabilidad de presentar efectos adversos, intoxicación por una posología inadecuada, abuso de medicamentos que puede derivar en adicción, falta de efectividad del fármaco automedicado debido a que

no es el idóneo para el tratamiento de dicha patología e interacciones medicamentosas algunas potencialmente peligrosas.¹⁷

2.4 PACIENTE ANTICOAGULADO

Un paciente anticoagulado es aquel que recibe terapia farmacológica con anticoagulantes, fármacos trombolíticos o ciertos antiagregantes plaquetarios excluyendo algunos como el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y la ticlopidina. Para el primer grupo de medicamentos se recomienda el monitoreo periódico del valor de INR durante el tratamiento con warfarina y heparinas, no siendo necesario para los demás grupos de fármacos. Los valores normales de INR en pacientes anticoagulados oscilan entre 2 y 3, aunque puede extenderse de 2.5 a 3.5 en patologías particulares.¹⁸

2.5 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia abarca una serie de actividades que buscan detectar y prevenir las RAM, así como identificar los factores de riesgo asociados a ellas y reportar interacciones farmacológicas desconocidas. Todo ello permite ofrecer a la población medicamentos más seguros, contribuir a su uso racional, mermar el riesgo de desarrollar RAM y evitar interacciones que perjudiquen la terapia farmacológica.¹⁹

2.6 METODOLOGÍA

La metodología aplicada para dar solución al caso clínico planteado fue la búsqueda bibliográfica de fuentes científicas, entre ellas artículos de alto impacto, libros, manuales y guías de práctica clínica para su posterior análisis, de manera que la información recopilada sirvió de fundamento para esclarecer las interacciones medicamentosas que presenta la paciente.

2.7 RESULTADOS

RESOLUCIÓN DE LAS PREGUNTAS

¿La paciente presentó interacciones medicamentosas o reacciones adversas a algún medicamento prescrito y automedicado; qué intervenciones en la medicación se deberían hacer?

La paciente en cuestión presentó dos interacciones medicamentosas, la primera de ellas entre la warfarina y el paracetamol automedicado y la segunda entre la warfarina y el miconazol prescrito. Como resultado de ambas interacciones el efecto de la warfarina se vio potenciado, lo cual, se evidencia en el elevado INR, más de cuatro veces el valor

normal en un paciente anticoagulado, presentando reacciones adversas manifestadas en la aparición de hematomas sin razón aparente, una RAM ampliamente descrita para warfarina.^{20,21}

En cuanto a las intervenciones farmacéuticas, lo más pertinente es suspender toda la farmacoterapia, es decir, discontinuar el uso tanto de warfarina como de paracetamol y miconazol hasta lograr estabilizar el valor del INR dentro del rango de 2 a 3 o menos, para disminuir el riesgo de hemorragia y la aparición de hematomas.²² Posterior a ello, continuar con la dosis de mantenimiento de warfarina.

Esta medida se recomienda en base a diversos artículos cuyos pacientes presentaron interacciones medicamentosas warfarina-miconazol y warfarina-paracetamol donde se procedió a suspender la medicación como primera medida de acción para frenar el efecto anticoagulante exacerbado de la warfarina.^{23,24,25} En la mayoría de casos esto fue suficiente para estabilizar al paciente, en el lapso de 2 a 7 días se normalizaron valores iniciales de INR de 6.4 y 11.9 respectivamente.^{23, 25} Por lo que se estima que para este caso clínico, de 7 a 9 días sería el tiempo idóneo.

Como medida adicional de acuerdo a la necesidad o la gravedad presentada, se recomienda la administración de protrombóticos, ya que algunos reportes sugieren infusión intravenosa de complejo de protrombina más vitamina K para favorecer la coagulación en pacientes descompensados y acelerar su mejoría^{26,27,22} o para el mismo fin, la administración de plasma fresco congelado.²⁸

En caso de que la paciente persista con la infección por *Cándida* se propone la sustitución del miconazol por nistatina como alternativa terapéutica más segura, puesto que hasta el momento no se ha demostrado que interactúe con warfarina ni cause aumento de INR durante o después de su administración.^{29,30}

De ser afirmativa la interrogante anterior ¿Qué tipo de interacción medicamentosa o de reacción adversa presentó?

La primera interacción medicamentosa warfarina-miconazol es del tipo farmacocinética pues afecta al proceso LADME de la warfarina, lo cual, se explica porque el miconazol es un inhibidor enzimático del CYP450 incluyendo a su isoenzima 2C9.^{29,31} Esta última es responsable del metabolismo del enantiómero S de la warfarina al cual se le atribuye el mayor efecto hipoprotrombinémico a diferencia del enantiómero R que es cinco veces menos potente.³² Como consecuencia, cuando miconazol y warfarina se administran conjuntamente el primero inhibe el metabolismo del segundo y eleva la concentración plasmática de warfarina en especial del enantiómero S.²⁹

Por otro lado, el mecanismo de la interacción entre la warfarina y el paracetamol se considera del tipo farmacodinámica pues se conoce que metabolito tóxico NAPQI producto del metabolismo del paracetamol por el citocromo CYP450 es un fuerte inhibidor, al igual que la warfarina, de las enzimas que intervienen en el ciclo de la vitamina K (vitamina k epóxido reductasa y vitamina k reductasa) y a su vez activan los factores de coagulación II, VII y IX. Se ha demostrado que la toma prolongada de altas dosis de acetaminofén satura la reacción de glucoronidación encargada del metabolismo del NAPQI y en presencia de warfarina deriva en un sinergismo que intensifica la anticoagulación sanguínea.^{32,22}

Cuadro 1: Resumen de interacciones medicamentosas del paciente

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS			
FÁRMACOS	TIPO DE INTERACCIÓN	RESULTADO	MECANISMO
Warfarina + Miconazol	Farmacocinética	Aumenta el efecto de warfarina	Miconazol inhibe metabolismo hepático de la warfarina por medio del CYP450-2C9
Warfarina + Paracetamol	Farmacodinámica	Aumenta el efecto de warfarina	NAPQI inhibe enzimas del ciclo de la vit-K y genera sinergismo con warfarina

La aparición de hematomas y el alto riesgo de hemorragia, se clasifican como RAM tipo A puesto que está directamente relacionado al efecto anticoagulante agravado de la warfarina producto de las interacciones medicamentosas y es dependiente de su mecanismo de acción.³³ Montané y Santesmases señalan que este tipo de RAM se caracteriza por ser “predecibles, frecuentes, dosis dependientes y tener una baja mortalidad”.³⁴

¿Cómo Bioquímico/a Farmacéutico/a que recomendaciones o consejos daría a la paciente para evitar otro episodio similar en el futuro?

El paracetamol es el analgésico-antipirético de elección en pacientes anticoagulados con warfarina, pero conviene subrayar que para evitar la interacción de estos dos fármacos se recomienda únicamente el uso de paracetamol por un máximo de 3 o 4 días, menos de 2 gramos diarios de manera que el organismo lo pueda metabolizar y eliminar sin problema.³²

Las medidas no farmacológicas en este tipo de pacientes también son importantes, es necesario que el personal de salud incluyendo médicos, enfermeras y farmacéuticos contribuyan a la educación continua del paciente y a su seguimiento farmacoterapéutico. De tal manera, que se logre el empoderamiento por parte del paciente de su proceso salud-enfermedad, otorgándole información sobre qué medicamentos debe evitar, cómo reconocer signos y síntomas de alerta y cómo actuar ante un episodio de sangrado de modo que se reduzcan las complicaciones y eventos adversos, fortaleciendo de esta manera la comunicación continua que contribuya a la no automedicación.^{35,36}

Otras medidas no farmacológicas a tener en cuenta son: no fumar, evitar el consumo de alcohol, realizar ejercicio físico de baja intensidad, mantener una dieta equilibrada, aunado a no automedicarse y no aplicarse inyecciones intramusculares en el glúteo ya que podrían causar un hematoma.^{37,38}

De lo anterior se debe destacar que la alimentación influye en gran medida en el éxito farmacoterapéutico de pacientes anticoagulados, una dieta rica en vitamina K disminuye el efecto anticoagulante y aumenta el riesgo trombótico, por el contrario, una dieta pobre en vitamina K puede provocar complicaciones hemorrágicas. Es así que el paciente debe conocer que los alimentos con alto contenido de vitamina K son: verduras de hoja verde como la espinaca, berro, lechuga, brócoli, aguacate; el hígado de res, la soya, aceite de oliva y aceite de soya, entre otros.³⁹

Los alimentos también pueden interactuar con la warfarina, informes presentados asocian el consumo de jugo de toronja, jugo de arándanos y el mango con complicaciones hemorrágicas por uso de warfarina.³⁹ En definitiva, mantener una dieta balanceada y evitar la ingesta de grandes cantidades de estos alimentos es clave para prevenir futuras interacciones.

Cuadro 2: Alimentos con alto contenido de vitamina K

ALIMENTO	MICROGRAMOS DE VITAMINA K (ug/100g)
Col verde o rizada	440
Espinaca	380
Aceite de Soja	193
Brócoli	180
Coles de Bruselas	177
Aceite de canela	127
Espárragos	122
Aceite de semillas de algodón	60
Aceite de oliva	55
Margarina	42
Mayonesa	41
Lechuga iceberg	35
Judías verdes	33

Fuente: 40

Por último, en pacientes tratados con warfarina, considerados de alto riesgo, es recomendable que ante cualquier malestar fuera de lo común acuda de inmediato al médico más cercano e informe de la terapia farmacológica que recibe para que el galeno pueda hacer la elección de medicamentos más acertada evitando interacciones medicamentosas potencialmente graves.

3. CONCLUSIÓN

1. A través del análisis bibliográfico de las fuentes recopiladas y su relación con el caso clínico, se estableció que las interacciones medicamentosas manifestadas en la paciente se produjeron entre warfarina-miconazol y warfarina-paracetamol, definiéndose la primera como farmacocinética y la segunda de tipo farmacodinámica en base al análisis del mecanismo de acción. Ambas interacciones desencadenaron un aumento en el efecto anticoagulante de la warfarina que provocó la aparición de hematomas y un elevado riesgo de hemorragia considerados como reacción adversa de tipo A.
2. Desde el punto de vista clínico, se recomienda interrumpir la farmacoterapia y en caso de ser necesario la administración de procoagulantes con la finalidad de normalizar los parámetros de coagulación (INR) y proseguir con dosis de mantenimiento de warfarina. En pro de prevenir futuras interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la salud de la paciente se aconseja la educación integral en temas de alimentación, cuidado diarios, evitar prácticas nocivas y peligrosas de salud, reconocer signos y síntomas de alerta, enfatizando también en el uso racional de medicamentos, entre otros.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Álpizar, J.; Angeles, K.; Ávila, D.; Luna, L.; Torres, W.; Olvera, E.; Ruvalcaba, J.; Sierra, R.; Yáñez, A.; Reynoso, J. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales en pacientes Geriátricos. *J. Negat. No Posit. Results [Online]* **2020**, 5 (9), 998–1009. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3685>.
- (2) De Blas, B.; Laredo, L. M.; Vargas, E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf. Ter. del Sist. Nac. Salud [Online]* **2004**, 28 (1), 1–11.
- (3) Ramírez, A. del R.; Felipe, R. J.; Borrell, J. C. Interacciones medicamentosas como un problema de salud imperceptible en la población. *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr. [Online]* **2020**, 36 (1), 1–15.
- (4) Hermoza-Moquillaza, R.; Loza-Munarriz, C.; Rodríguez-Hurtado, D.; Arellano-Sacramento, C.; Hermoza-Moquillaza, V. Automedicación en un distrito de Lima metropolitana, Perú. *Rev. Medica Hered. [Online]* **2016**, 27 (1), 15–21. <https://doi.org/10.20453/rmh.v27i1.2779>.
- (5) Lynch, S. Interacciones farmacológicas <https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-fármacos/interacciones-farmacológicas> (accessed Jul 1, **2022**).
- (6) Morales-Olivas, F.; Estañ, L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med. Clin. (Barc.) [Online]* **2006**, 127 (7), 269–275. <https://doi.org/10.1157/13091269>.
- (7) Regueiro, D.; Morales, N.; Hernández, A.; González, Y. Interacción farmacológica. *MediCiego [Online]* **2012**, 18.
- (8) Quintero-González, J. A. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest. Clin. [Online]* **2010**, 51 (2), 269–287.
- (9) Vallejos, Á.; Bello, A.; Domínguez, M. del M.; Cuervo, M.; Fajardo, D.; Quiroga, C.; García, A.; Zhong, C.; Arévalo, K.; Buitrago, T.; Castro, M. Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. *Rev. Colomb. Ciencias Químico-Farmacéuticas [Online]* **2020**, 49 (1), 137–158. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.87030>.
- (10) Warfarina <https://www.vademecum.es/principios-activos-warfarina-b01aa03> (accessed Jul 5, **2022**).

- (11) Chaverri-Fernández, J. M.; Rojas-León, C.; Yeung-Leu, A.; Zavaleta-Monestel, E. Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados. *Acta Med. Costarric.* [Online] **2015**, 57 (1), 16–22.
- (12) Zhang, L. W.; Fu, J. Y.; Hua, H.; Yan, Z. M. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* [Online] **2016**, 22 (3), 185–195. <https://doi.org/10.1111/odi.12380>.
- (13) Miki, A.; Ohtani, H.; Sawada, Y. Warfarin and miconazole oral gel interactions: Analysis and therapy recommendations based on clinical data and a pharmacokinetic model. *J. Clin. Pharm. Ther.* [Online] **2011**, 36, 642–650. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01229.x>.
- (14) Pediamecum. Paracetamol (acetaminofén) <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/paracetamol-acetaminofen#:~:text=Descripción%3A> , impulso doloroso a nivel periférico (accessed Jul 10, **2022**).
- (15) Jozwiak-Bebenista, M.; Nowak, J. Z. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* [Online] **2014**, 71 (1), 11–23.
- (16) Orueta, R.; Gómez-Calcerrada, R. M.; Sánchez, A. Automedicación. *Semergen* [Online] **2008**, 34 (3), 133–137. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)71865-3](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)71865-3).
- (17) Del Toro Rubio, M.; Díaz Pérez, A.; Barrios Puerta, Z.; Castillo Avila, I. Y. Automedicación y creencias en torno a su práctica en Cartagena, Colombia. *Rev. Cuid.* [Online] **2017**, 8 (1), 1509–1518. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v8i1.367>.
- (18) Maldonado, N. Atención al paciente con anticoagulantes. *Rev. Mex. Enfermería Cardiológica* [Online] **2001**, 9 (1–4), 44–49.
- (19) Roldán, Q. J. Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. *Rev. Médica Clínica Las Condes* [Online] **2016**, 27 (5), 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.003>.
- (20) Rodríguez, R.; Rodríguez, L.; Buchaca, E.; Fernández, F.; Suardiaz, L.; Aguilar, M. del C. Neuropatía femoral y hematoma bilateral de músculos psoas-iliaco asociados a tratamiento con warfarina. *Rev. Cubana Med.* [Online] **2012**, 51 (2), 191–196.

- (21) Moreira, E.; Ferreira, J.; Burghi, G. Hematoma sublingual espontáneo secundario a terapia anticoagulante con warfarina. *Rev. Médica del Uruguay* [Online] **2016**, 32 (2), 119–123.
- (22) Pineda Ruíz, J. C. Sobreanticoagulación con warfarina. *Arch. Med.* [Online] **2009**, 9 (2), 174–182. <https://doi.org/https://doi.org/10.30554/archmed.9.2.1316.2009>.
- (23) Gebauer, M. G.; Nyfort-Hansen, K.; Henschke, P. J.; Gallus, A. S. Warfarin and acetaminophen interaction. *J. Hum. Pharmacother. Drug Ther.* [Online] **2003**, 23 (1), 109–112. <https://doi.org/10.1592/phco.23.1.109.31913>.
- (24) Lopes, R. D.; Horowitz, J. D.; Garcia, D. A.; Crowther, M. A.; Hylek, E. M. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood, J. Am. Soc. Hematol.* [Online] **2011**, 118 (24), 6269–6273. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-335612>.
- (25) Pemberton, M. N.; Oliver, R. J.; Theaker, E. D. Miconazole oral gel and drug interactions. *Br. Dent. J.* [Online] **2004**, 196 (9), 529–531. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4811224>.
- (26) Leong, D.; Wu, P. E. Warfarin and acetaminophen interaction in a 47-year-old woman. *Cmaj* [Online] **2020**, 192 (19), E506–E508. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191532>.
- (27) Ogard, C. G.; Vestergaard, H. Interaction between warfarin and oral miconazole gel. *Ugeskr Laeger* [Online] **2000**, 162 (41), 5511–5511.
- (28) Devaraj, A.; O’Beirne, J. P.; Veasey, R.; Dunk, A. A. Interaction between warfarin and topical miconazole cream. *BMJ* [Online] **2002**, 2000.
- (29) Pemberton, M. N. Morbidity and mortality associated with the interaction of miconazole oral gel and warfarin. *Br. Dent. J.* [Online] **2018**, 225 (2), 129–132. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.534>.
- (30) Hellfritsch, M.; Pottegård, A.; Thestrup, A. J.; Burghle, A.; Mouaanaki, F.; Hallas, J.; Grove, E. L.; Damkier, P. Topical antimycotics for oral candidiasis in warfarin users. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* [Online] **2017**, 120 (4), 368–372. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12722>.

- (31) Silingardi, M.; Ghirarduzzi, A.; Tincani, E.; Iorio, A.; Iori, I. Miconazole oral gel potentiates warfarin anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.* [Online] **2000**, 83 (5), 794–795.
- (32) Ceballos, M.; Holguín, H.; González, C.; Amariles, P. Interacción warfarina y acetaminofén: evaluación para establecer su relevancia clínica. *Acta Médica Colomb.* [Online] **2013**, 38 (1), 22–27. <https://doi.org/10.36104/amc.2013.228>.
- (33) Güitron, M.; Carrilo, M. del C. Reacciones adversas a medicamentos en la boca del adulto mayor. *Rev. la Asoc. Dent. Mexicana* [Online] **2010**, 67 (4), 163–170.
- (34) Montané, E.; Santesmases, J. Adverse drug reactions. *Med. Clin. (Barc.)* [Online] **2020**, 154 (5), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>.
- (35) Guerra García, M.; García Méndez, L.; Tato Fontaiña, A.; Gontán Álvarez, B.; Fornos Pérez, J. A. Calidad asistencial y evaluación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en anticoagulación oral por un equipo multidisciplinar de atención primaria de salud. *Pharm. Care España* [Online] **2004**, 6 (2), 59–63.
- (36) Solano, M.; Casas, C.; Guarín, A. Experiencia de validación de material educativo para pacientes anticoagulados en un servicio de consulta externa. *Rev. Repert. Med. y Cirugía* [Online] **2019**, 28 (2), 97–104.
- (37) Parras Martín, M.; Tuneu i Valls, L. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre anticoagulación y procesos trombóticos; Faus Dáder, M. J., Ed.; Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, **2005**.
- (38) Aporta Rodríguez, R. Consejos para el paciente anticoagulado, 2nd ed.; Sanitaria, I. N. de G., Ed.; Madrid, **2010**.
- (39) Drug interaction report https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2311-0,1625-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1 (accessed Jul 25, **2022**).
- (40) Ibáñez Camacho, F. Interacción de alimentos ricos en vitamina K en pacientes que toman warfarina (anticoagulante oral), Universitat de les Illes Balears, **2018**.