



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

WARFARINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos.

Código ATC: B01AA.03

3.1. Farmacodinamia

La Warfarina es un derivado cumarínico con actividad anticoagulante, usado para la prevención y tratamiento de condiciones patológicas asociadas a la formación de trombos. Interfiere la producción hepática de los factores activos de la coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S) por inhibición competitiva de la enzima (epóxido-reductasa) cuya actividad hace posible la intervención y necesaria acción de la vitamina K para el desarrollo del proceso.

En dosis terapéuticas la Warfarina disminuye en un 30-50% la cantidad total de factores de coagulación vitamina K-dependientes sintetizados por el hígado.

La acción terapéutica máxima de la Warfarina no se manifiesta hasta que los factores de coagulación activos circulantes no hayan sido completamente eliminados por catabolismo normal, lo cual ocurre en tiempos diferentes para cada factor, según sus respectivos valores de vida media (factor II: 60 horas, factor VII: 4-6 horas, factor IX: 24 horas, factor X: 48-72 horas, proteína C: 8 horas y proteína S: 30 horas).

La Warfarina no ejerce acción alguna sobre un trombo ya formado, pero evita su extensión y la formación de nuevos trombos.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral la Warfarina se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, genera niveles séricos pico en aproximadamente 4 horas y produce un inicio del efecto anticoagulante apreciable dentro de las primeras 24 horas que se hace máximo en 72-96 horas. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Exhibe un volumen de distribución aparente de 0.14 L/kg y se une a proteínas plasmáticas en un 99%. Atraviesa la barrera placentaria y alcanza niveles séricos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

fetales cercanos a los valores observados en el plasma materno; sin embargo, no es detectable en la leche materna.

Se metaboliza extensamente en el hígado (vía citocromo P-450 y a través de enzimas reductasas) a productos con mínima o nula actividad farmacológica que se excretan, junto a cantidades mínimas de Warfarina intacta, mayoritariamente (>90%) en la orina y en escasa proporción por la bilis. Su vida media de eliminación promedio es de 40 horas (rango: 20-60 horas).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad y mutagenicidad de la Warfarina, ni sus efectos sobre la reproducción.

4. INDICACIONES

Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar.

Profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular y/o al reemplazo de válvulas cardíacas.

Reducción del riesgo de muerte, de infarto de miocardio recurrente y de eventos tromboembólicos como el accidente cerebrovascular o la embolización sistémica, posterior a un infarto de miocardio.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Debido a los múltiples factores inherentes al paciente (edad, peso corporal, sexo, raza, genotipo, dieta, hábitos, enfermedades pre-existentes y medicación concomitante) que pueden influenciar la dosis de Warfarina, la misma debe individualizarse en función de la respuesta particular de cada paciente a la terapia, según el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) que equivale a la relación entre el tiempo de protrombina (PT, por sus siglas en inglés) del paciente y el PT control o basal, elevada al valor del índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada para la determinación (valor suministrado por el fabricante del reactivo).

$$\text{INR} = (\text{PT observado} / \text{PT normal})^{\text{ISI}}$$

Se considera que la respuesta anticoagulante del paciente a la Warfarina es adecuada cuando se corresponde con un valor de INR entre 2 y 3 (rango terapéutico) para la mayoría de las indicaciones.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Adultos: Dosis inicial de 2-5 mg una vez al día, seguida por ajustes subsecuentes basados en las determinaciones del INR. En la mayoría de los pacientes la dosis de mantenimiento se ubica en un rango de 2-10 mg/día.

Tras iniciar la terapia se debe determinar el INR diariamente hasta observar valores estables en el rango terapéutico. A partir de entonces, realizar el control cada 1-4 semanas.

La duración del tratamiento dependerá de la condición clínica y la respuesta individual de cada paciente. Por lo general, debe mantenerse hasta superar el riesgo de trombosis y/o embolismo.

5.2. Dosis máxima diaria

No aplicable.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se han descrito pautas especiales al respecto.

Insuficiencia hepática: No se han descrito pautas especiales al respecto.

Ancianos: No se han descrito pautas especiales al respecto. Sin embargo, se recomienda considerar el uso de dosis de inicio y de mantenimiento menores a las usuales.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

En caso de olvido de una dosis, el paciente puede tomarla el mismo día tan pronto lo recuerde y continuar al día siguiente con su régimen de dosificación habitual sin modificarlo. No debe duplicarse la dosis del día siguiente para compensar la dosis olvidada el día anterior.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Hemorragia (que puede acompañarse -según su localización y severidad- con: cefalea, mareo, parálisis, dolor de pecho, artralgia, mialgia, dificultad respiratoria, disfagia, debilidad, hipotensión y shock inexplicable).

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, náuseas, vómito, flatulencia, diarrea, disgeusia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepato-biliares: Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis, daño hepático colestático.

Trastornos cardiovasculares: Microembolización del colesterol sistémico, edema, vasculitis.

Trastornos del sistema nervioso: Intolerancia al frío, parestesias.

Trastornos respiratorios: Calcificación traqueo-bronquial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción, dermatitis, alopecia, prurito, urticaria, necrosis de la piel y otros tejidos, síndrome del dedo púrpura del pie.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Trastornos generales: Fatiga, astenia, letargia, fiebre, escalofríos.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las interacciones de la Warfarina con otros fármacos involucran múltiples mecanismos tanto farmacodinámicos como farmacocinéticos que pueden dar lugar al aumento o disminución de su acción anticoagulante como resultado del uso concomitante. Dichos mecanismos incluyen: disminución de la síntesis o absorción intestinal de vitamina K o alteración de su distribución y/o metabolismo, desplazamiento de la Warfarina de su unión a proteínas plasmáticas, inducción o inhibición de las enzimas que la metabolizan, aumento de la afinidad de la Warfarina por sus sitios receptores, incremento o disminución de la síntesis y/o aumento del catabolismo de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X) dependientes de vitamina K, interferencia con la función plaquetaria o la fibrinólisis y disminución de la absorción gastrointestinal de la Warfarina. En algunos casos podrían combinarse 2 o más mecanismos diferentes

Fármacos que incrementan la respuesta del paciente a la Warfarina incluyen: Acetaminofén, Alopurinol, Amiodarona, antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios, antimicóticos azoles, Atenolol, Cefalosporinas, Cimetidina, Clofibrato, Cloranfenicol, Co-trimoxazol, Disulfiram, estatinas (excepto Pravastatina), esteroides anabólicos, fluoroquinolonas, Flutamida, Gemfibrozilo, Heparina, hormonas tiroideas, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, macrólidos, Metronidazol, Propranolol,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Quinidina, sulfonamidas, Tamoxifeno, Tetraciclinas, agentes trombolíticos y vitamina E, entre otros.

Fármacos que disminuyen la respuesta del paciente a la Warfarina incluyen: alcohol (ingesta crónica), anticonceptivos orales (que contienen estrógenos), barbitúricos, Carbamazepina, Clozapina, Colestiramina, Espironolactona, Fenitoína, Griseofulvina, Pravastatina, prednisona, Raloxifeno, Rifampicina, Sucralfato y vitamina K, entre otros.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante el tratamiento con Warfarina se deben realizar determinaciones periódicas del INR a todos los pacientes y, con base en los resultados, ajustar la dosificación en caso necesario.

El uso de Warfarina puede dar lugar a hemorragia severa y ocasionalmente fatal. El riesgo se incrementa en pacientes con terapia prolongada, edad superior a 65 años, INR mayor de 4, historia de hemorragia gastrointestinal, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, enfermedad cardíaca severa, anemia, trauma, malignidad, insuficiencia hepática o renal y en aquellos que reciben tratamiento simultáneo con fármacos que incrementan el INR. Por ello, en presencia de dichos factores de riesgo se debe determinar el INR con mayor frecuencia que la recomendada.

En ocasiones pueden ocurrir complicaciones hemorrágicas debidas a lesiones internas (gastrointestinales, genitourinarias, cerebrales, adrenales, pulmonares o pericárdicas) sin manifestaciones visibles de sangrado. Los síntomas en tales casos pueden incluir: cefalea, dolor de pecho, abdomen, músculos, articulaciones u otras zonas, mareos, debilidad, parálisis, disfagia, dificultad respiratoria, hipotensión o shock inexplicable. Aunque por lo general se asocian a valores elevados de INR, podrían presentarse incluso con valores de INR en el rango terapéutico.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presentan manifestaciones hemorrágicas visibles (como: hematuria, melena, flujo menstrual incrementado, epistaxis, sangre en esputo, encías sangrantes y sangrado persistente de heridas menores) o síntomas que sugieran una lesión oculta.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La respuesta anticoagulante del paciente puede disminuir por la ingesta de alimentos ricos en vitamina K (como: repollo, lechuga, perejil, cebollín, espinaca, albahaca, brócoli, espárragos, col de Bruselas, aguacate, té verde, pepinillos y aceites vegetales, entre otros). Por ello, se debe recomendar a los pacientes mantener en lo posible una dieta regular con cantidades constantes de vitamina K y evitar los cambios bruscos en sus hábitos alimenticios.

Durante el tratamiento con Warfarina se debe tener presente la posibilidad de una respuesta anticoagulante incrementada en pacientes con deficiencias de vitamina K, malnutrición, debilidad, baja talla corporal, disfunción hepática, insuficiencia renal moderada a severa, fiebre, diarrea, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, procesos infecciosos, enfermedad del colágeno, obstrucción biliar o depuración reducida de Warfarina debido a variantes genéticas de las enzimas que la metabolizan. Contrariamente, debe considerarse la posibilidad de una respuesta anticoagulante disminuida en pacientes con edema, diabetes mellitus, hiperlipidemia, carcinoma visceral, hipotiroidismo o resistencia hereditaria a la Warfarina.

Con el uso de Warfarina se han descrito casos raros de necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos que pueden presentarse al inicio del tratamiento y que, por lo general, se localizan en abdomen, mamas, glúteos y muslos. Las deficiencias genéticas de proteínas C y S incrementan su incidencia. Si se produce la reacción y se sospecha su vinculación con la Warfarina se debe suspender su uso, administrar vitamina K o plasma fresco congelado y considerar como tratamiento anticoagulante el uso de heparina.

La Warfarina puede causar el desprendimiento de pequeños fragmentos de las placas ateromatosas y dar lugar a una microembolización de cristales de colesterol, que podría manifestarse con una variedad de signos y síntomas que incluyen: síndrome del dedo púrpura del pie, livedo reticularis, erupción, dolor abrupto e intenso de las extremidades inferiores, dolor abdominal, hematuria, insuficiencia renal, hipertensión, pancreatitis, isquemia cerebral, infarto de la médula espinal y otros síntomas de compromiso vascular. Por lo general afecta a órganos como riñón, hígado, páncreas y bazo. Algunos casos podrían progresar a necrosis y muerte del paciente. El síndrome del dedo púrpura del pie en particular, si no es adecuadamente tratado puede conducir a gangrena o necrosis y a la necesidad de amputación. Por ello, si durante el tratamiento con Warfarina se presenta alguna anomalía que se presuma asociada a la posibilidad de una microembolización, se debe suspender de inmediato la medicación.

El empleo de Warfarina se ha asociado a la aparición de calcifilaxis grave y potencialmente fatal en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, deficiencias hereditarias de proteínas C y S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Por ello, si durante el uso de Warfarina en pacientes con dichos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

factores de riesgo se confirma un diagnóstico de calcifilaxia se debe suspender la medicación, proceder al tratamiento apropiado según el caso y considerar una terapia anticoagulante alternativa.

Debido a sus múltiples interacciones, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de usar la Warfarina en combinación con otros fármacos. Así mismo, se debe aconsejar a los pacientes no usar por cuenta propia algún otro medicamento o producto natural durante el tratamiento sin el conocimiento y la autorización del médico.

Mientras dure el tratamiento se debe aconsejar también a los pacientes evitar la práctica de deportes con riesgo de traumas o caídas y, así mismo, abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas.

La eficacia y seguridad de la Warfarina en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Adicional al riesgo de hemorragia fetal asociado al uso de Warfarina durante el embarazo, existe abundante evidencia clínica de su potencial teratogénico. Se han reportado malformaciones congénitas y otros efectos adversos fetales como: hipoplasia nasal con o sin epífisis punteada (condrodysplasia punctata), agénesis del cuerpo calloso, atrofia cerebelosa de la línea media, malformación de Dandy-Walker, asplenia, anencefalia, espina bífida, parálisis del nervio craneal, hidrocefalia, agénesis renal, defectos cardíacos, polidactilia, deformidad de los dedos de los pies, hernia diafragmática, leucoma corneal, atrofia óptica, ceguera, paladar hendido, labio leporino, esquizecefalia, microcefalia, retardo mental, retraso del crecimiento, aborto espontáneo y mortalidad fetal. Por ello, se debe evitar el uso de Warfarina durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que la Warfarina no se detecta en la leche materna y que se ha demostrado que los niños alimentados con leche de madres tratadas con el fármaco no sufren alteraciones en los tiempos de protrombina, su uso durante la lactancia se considera seguro para el infante. Sin embargo, como medidas de precaución se recomiendan pruebas de coagulación y evaluar el estado de la vitamina K en el niño antes de iniciar la lactancia.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Warfarina o a los componentes de la fórmula.
Embarazo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ausencia de infraestructura y/o recursos de laboratorio para el control periódico de la respuesta anticoagulante.

Discrasias sanguíneas.

Cirugía reciente o programada del sistema nervioso central, oftalmológica o traumatizante con exposición de grandes superficies de tejido.

Pacientes con riesgo incrementado de hemorragia del tracto gastrointestinal (úlceras pépticas activas), genitourinario o respiratorio.

Hemorragia cerebrovascular.

Aneurisma.

Pericarditis y/o derrame pericárdico.

Endocarditis bacteriana.

Hipertensión arterial maligna.

Punción espinal u otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos con riesgo de sangrado.

Pacientes no cooperativos (seniles, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La intoxicación por Warfarina puede ocurrir por el uso crónico o tras la ingestión (accidental o voluntaria) de una dosis elevada, y se manifiesta como un cuadro de anticoagulación excesiva caracterizado en su fase temprana por: aparición de sangre en heces y orina, sangrado menstrual abundante, petequias, equimosis, hemorragia gingival, hemorragia sub-conjuntival, hematemesis y sangrado persistente de heridas superficiales menores. En los casos de sobredosis aguda los signos podrían no ser evidentes hasta transcurridas 24 horas o más de la ingestión.

10.2. Tratamiento

El manejo de la condición se basa en los valores del INR, la presencia o no de hemorragia y la circunstancia clínica.

La reversión del cuadro implicará la suspensión temporal de la terapia y, en presencia de hemorragia leve o no grave, la administración IV de vitamina K₁ (fitomenadiona). En presencia de hemorragia grave se debe administrar, adicionalmente, plasma fresco congelado. La restitución del INR a sus valores normales determinará cuando reiniciar la terapia.

En caso de que la intoxicación ocurra por la ingesta reciente (menos de 60 minutos) de una dosis elevada, se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Si con el uso de este producto se presenta algún síntoma inusual o reacción adversa, en especial un sangrado anormal, informe de inmediato al médico.

Durante el tratamiento no use otros medicamentos ni productos naturales sin consultar previamente al médico.

Durante el tratamiento evite el consumo de bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

