



CASOS CLÍNICOS

SOBREDOSIS DE WARFARINA: REPORTE DE CASO

WARFARIN OVERDOSE: CASE REPORT

Dr. Abel Berrios Arando*; Dr. Jhosep Nilss Mendoza López Videla**; Dra. Gabriela Verónica Salazar Gonzales**; ≠Dr. Erish Shamir Menduïña Pardo**

RESUMEN

La intoxicación por warfarina es poco común, pero puede provocar hemorragias potencialmente mortales. Lo ideal sería la dosis adaptada de vitamina K que da como resultado un INR terapéutico hasta que las concentraciones de warfarina se normalicen. Sin embargo, dicho método de tratamiento puede complicarse con rebote de INR y resistencia a warfarina. Presentamos el caso de un varón de 75 años con historial de hábito alcohólico que inició tratamiento con warfarina, concomitante a fluoxetina. Presentó un INR>10 con hemorragia mayor que se revirtió satisfactoriamente al tratamiento conservador con vitamina K y Plasma fresco congelado.

La sobredosis en pacientes con tratamiento de anticoagulación oral asociado a una patología de base hace más complicado el tratamiento por la dificultad de alcanzar una reversión total. La heparinización es una opción adecuada hasta restablecer la warfarinización, pero prolonga la hospitalización. Un evento como el que se presenta puede cursar con diferentes complicaciones, susceptibles de exponer al paciente a una situación crítica con riesgo vital inminente; por lo que, un diagnóstico precoz y acciones terapéuticas oportunas pueden prevenir este riesgo.

Palabras clave: Warfarina, sobredosis, Vitamina K, Coagulopatía.

ABSTRACT

Warfarin poisoning is uncommon but it can cause life-threatening bleeding. Vitamin K adapted dose resulting in a therapeutic INR until warfarin concentrations normalize would be ideal, however, this method can be complicated by a INR rebound and warfarin resistance. We present the case of a 75-year-old man with history of alcoholic consumption who started treatment with warfarin, concomitant to fluoxetine. Patient presented an INR > 10 with major hemorrhage which successfully reverted after the conservative treatment with vitamin K and fresh frozen plasma. Overdose in patients who have an oral anticoagulant treatment associated to an underlying pathology makes treatment more complicated due to the difficulty of achieving a total reversal. Heparinization is an adequate option until warfarinization is restored, but leads to a prolonged hospitalization. As in this case report, events may occur with different complications exposing patients to a critical situation with imminent life risk; therefore, early diagnosis and timely therapeutic actions can prevent it.

Key words: Warfarin, overdose, Vitamin K, Coagulopathy.

* Médico Hematólogo, Jefe Banco de Sangre y Hematología, Hospital Materno Infantil CNS. La Paz-Bolivia.

** Médico de Emergencias, Hospital Materno Infantil CNS. La Paz-Bolivia.
Los autores niegan conflictos de intereses.

Autor responsable de correspondencia: Dr. Erish Shamir Menduïña Pardo · e-mail: erish2107@gmail.com · Teléfono: +591-60689134

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de anticoagulación se inició con el descubrimiento de la warfarina en la década de 1940, siendo ampliamente utilizado para los trastornos coagulopáticos y tromboembólicos, gracias a su efecto antagónico de la vitamina K; ésta inhibe la epóxido reductasa, afectando los factores II, VII, IX, X, proteínas C y S dejándolos funcionalmente inactivos (**Figura N° 1**). La warfarina se absorbe rápidamente por vía oral aunque no se observa una respuesta en el INR hasta que el factor VII se encuentre aproximadamente al 30% de su línea base, por lo general 12 horas después de la ingesta^{1,2}. En relación a otros anticoagulantes ajustar la dosis para mantener intervalos terapéuticos es un reto (INR de 2 a 3.5) incluso con una anticoagulación adecuada, presenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, (2.2% en las mejores series)³⁻⁴



La toxicidad de warfarina secundaria a una sobredosis crónica se presenta generalmente estable, encontrándose aislados eventos hemorrágicos mayores en INR > 10, con tasas promedio anuales de hasta 0.8%, 4.9% y 15%, para complicaciones hemorrágicas graves, mayores y menores, respectivamente.³
⁴ La toxicocinética de una sobredosis aguda no ha sido bien descrita en la literatura. Al tener una vida media de

36-42 h, con un máximo de 36-72 h y una duración de 2 a 5 días después del cese del fármaco, se ha observado que la sobredosis aguda de warfarina tiene retraso de la elevación de PT / INR, presentándose casos hasta 9 días después³. Varios factores aumentan el riesgo de anticoagulación como la respuesta al tratamiento, entre ellos polimorfismos genéticos que afectan a las enzimas metabolizadoras (CYP2C9), alteración de la función hepática, interacciones medicamentosas, insuficiencia cardíaca congestiva, diarrea y fiebre.²⁻⁶

CASO CLÍNICO

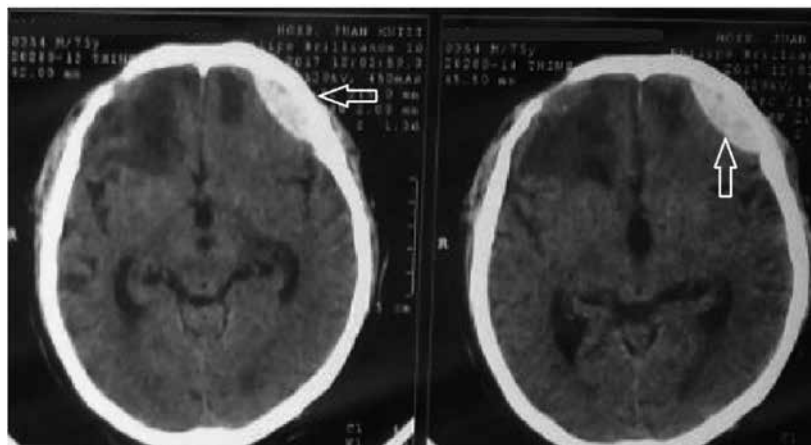
Hombre de 75 años en terapia de anticoagulación oral con warfarina 5 mg VO por 18 días, debido a accidente vasculo-cerebral isquémico, llega a emergencias con cuadro de 5 días caracterizado por astenia, hiporexia, disuria y cefalea; Presentó 4 episodios convulsivos de 5 minutos durante la última hora por lo que es trasladado por familiares. El historial médico presentaba prostatectomía hace 1 año, y drenaje de hematoma secundario a accidente de tránsito hace 2 meses. Su régimen de medicamentos consistía en fluoxetina, citalopram, atorvastatina y Fenitoina.

La evaluación inicial reveló paciente somnoliento, Glasgow 10/15, PA 70/40, se realizó TAC de cráneo con presencia de hematoma epidural frontal izquierdo y secuelas isquémicas (Figura N° 1), PAM: 43 mmHg, FR: 20 resp/min, FC: 124 lat/min, Sat O₂ 95%; múltiples equimosis en región torácica, abdominal y miembros superiores, presencia de globo vesical que al evacuarse evidenció hematuria y coágulos, presentó hematemesis de 100 ml a su ingreso, al tacto rectal melenas con reacción positiva a la peroxidasa. Hemoglobina 9 g/dl, Hematíes 3.019.000/ul, Plaquetas: 42000/ul, creatinina 2,1mg/dl, Nitrógeno Ureico 26 mg/dl e TP-INR > 10. Es trasladado a unidad de terapia intensiva por falla multiorgánica. Al ingreso en esta última se corrobora mal estado general, oliguria, piel y mucosas pálidas, hipotensión

arterial, hiperazoemia, trombocitopenia severa e hipotrombinemia; se descarta compromiso intraabdominal y torácico por ECO y TAC. Se estabiliza hemodinámicamente con soluciones parenterales de gran volumen , 3

paquetes globulares, 3 concentrados plaquetarios, 6 unidades de plasmas frescos congelado (FFP), vitamina K 20 mg en una hora y dos dosis de 10 mg cada 12 Hrs. No recibió soporte vasopresor

Figura N° 1.- Hematoma Subdural Frontal Izquierdo, con lesiones isquémicas anteriores en TAC simple de Cráneo



Posterior a ingreso continua su tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos con 20 puntos APACHE II a 24 h del ingreso, y una probabilidad de mortalidad predicha de 35%, y score SOFA 9 puntos. La evolución es favorable de forma progresiva, crucial durante las primeras 24 h al tratamiento, alcanzándose adecuados volúmenes urinarios y disminución progresiva de los azoados, revirtiéndose

satisfactoriamente la intoxicación con Vitamina K y Plasma Fresco Congelado. Posterior a 5 días de tratamiento intensivo, pasa a sala de medicina Interna y luego alta hospitalaria. En el Cuadro 1 puede observarse la comparación de los valores de SOFA al ingreso y al momento de alta de Terapia Intensiva, así como los niveles de INR y respuesta al tratamiento en la Grafica1.

Cuadro N° 1. Comparación de valores de SOFA al ingreso y al egreso de la paciente a Terapia Intensiva en los días 1 y 5, respectivamente.

Día/Parámetro	Neuro-lógico (Glasgow)	Respi-ratorio (PaFi)	Hemodi-námico	Renal	Hepático (Bilirrubina total)	Hemato-lógico (Plaquetas)
Día 1	10	273	Soluciones Salinas	Diuresis <180ml/24h	1.2mg/dL	40 000/mm ³
Día 5	15	438	Sin hipotensión 93 mm Hg	Creatinina 0.6mg/dL	0.8mg/dL	168 000/mm ³

DISCUSIÓN

La intoxicación por warfarina generalmente se presenta en anticoagulación crónica (82-87%)^{2,3}, se estima que el 0.8% de los casos cursan con hemorragia mayor más frecuente en tubo digestivo, sistema nervioso

y vías urinarias como se aprecia en el caso descrito. El paciente presentaba co-prescripción con fluoxetina, se ha descrito que el uso concurrente de inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y warfarina puede aumentar el riesgo de hospitalización ya que disminuyen los niveles de serotonina

en las plaquetas mediadas por esta.^{6,7} Al cursar con AVC hemorrágico se inició FFP, la literatura recomienda reversión inmediata antes de las primeras 6 horas, se ha observado que 15-30 ml / kg FFP restauran los niveles del factor de coagulación a una línea base de 30-50%, asociado a 10 mg Vitamina K en infusión cada 12 horas hasta alcanzar reversión.⁸ El FFP tiene varios inconvenientes: infusiones de alto volumen y la posibilidad de sobrecarga de líquidos, mayor tiempo de preparación, reacciones febriles

y alérgicas, reacciones hemolíticas, e inducción de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión.⁹ Los Concentrados de complejos de protrombina (PCC) tienen la ventaja de poder normalizar la coagulación en cuestión de minutos usando pequeños volúmenes aunque presentan un pequeño riesgo de trombosis (0.7%-1.8%); No se recomienda que los pacientes sin sangrado reciban FFP o PCC, el Factor VIIa Recombinante (rFVIIa) está contraindicado por su alto riesgo de trombosis.⁸⁻¹⁰

Cuadro N° 2: Tratamientos Disponibles para la reversión de la Coagulopatía asociada al Antagonista de la Vitamina K

PARAMETROS	Vitamina K	FFP	PCC 3-FACTORES	PCC4-FACTORES
Constituyentes	Vitamina K	Factores de coagulación dependientes de Vitamina K	Factores II, XI, X y proteínas C y S	Factores II, VII, XI, X y proteínas C y S
Administración	Oral o IV	IV	IV	IV
Dosis	5-10 mg	10-15 mL/Kg	25-50 IU/Kg	25-50 IU/Kg
Inicio de Efecto	6-8 h	Duración de la infusión	15-30 min	15-30 min
Efectos Adversos	Raras anafilaxis	Sobrecarga de fluido; reacciones febriles y alérgicas; transmisión viral; lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión	Complicaciones tromboembólicas	Complicaciones tromboembólicas
Costo	Mínimo	Moderado	Alto	Alto

Adaptado de Ansell JE. Reversal Agents for the Direct Oral Anticoagulants. HematolOncolClin North Am. 2016 Oct; 30 (5):1085-98.

Es imposible predecir cuánta vitamina K se requerirá para revertir o prevenir la coagulopatía después de una sobredosis, el riesgo de dar muy poca vitamina K es el desarrollo de sangrado, mientras que el riesgo de administrar demasiada vitamina K es poner al paciente en riesgo de trombosis.¹¹ Para aquellos sujetos con alto riesgo trombótico, existen dos opciones potenciales: Una reversión parcial, con el tratamiento posterior de las complicaciones hemorrágicas; o reversión completa y administración de heparina hasta que se reinstituya la warfarina y se vuelva a administrar en un

INR terapéutico logrado ampliando los días de internación en ambos casos.¹² El uso oportuno de vitamina K IV puede proporcionar una hemostasia adecuada dentro de las 5 horas, evitando la necesidad de FFP o PCC, siempre que no se haya presentado sangrados mayores o hemorragia intracraneal.¹³

La nueva generación de anticoagulantes orales directos (DOAC) ofrece importantes ventajas (inicio más rápido, efecto predecible, vida media más corta, pocas interacciones medicamentosas y dietéticas, menores tasas de hemorragia intracraneal) aunque no se cuenta con fácil disponibilidad de laboratorios para

su control, la reversión de estos es más lenta que la warfarina y aun no se cuenta con antidotos específicos.¹⁴

En conclusión,

un evento como el que se presenta, puede cursar con diferentes complicaciones susceptibles de exponer al paciente a una situación crítica con riesgo vital inminente, por lo que una rápida identificación y tratamiento oportuno puede controlar dicha situación, el uso de vitamina K y hemoderivados (FFP) en los pacientes con sobre dosis de warfarina seguirá siendo una de las mejores opciones para restablecer los niveles esperados de INR como se ve en este caso. La sobre dosis por warfarina en pacientes con tratamiento reciente y asociado a otras patologías de base

y tratamiento conjunto, tiene que ser de alto cuidado por el médico tratante. Se necesitan vías institucionales de atención para tratar con éxito a los pacientes con Hemorragia Intracraneal en el contexto de la coagulopatía asociada a la warfarina, la colaboración estrecha entre los médicos tratantes, los especialistas en cuidados críticos, los servicios de hematología, medicina de transfusión, neurología y neurocirugía son de suma importancia para lograr la normalización oportuna del INR y controlar el sangrado.

Los resultados clínicos a corto y largo plazo relacionados con las modalidades de manejo iniciales y los valores de INR son necesarios para mejorar la atención de los pacientes en este entorno de atención crítica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Lara M, López-Pérez M, Vidales-Lucio A. Eficacia del tratamiento anticoagulante oral e incidencia de complicaciones en clínica de anticoagulantes. *RevEspMédQuir* 2013;18:292-298.
2. Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A, Ruha A-M. Warfarin Overdose: A 25-Year Experience. *Journal of Medical Toxicology*. 2014;10(2):156-164.
3. Piatkov I, Rochester C, Jones T, Boyages S. Warfarin toxicity and individual variability-clinical case. *Toxins (Basel)* 2010 Nov;2(11):2584-92.
4. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. An Automated Database Case Definition for Serious Bleeding Related to Oral Anticoagulant Use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jun;20(6):560-6.
5. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-prescription In a Cohort of Veterans. *The American journal of medicine*. 2014; 127 (7): 657-663.
6. Wallerstedt, S.M.; Glerup, H.; Sundstrom, A.; Stigendal, L.; Ny, L. Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients—influence of SSRI treatment. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2009, 18, 412-416.
7. Schalekamp, T.; Klungel, O.H.; Souverein, P.C.; de Boer, A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch. Intern. Med*. 2008, 168, 180-185.
8. Goodnough, Lawrence Tim, and Aryeh Shander. "How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage." *Blood*. 2011; 117(23): 6091-6099.
9. Bawa Mohamed, Muhajir et al "Single Centre Retrospective Analysis of Patients Who Underwent Emergency Reversal of Warfarin Anticoagulation." *Blood* 130.Suppl 1 (2017): 4913.
10. Ansell JE. Reversal Agents for the Direct Oral Anticoagulants. *HematolOncolClin North Am*. 2016 Oct; 30 (5):1085-98.
11. Miller M, Trujillo TC, Nordenholz KE. Practical considerations in emergency management of bleeding in the setting of target-specific oral anticoagulants. *Am J Emerg Med*. 2014; Apr 32 (4), 375 - 382.
12. Berling I, Mostafa A, Grice JE, Roberts MS, Isbister GK. Warfarin Poisoning with Delayed Rebound Toxicity. *J Emerg Med*. 2017 Feb; 52(2):194-196.
13. Sahai T, Tavares MF, Sweeney JD. Rapid response to intravenous vitamin K may obviate the need to transfuse prothrombin complex concentrates. *Transfusion*. 2017. Aug;57 (8):1885-1890.
14. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11S):S33-S40