



La warfarina es un anticoagulante oral que actúa inhibiendo la formación de los factores activos de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) en el hígado.

## **USO CLÍNICO**

La warfarina se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica. En los niños no se pueden hacer recomendaciones especiales del uso de fármaco diferentes de las de adultos, aunque existe experiencia de uso en:

- Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa, embolismo pulmonar y desórdenes tromboembólicos (**E: off-label**).
- Prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas en pacientes con válvulas cardíacas protésicas o fibrilación auricular (**E: off-label**).
- Profilaxis secundaria de infartos arteriales isquémicos recurrentes y ataques isquémicos transitorios (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La seguridad y eficacia de la warfarina en niños no está establecida en base a potentes ensayos clínicos, pero se considera que su uso está bien documentado. Los valores objetivo de INR se extrapolan del uso de warfarina en adultos; se considera cociente internacional normalizado (INR) terapéutico 2,5 (rango 2-3), y en la profilaxis a dosis bajas se considera INR objetivo 1,7 (rango 1,5-1,9). Se utilizará una dosis de carga inicial de 0,2 mg/kg, tras la cual se irá ajustando la dosis hasta alcanzar el INR objetivo.

### **Nomograma en niños para el mantenimiento del INR (para INR objetivo 2-3)**

<b>Día</b>	<b>INR</b>	<b>Dosis</b>
Día 1 (dosis de carga)	1-1,3	0,2 mg/kg
Días 2, 3 y 4	1,1-1,3	Repetir dosis de carga (0,2 mg/kg)
	1,4-3	50% de la dosis de carga (0,1 mg/kg)
	3,1-3,5	25% de la dosis de carga (0,05 mg/kg)
	>3,5	No repetir dosis hasta INR de 3,5 y reanudar al 50% de la última dosis

Mantenimiento	1,1-1,4	Subir última dosis un 20%
	1,5-1,9	Subir última dosis un 10%
	2-3	Mantener igual
	3,1-3,5	Disminuir última dosis un 10%
	>3,5	No repetir dosis hasta INR de 3,5 y reanudar con una disminución del 20% de la última dosis

Para obtener un INR 2-3, la dosis usual de mantenimiento en niños es de 0,33 mg/kg, y los adolescentes una media de 0,09 mg/kg.

### **Insuficiencia renal o hepática:**

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática; sin embargo, se recomienda monitorización estrecha de los valores de INR.

### **Administración:**

Vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. Se recomienda el uso de guantes para su manipulación.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a warfarina o algún excipiente.
- Estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico posible, por ejemplo: diátesis hemorrágicas o discrasia hemática.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas del sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.
- Úlcera o sangrado gastrointestinal, genitourinario o del tracto respiratorio.
- Hipertensión grave; lesiones graves de los parénquimas hepático y renal.
- Pacientes en tratamiento con dosis elevadas de antiinflamatorios no esteroideos, miconazol (vía sistémica y gel bucal), fenilbutazona (vía sistémica), ácido acetilsalicílico y otros salicilatos.

## **PRECAUCIONES**

- En pacientes con riesgo elevado de hemorragia y predisposición a necrosis, la warfarina debe administrarse con precaución. Es necesario un diagnóstico adecuado para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. El tratamiento debe suspenderse si se sospecha que la warfarina es la causa de la necrosis y debe instaurarse una terapia con heparina.
- La terapia anticoagulante con warfarina puede aumentar la liberación de placas ateromatosas, incrementando el riesgo de complicaciones procedentes de la microembolización del colesterol sistémico. Cuando se observe este fenómeno, hay que interrumpir la terapia con warfarina.
- Los antagonistas de vitamina K como warfarina suelen evitarse en neonatos y niños menores de 4 meses debido al riesgo aumentado de sangrado secundario a la farmacodinámica de esta población, así como a la dificultad de administración de las dosis pautadas.
- La calcifilaxia es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea asociado a

una elevada mortalidad. Esta afección se desarrolla principalmente en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como falta de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxia en pacientes que tomaban warfarina también en ausencia de enfermedad renal. Si se diagnostica calcifilaxia, se deberá instaurar un tratamiento apropiado y se debe considerar la interrupción del tratamiento con warfarina.

- Se deberán sopesar los riesgos de la terapia anticoagulante frente a los posibles beneficios en caso de enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal, trauma o cirugía que puede resultar en hemorragia interna e inserción de catéteres.
- Las deficiencias hereditarias o adquiridas de la proteína C o la proteína S se han asociado con necrosis tisulares después de la administración de warfarina. La terapia concomitante con heparina durante 5-7 días al inicio de la terapia con warfarina puede minimizar la incidencia de necrosis tisular.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

La reacción adversa más frecuente es la hemorragia fatal o no fatal procedente de cualquier tejido u órgano, como consecuencia del efecto anticoagulante. La hemorragia durante la terapia anticoagulante no siempre se correlaciona con el INR.

Se han descrito casos de pacientes pediátricos en tratamiento continuado con warfarina que sufrieron alopecia y disminución de la densidad mineral ósea.

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Inductores enzimáticos: pueden producir inhibición del efecto anticoagulante por inducción de su metabolismo hepático (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hierba de San Juan).
- Inhibidores enzimáticos: pueden potenciar el efecto anticoagulante debido a la inhibición del metabolismo hepático, aumentando el riesgo de hemorragia (alopurinol, amiodarona, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, norfloxacino, omeprazol, ranitidina, cisaprida, estatinas, fluconazol, isoniazida, itraconazol, lornoxicam, metronidazol).
- Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante (antiinflamatorios no esteroideos, hidrato cloral, miconazol, ácido valproico).
- Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación o la disponibilidad de vitamina K, potenciando la actividad anticoagulante (levotiroxina, neomicina, paracetamol, vitamina E).
- Propranolol: puede producir aumento de los niveles plasmáticos de warfarina, con posible potenciación de su efecto. No se conoce el mecanismo.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): puede producir disminución de los niveles del anticoagulante y riesgo de hemorragias. Existen dos mecanismos opuestos: inhibición de la absorción de warfarina y disminución de la disponibilidad de vitamina K.
- Salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal): pueden producir una posible potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia.

- Vitamina K (fitomenadiona, menadiona): puede inhibir el efecto anticoagulante, por antagonismo de sus acciones sobre la síntesis de los factores de coagulación.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

La warfarina se considera un medicamento peligroso (grupo 3) según la lista publicada por el [National Institute for Occupational Safety and Health \(NIOSH\)](#), siendo necesario extremar la precaución en su manipulación y administración. Se recomienda el uso de guantes para la administración de los comprimidos.

**Excipientes:** algunas presentaciones de warfarina comprimidos pueden contener lactosa, por lo que estarían contraindicadas en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

**Conservación:** conservar entre 15-30 °C protegido de la luz solar.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en septiembre de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT\\_63062.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT_63062.html)
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Ban JE. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome. Korean J Pediatr. 2017;60(11):344-352.
- Bernard TJ, Goldenberg NA, Tripputi M, et al. Anticoagulation in childhood-onset arterial ischemic stroke with non-moyamoya arteriopathy: findings from the Colorado and German (COAG) collaboration. Stroke. 2009;40(8):2869-2871.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 suppl):e737S-e801S.
- Santos BB, Heineck I, Negretto GW. Use of warfarin in Pediatrics: clinical and pharmacological characteristics. Rev Paul Pediatr. 2017;35(4):375-382.
- Schechter T, Kirton A, Laughlin S, et al. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke. Blood. 2012;119(4):949-956.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 22/09/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** septiembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por**

**el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**