

Warfarina: una sustancia que se sigue detectando en el laboratorio de Toxicología como causante de intoxicaciones

Warfarin: A substance that continues to be detected in the Toxicology Lab as a cause of poisoning

Cappello, Marcelo G.; Olmos, Valentina

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Toxicología y Química Legal. Junín 956, 7º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, (C1113AAD), Argentina. Tel: +5411-5287-4751. E-mail: volmos@ffybu.uba.ar

INTRODUCCIÓN

La warfarina es una hidroxycumarina que se utiliza en terapia anticoagulante y también como ingrediente activo en rodenticidas de uso domiciliario. Es antagonista de la vitamina K e inhibe la activación de los factores de la coagulación K dependientes. Los casos de intoxicación son raros ya que se metaboliza y elimina rápidamente (vida media de 36 a 42 horas). Se presentan dos casos de intoxicación con warfarina desde la perspectiva del laboratorio de Toxicología.

CASO 1

Paciente de sexo femenino de 88 años, con síndrome demencial e invalidez. Tratada con warfarina por portar desfibrilador cardíaco. En control de rutina, la actividad de protrombina (AP) fue <10% y el RIN: 32. Se indicó interrupción de warfarina y a los 11 días continuó con AP <10% y RIN: 9,8. Se indicó vitamina K1 y complejo protrombínico. A los 21 días, AP 34% y RIN 2,37. Se solicitó investigar warfarina y superwarfarinas (SW) en suero por sospecha de continuación del tratamiento o exposición a rodenticida.

CASO 2

Paciente de sexo femenino de 48 años en seguimiento ambulatorio por hematoma extenso sin traumatismo en muslo y hemorragia subconjuntival. Laboratorio compatible con exposición a rodenticidas anticoagulantes (AP: <5% y RIN: 9), recibió tratamiento con plasma fresco congelado y vitamina K1. De la anamnesis no surgió información sobre posible contacto con rodenticidas. Se solicitó investigación de warfarina y SW en suero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Extracción líquido-líquido

1 mL de suero
+ 0,5 mL buffer citrato fosfato pH 5,5
+ 6 mL cloroformo/acetona (1/1)
(agitación por 30 min)

Separación y evaporación de la fase orgánica

Reconstituir en 150 µL de metanol

Filtración a vial

- **Fase móvil:** Metanol/Agua:Ácido acético glacial (240:8); 74,5%/25,5%
- **Columna:** Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm
- **Volumen de inyección:** 5 µL
- **Flujo de corrida:** 0,26 mL/min (0-5 min) 0,45 mL/min (6-16 min)
- **Tiempo de corrida:** 16 min
- **Temperatura:** 25°C
- **Longitud de onda:** 285 nm (UV)
- **Rango:** 200 - 400 nm (DAD)
- **Software:** EMPOWER® 2
- **Cromatografo:** Acquity UPLC Waters



RESULTADOS

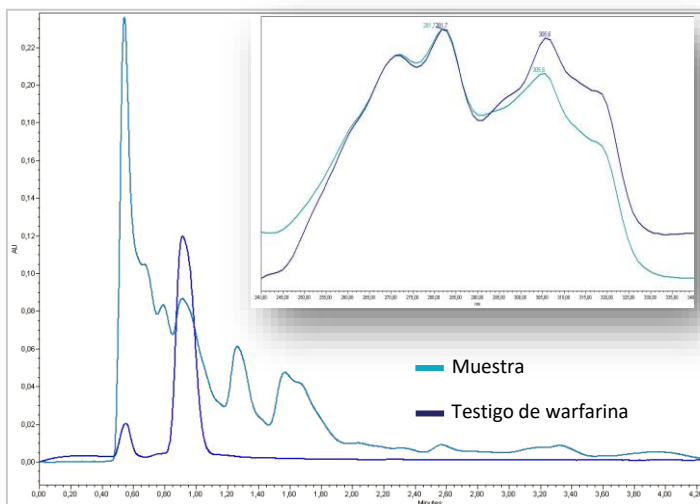


Figura 1. Superposición de cromatogramas y barridos del caso 1 y el testigo de warfarina

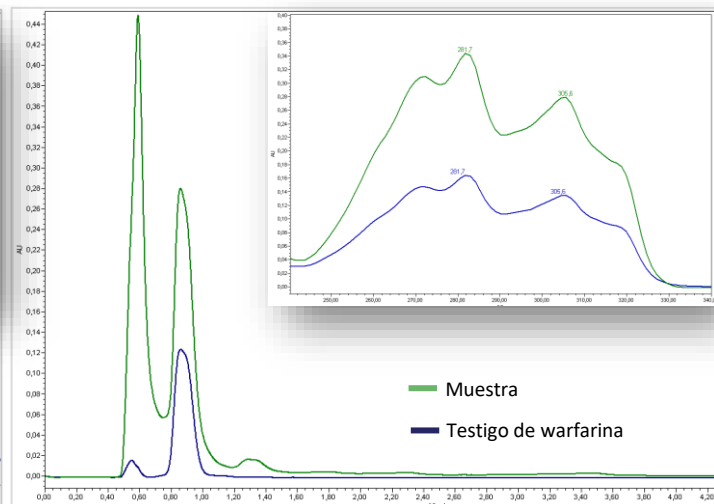


Figura 2. Superposición de cromatogramas y barridos del caso 2 y el testigo de warfarina

- En ambas muestras se identificó un pico con tiempo de retención $0,89 \pm 0,05$ min y espectro ultravioleta coincidente con el testigo de warfarina utilizado en el mismo ensayo.
- No se identificaron ninguna de las SW ensayadas: bromadiolone, difenacoum y brodifacoum.

CONCLUSIÓN

Si bien la mayoría de los casos de intoxicación confirmados por el laboratorio de toxicología en la última década fueron por SW (brodifacoum principalmente), durante el 2021 la warfarina volvió a aparecer como agente causante de intoxicaciones. Ambos casos evolucionaron favorablemente luego del tratamiento recibido. Se destaca la importancia de identificar el tóxico involucrado para poder actuar en consecuencia, en el caso 1, controlar efectivamente la interrupción del tratamiento con warfarina y, en el caso 2, extremar las medidas para identificar la fuente de exposición.