

CAPÍTULO XVI

Intoxicación por cumarínicos

Iván Martínez, MD

*Oficina de Recursos Educativos.
Federación Panamericana de Asociaciones
de Facultades (Escuelas) de Medicina.
Bogotá*

La warfarina es el anticoagulante oral más utilizado. Es parte integral del tratamiento de varias condiciones, tales como trombosis venosa profunda, fibrilación auricular crónica y miocardiopatía dilatada.

También se cuenta con cumarínicos de acción prolongada utilizados como raticidas. Pueden producir intoxicación en menores de edad, produciendo una profunda y prolongada anticoagulación con elevado riesgo de sangrado.

FISIOPATOLOGÍA

MECANISMO DE ACCIÓN

Los cumarínicos inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La vitamina K es coadyuvante en la elaboración de los factores II, VII, IX, X y del anticoagulante proteína C.

El tiempo de acción de la warfarina para inhibir a cada uno de los factores es el siguiente:

- Factor II : 60 horas.
- Factor VII : 4-6 horas.
- Factor IX : 24 horas.
- Factor X : 48-72 horas.

Proteína C : Al iniciar tratamiento con warfarina, se puede presentar un estado hiperco-

agulable por inhibición de la Proteína C, la cual tiene propiedades anticoagulantes. Para lograr efectividad, la terapia puede demorarse hasta tres o cuatro días, de acuerdo al tiempo de degradación de los factores dependientes de vitamina K.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de la warfarina por vía oral es cercana a 100%. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, de forma especial a la albúmina. Es distribuida al hígado, pulmón, bazo y riñón. Atraviesa la barrera placentaria con efectos teratogénicos documentados en humanos.

La duración del efecto anticoagulante de la warfarina después de una sola dosis es de 5-7 días. Es metabolizada por el hígado y eliminada por la bilis principalmente. La excreción de este medicamento puede verse alterada en pacientes con edad avanzada o falla hepática.

Numerosos medicamentos interaccionan con la warfarina, pudiendo inhibir o potenciar su acción, así:

- Inhibición del metabolismo de la warfarina (aumentan el riesgo de sangrado):
 - Amiodarona.
 - Cimetidina.

- Metronidazol.
- Omeprazol.
- Alopurinol.
- Ingesta de alcohol.
- Aumento del metabolismo de la warfarina (disminuyen el efecto terapéutico):
 - Fenobarbital.
 - Fenitoína.
 - Rifampicina.
 - Griseofulvina.
 - Carbamazepina.

EPIDEMIOLOGÍA

La intoxicación accidental es más frecuente en niños que tienen acceso a raticidas con cumarínicos. En adultos la sobredosis terapéutica es la más común, sobre todo en ancianos anticoagulados que, además, reciben varios medicamentos para enfermedades crónicas.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Se debe obtener una historia clínica dirigida a conocer la cantidad de warfarina ingerida, así como la prescripción de otros medicamentos que puedan alterar la acción cumarínica. En el caso de intoxicación accidental con raticidas es conveniente revisar la etiqueta del empaque para conocer la concentración y potencia de la sustancia ingerida.

La dosis tóxica es muy variable:

- Dosis menores de 10-20 mg generalmente no producen intoxicación grave.
- La ingesta crónica y repetida de pequeñas cantidades puede generar anticoagulación profunda con alto riesgo de sangrado.
- En pacientes con falla hepática, desnutrición o alteraciones de la coagulación, dosis mínimas son capaces de producir sangrado importante.

En la historia clínica el principal síntoma es el sangrado. La aparición de hemorragia evidente sólo aparece 24 horas después de ingerida la sustancia. Cuando el sangrado es oculto no se encuentran signos físicos, lo que puede llevar al paciente a una rápida descompensación hemodinámica con retardo en la instauración del tratamiento.

El espectro de la intoxicación es amplio. Las manifestaciones más comunes incluyen equimosis, petequias, hemorragia subconjuntival, epistaxis, sangrado vaginal y hematuria.

También pueden aparecer complicaciones graves como hemorragia gastrointestinal masiva y sangrado intracerebral.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En todos los pacientes con sospecha de intoxicación por cumarínicos se debe medir el tiempo de protrombina (PT). Este se eleva uno o dos días después de la ingesta del fármaco. La medición se hace diariamente hasta que el valor retorne a cifras normales y el sangrado haya cesado.

No es necesario solicitar niveles de warfarina o de factores de la coagulación vitamina K-dependientes. Se debe reservar sangre de tipo específico en caso de que la hemorragia sea abundante.

La tomografía axial computadorizada (TAC) es útil en los casos en que se sospeche sangrado en el sistema nervioso central.

ATENCIÓN PREHOSPITALARIA

La atención prehospitalaria incluye iniciar manejo del ABC (vía aérea, respiración, circulación) y la administración de carbón activado a una dosis de 1 g/kg de peso corporal.

TRATAMIENTO

El tratamiento esta encaminado a encontrar posibles sitios de sangrado y a la interrupción del efecto del cumarínico.

Es necesario evaluar la estabilidad hemodinámica del paciente. Si el individuo se encuentra inestable con hipotensión y sangrado profuso, se debe iniciar transfusión de plasma fresco congelado, que cuenta con todos los factores de la coagulación. La dosis recomendada es de 10 mL/kg de peso.

La mayoría de las intoxicaciones agudas por cumarínicos no está asociada con sangrado en el momento de la evaluación inicial en urgencias, a menos que la ingesta se haya realizado 24 horas antes del ingreso. El manejo en estos casos es el siguiente:

- Solicitar PT/INR de base y medirlo cada día.
- Administrar carbón activado si no se realizó en la atención prehospitalaria.

- Algunos pacientes ingieren otras sustancias en un intento suicida: es necesario identificarlas y tratarlas en forma apropiada.
- Evitar la utilización de medicamentos que puedan potenciar el efecto del cumarínico. Es importante recordar las drogas que inhiben el metabolismo de la warfarina para no usarlas.
- La vitamina K se administra cuando se ha documentado anticoagulación por la prueba de PT. La dosis es de 50-200 mg en adultos; en niños es 1-5 mg vía oral, o 1-10 mg IM en casos severos. No es necesario utilizar vitamina K en forma profiláctica.
- Si se presenta hemorragia masiva el tratamiento se hace con plasma fresco congelado. La vitamina K no tiene utilidad en el sangrado agudo, debido a que el comienzo de su acción tarda al menos seis horas.

La intoxicación crónica se presenta en pacientes que están recibiendo cumarínicos como parte del tratamiento de una enfermedad crónica. La evaluación de estos pacientes se hace mediante examen físico la medición del PT/INR, como se observa en la siguiente tabla:

PT/INR	Sangrado	Conducta
<6	No	Suspender warfarina por 2-3 días. Reiniciar cuando el PT/INR se acerca al nivel terapéutico
>6 - <10	No	Vitamina K 1 mg IM
>10 - <15	No	Vitamina K 3 mg IM
>15	Sí	Vitamina K 10 Mg Plasma fresco congelado

Si el paciente tiene necesidad de anticoagulación continua se puede utilizar heparina como medida temporal mientras se tratan los efectos de la warfarina.

COMPLICACIONES

La necrosis cutánea es una complicación rara del tratamiento con warfarina. Generalmente se presenta entre el octavo y el undécimo día de terapia, con mayor frecuencia en mujeres

y en pacientes con deficiencia previa de proteína C. El cuadro clínico incluye dolor intenso en la cintura, muslos, y senos con signos de inflamación local.

El tratamiento consiste en discontinuar la warfarina en forma inmediata. Si el paciente requiere anticoagulación se puede utilizar heparina en forma transitoria.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning. Arch Intern Med 1998; 158:1929-1932.
2. Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? Pediatrics 2000; 105: 402-404.