



GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

GUÍA DE MANEJO POR INTOXICACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES





GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

MEDICAMENTOS **ANTICOAGULANTES**

GENERALIDADES

Los anticoagulantes orales pueden ser divididos en dos grupos:

- **Hidroxycumarínicos:** en este grupo se encuentran warfarina, panwarfin, coumacloro, coumafuryl, fumasol, prolin, etilbiscoumacetato, dicumarol, acenocumaro y fenprocumol.
- **Inandionas:** incluye aninsindiona, clorofacinona, difenandiona, difacinona, fenindiona, pindona, pivalyn y valone.

WARFARINA: es un congénere sintético de la bihidroxycumarina que se sintetizó en 1948.

USOS: Fue utilizado inicialmente como raticida con gran eficacia y aun hoy existe gran cantidad de estos productos en el mercado. Desde entonces es anticoagulante oral prototipo en la enfermedad tromboembolia.

- Es una mezcla de dos enantiómeros, la R-warfarina y la S-warfarina; esto es importante, pues estudios en roedores han demostrado que la S-warfarin causa 3 a 6 veces más hipoprotrombinemia, en humanos se cree que el efecto es solamente 1.5 veces mayor.
- Otra de sus acciones es producir además vasodilatación y aumento de la fragilidad vascular por acción directa del tóxico sobre la pared de los vasos. Presenta una rápida y completa absorción por vía Gastrointestinal.



**POR AMOR A
VERACRUZ**



- Tiene una alta biodisponibilidad y alcanza la concentración plasmática máxima en 90 minutos después de la administración.
- La vida media es de 35 a 42 horas y la duración de su acción es de 5 días.
- El inicio de su acción anticoagulante puede demorar hasta 48 horas, debido a que los depósitos de vitamina K deben ser agotados y los factores de coagulación activos dependientes de vitamina K removidos de la circulación. Circula unida a proteínas plasmáticas, principalmente, albumina.
- Solamente la fracción libre es terapéuticamente Activa.
- Tiene metabolismo hepático.
- Es metabolizada en los microsomas hepáticos por las isoenzimas **CYP1A2 y CYP3A4** pertenecientes al sistema enzimático **citocromo P450**.
- La R-warfarina es eliminada por el riñón y la S-warfarina por hidroxilación se convierte a 7-hidroxiwarfarina y se excreta por la bilis.
- La relación entre la dosis administrada y la respuesta es modificada por factores genéticos y ambientales que puede variar entre un individuo y otro.

DOSIS

En adultos es de 5 mg/día por 5 días y se ajusta según el INR que se desea alcanzar de acuerdo con las diferentes indicaciones clínicas de anticoagulación. En niños existe una fórmula para calcular la dosis óptima de warfarina: $\text{Dosis (mg/kg)} = 0.07 \times \text{Peso (Kg)} + 0.54$.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los factores dependientes de **vitamina K (II, VII, IX y X)** se sintetizan principalmente en el hígado y durante su proceso de producción requieren de una gama de carboxilación en los residuos de glutamato de la región N-terminal a través de una proteína-carboxilasa dependiente de vitamina K, reacción necesaria para su posterior unión a los iones de calcio involucrados en el establecimiento de la cascada de coagulación. De tal manera que no tienen actividad biológica si 9 o 12 del residuo no están carboxilados. Esta reacción tiene lugar en el retículo endoplasmático y requiere dióxido de carbono, oxígeno molecular y vitamina K reducida (hidroquinona que se regenera a partir del 2-3 epóxido de vitamina K (dicho proceso ocurre continuamente en individuos normales en los microsomas hepáticos), lo que resulta en el acople de los dos procesos enzimáticos. El epóxido de vitamina K primero es reducido a quinona; reacción catabolizada por la enzima vitamina K epóxido reductasa; luego pasa a hidroquinona por acción de la vitamina K reductasa y del cofactor NADH, ambas enzimas son inhibidas por anticoagulantes orales.





GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

Así el mecanismo de acción de la warfarina reside en su capacidad de interferir con el ciclo de conversión de la vitamina K reducida, lo que a su vez impide la gama carboxilación de los factores de coagulación y da como resultado la producción hepática de factores decarboxilados o parcialmente carboxilados con actividad coagulante reducida.

DOSIS TOXICA

Es variable, ya que en cada individuo se ven implicados factores genéticos como ambientales y enfermedades de base. Se considera que la DL 50 es de 100mg/para ratas machos y de 9 mg / k para hembras.

INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS:

Es inhibido por drogas como colestiramina que reduce la absorción de Vitamina K y Warfarina

- Los barbitúricos, la rifampicina y fenitoina Aumentan la degradación de Warfarina en el hígado
- La espironolactona aumenta la eliminación
- Se potencia su efecto cuando se consume concomitantemente con alopurinol, amiodarona, sulfas, aminoglucosidos y cefalosporinas que inhiben la síntesis bacteriana intestinal de Vitamina K
- Las sulfas y el metronidazol aumentan el efecto anticoagulante por disminuir la degradación de warfarina
- La cimetidina, d-tiroxina y los esteroides anabólicos aumentan la respuesta hipotrombinémica.
- La aspirina, clopidrogel y AINES potencian los riesgos de sangrado.



POR AMOR A
VERACRUZ



OTRAS SITUACIONES QUE FAVORECEN LOS CUADROS TÓXICOS SON:

Deficiencia previa de vitamina K, dieta inadecuada, síndrome de mala absorción intestinal, presencia de enfermedades que obstaculizan la salida de la bilis a duodeno necesaria para la síntesis bacteriana de vitamina k; insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca descompensada con congestión hepática; alcoholismo estados hipermetabólicos; pacientes cuya edad se encuentra en los extremos de la vida y presencia de una fuente anatómica potencial de hemorragia.

CONTRAINDICACIONES

- Evento cerebro vascular reciente
- Hipertensión arterial no controlada
- Fuentes potenciales de sangrado en tracto Gastrointestinal y genitourinario (hernia hiatal, Úlcera péptica, gastritis, reflujo gastroesofágico, Colitis, cistitis).
- Primer trimestre del embarazo y dos semanas antes del parto por riesgo de sangrado fetal.

Reacciones adversas:

Existe una complicación rara pero grave inducida por el tratamiento con anticoagulantes orales que se denomina necrosis cutánea y ocurre en el 0.01 l 0.10% d los pacientes tratados. Al parecer un factor que crea predisposición a sufrirla es la deficiencia De proteína C o S. Después de tres a ocho semanas de iniciado el tratamiento puede aparecer una pigmentación reversible de tonalidad azul en las superficies plantares y los lados de los arcos que desaparece con la presión disminuye al elevar las piernas, en ocasiones acompañada de dolor (síndrome de los dedos morados) que se atribuye a émbolos de colesterol provenientes de la placa ateromatosa. Hepatitis medicamentosa: el daño hepatocelular es similar al observado en la Hepatitis de etiología viral y se presenta varios meses Después de iniciado el tratamiento. Poco frecuentes Son urticaria, alopecia, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, dolor abdominal y anorexia.





Intoxicación o sobredosificación:

La hemorragia es la principal manifestación clínica de la intoxicación por warfarina y se asocia con una mortalidad de hasta el 77%. Se encuentra sangrado gastrointestinal masivo y hemorragia intracraneana que puede ocurrir hasta en el 2% de los pacientes que reciben tratamiento por largos Periodos (con la subsecuentes manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso Central dadas por hemi o cuadriplejias, parestesias, etc.) que conlleven compromiso importante para la vida del paciente, sangrado en región cervical que pueden causar obstrucción de la vía aérea, hemorragia en tracto genito-urinario, sistema respiratorio, intr articulares, piel y mucosas, equimosis, hemorragia subconjuntival, sangrado en encías y melenas. Los efectos anticoagulantes pueden aparecer dentro de la primera 8 a 12 horas postadministración; sin embargo, el pico de aparición de efectos se presenta comúnmente a los 2 días de la ingestión, reportándose persistencia de los mismos por días, semanas e incluso meses en individuos predispuestos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL USO DE ANTICOAGULANTES

SÍNTOMAS DE INTOXICACIÓN	RAM*
Petequias	Sangrados
Equimosis	Necrosis Cutánea
Hemorragia Subconjuntival	Síndrome de los dedos morados
Hemorragia Gingival	Síndrome de gangrena venosa en extremidades **
Hematemesis	Necrosis cutánea multicéntrica**
Melenas	
Hematuria	
Hemi - cuadriplejia	
Parestesias	

* RAM: Reacciones Adversas al Medicamento.

** Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México D. F. Décima edición. McGraw-Hill. 2003, 1546.

El riesgo de sangrado durante la anticoagulación oral depende de varios factores que incluyen la intensidad de la anticoagulación, duración e indicación del tratamiento, condiciones individuales del paciente y comorbilidades presentes.





LABORATORIO:

Realizar monitorización del efecto de la warfarina tomando una muestra de sangre del paciente y cuantificando el tiempo de protrombina PT y el INR (Internacional Normalized Ratio) acorde a la referencia de tromboplastina internacional aprobado por la WHO. El PT se prolonga cuando las concentraciones funcionales de fibrinógeno, factor V y los factores dependientes de vitamina K están disminuidos un 25% por debajo de los valores normales; esto sugiere que en los pacientes agudamente intoxicados se requieren al menos 15 horas para que el efecto de la warfarina sea evidente.

Hay que recordar que la obtención de un PT normal 48 horas después de la intoxicación no descarta la ingestión. Deben solicitarse otros laboratorios como cuadro hemático, hemoclasificación, pruebas de función hepática. El tiempo parcial de tromboplastina PTT, concentración de fibrinógeno y el conteo de plaquetas puede realizarse para descartar otras causas de sangrado.

TRATAMIENTO:

1. Medidas de soporte:

Si el sangrado es significativo, tratar el shock con transfusiones de glóbulos rojos empaquetados para corregir la anemia y con plasma Fresco congelado para corregir la coagulopatía.

Si se sospecha sangrado en el Sistema Nervioso Central realizar interconsulta con el servicio de neurocirugía. Evitar el paso de tubos endotraqueales, sonda nasogástrica o de catéter venoso central en la medida de lo Posible para evitar nuevos sitios de sangrado; se deben evitar traumas adicionales en los pacientes severamente anti coagulados. No administrar medicamentos que potencialicen el efecto anticoagulante.

2.Descontaminación:

Si la vía de ingreso es oral, la descontaminación gastrointestinal puede ser realizada en pacientes que presenten ingesta de una cantidad que pueda poner en peligro la vida y que se haya presentado hace pocas horas.

No se ha documentado la eficacia del uso de carbón activado; pero ante la probabilidad de circulación entero - hepática de la warfarina puede suministrarse dosis de 1 mg/kg si no hay contraindicaciones para su administración (como, por ejemplo, sangrado del tracto gastrointestinal, pues interfiere con la observación Endoscópica).





3.Tratamiento específico:

Paciente asintomático: en pacientes que no presenten sangrado activo debe realizarse monitorización diaria del PT; si se evidencia un incremento de 7 segundo en el PT en tres días se recomienda administrar 2.5 mg/día de Vitamina K1 (fitonadiona) intramuscular por 3 dosis.

Paciente sintomático: en pacientes con sangrado activo pueden restituirse concentraciones adecuadas de factores de la coagulación dependientes de vitamina por medio de la transfusión de plasma fresco congelado a dosis de 15 mL/kg.

- La administración de vitamina K1 por vía intravenosa puede generar reacciones anafilactoides, por lo que se recomienda utilizarla con precaución; la dosis es 10 – 25 mg en adultos o 0.6 mg/kg en menores de 12 años; se diluye en dextrosa libre de preservantes; la tasa de infusión no debe exceder 1 mg/minut o 5% de la dosis total por minuto. Pasar a vía oral tan pronto sea posible.

En pacientes con ingesta voluntaria debe solicitarse Valoración por el servicio de psiquiatría durante la misma hospitalización para determinar riesgo suicida. Se recomienda, además, tomar prueba de embarazo a mujeres en edad fértil.

Criterios de manejo en UCI:

En tratamiento con warfarina:

Pacientes con INR <5.0 y sin sangrado significativo disminuir la dosis u omitir una dosis, monitorizar el INR frecuentemente y dejar la mínima dosis dentro d rango terapéutico recomendación (2C).

Pacientes con INR $\geq$ 5.0 y <9.0 omitir las siguientes dos dosis, monitorizar, y mantener dosis bajas con INR en rangos terapéuticos.

En pacientes con riesgo de sangrado omitir una dosis y administrar 1 a 2.5 mg de Vitamina K1 oral.

Pacientes con INR >9.0 y <20 suspender tratamiento, administrar dosis de Vitamina K1 3– 5 mg vía oral y monitorizar.

Pacientes con INR >20 o en los que se requiera Rápida reversión de anticoagulación administrar Vitamina K1 10 mg intravenosos lento (puede repetirse cada 1 horas si es necesario) y plasma fresco congelado.





Tabla No. 31. Criterios de manejo en UCI

Indicaciones de hospitalización en UCI	Indicaciones para dar de alta de UCI
Coagulopatía inducida por warfarina que se acompañe de: • Hemorragia intracraneana • Hemorragia gastrointestinal • Otro sangrado clínicamente significativo • Intoxicación voluntaria	Ausencia de sangrado Valores de laboratorio estables por los menos por 24 horas. INR dentro de rangos normales Valores de hemoglobina normales

Tomado de: Critical Care Toxicology.

TERATOGENICIDAD:

La administración de warfarina durante el primer trimestre del embarazo es causa de malformaciones congénitas y abortos.

Como se describió en el mecanismo de acción, la warfarina antagoniza los efectos de la vitamina K ya que impide la gama-carboxilación del ácido glutámico el cual es también un componente del osteocalcina. Por lo anterior causa alteración en el desarrollo

del tejido cartilaginoso con una predilección por el cartílago nasal, causando un síndrome que se caracteriza por

hipoplasia nasal y calcificaciones epifisiarias punteadas que semejan una condrodisplasia punctata. Se han informado

anormalidades del Sistema Nervioso Central después de la exposición durante el segundo y tercer trimestre. Puede presentarse

hemorragia fetal o neonatal (si se administra dentro de las semanas anteriores al parto) y muerte intrauterina,

aunque las cifras de PT maternas se encuentren dentro de límites terapéuticos. La warfarina NO debe administrarse

durante el embarazo; es categoría X según la categorización de la FDA (Food and Drug Administration).

ELABORADO POR MÉDICOCITVER



**POR AMOR A
VERACRUZ**