



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LA WARFARINA EN LOS PACIENTES CRÍTICOS HEMATOLÓGICOS

**PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF
WARFARIN IN CRITICALLY ILL HAEMATOLOGICAL
PATIENTS**

Jair Zúñiga Salazar

Universidad Tecnológica de Pereira

José Luis Díaz Díaz

Universidad del Valle - Colombia

Luis Alfredo Sossa Pinzón

Universidad Tecnológica de Pereira - Colombia

Isaías Garcerant Campo

Universidad San Martín - Colombia

Andrea Julieth Manrique Cortes

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA - Colombia

Juliana Zapateiro Argel

Universidad del Sinú - Colombia

Harold Steven Bautista Álvarez

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA - Colombia

Larry Mansur Meneses Rueda

Universidad Libre de Barranquilla – Colombia

Eliana Rocío Arango Fontecha

Universidad Industrial de Santander - Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14190

Farmacocinética y farmacodinámica de la Warfarina en los pacientes críticos hematológicos

Jair Zúñiga Salazar¹

jairzuniga123@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-5629-5717>

Universidad Tecnológica de Pereira

José Luis Díaz Díaz

jose.diaz.diaz@correounivalle.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-5999-4133>

Universidad del Valle

Colombia

Luis Alfredo Sossa Pinzón

lasossa@utp.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-6521-9280>

Universidad Tecnológica de Pereira

Colombia

Isaías Garcerant Campo

Dr.issa24@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5638-3421>

Universidad San Martín

Colombia

Andrea Julieth Manrique Cortes

andreamc.25@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2468-2674>

Universidad de Ciencias Aplicadas y

Ambientales UDCA

Colombia

Juliana Zapateiro Argel

julianazapateiro99@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-8824-8611>

Universidad del Sinú

Colombia

Harold Steven Bautista Álvarez

bautistaharold90@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-8207-2164>

Universidad de Ciencias Aplicadas y

Ambientales UDCA Colombia

Larry Mansur Meneses Rueda

larry.meneses@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-0727-6179>

Universidad Libre de Barranquilla

Colombia

Eliana Rocío Arango Fontecha

eliana.arangomd@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0461-7238>

Universidad Industrial de Santander

Colombia

¹ Autor Principal

Correspondencia: jairzuniga123@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La Warfarina es un anticoagulante que se presenta en dos formas, S-warfarina y R-warfarina, siendo la primera cinco veces más potente y responsable de su efecto anticoagulante. Variantes genéticas en el gen CYP2C9, como CYP2C9*2 y CYP2C9*3, pueden reducir la eficacia de la enzima que metaboliza la S-warfarina, lo que lleva a que las personas con estas variantes necesiten dosis más bajas del medicamento. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica a través de diversas bases de datos desde el año 2018 al año 2024; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés y español. Se utilizaron como palabras clave: farmacocinética, farmacodinámica, Warfarina, pacientes, hematológicos. **Resultados:** En pacientes con trastornos hematológicos crónicos, la farmacodinámica de la Warfarina se ve influenciada por las alteraciones en la coagulación, el metabolismo del medicamento, la respuesta y las interacciones farmacológicas haciendo el manejo de la anticoagulación más delicado, con un equilibrio entre la prevención de trombosis y la minimización del riesgo de hemorragia, una monitorización rígida de la INR, personalizando el tratamiento según la condición del paciente se evitan complicaciones de alto riesgo. **Conclusión:** la Warfarina como tratamiento en pacientes con patologías hematológicas crónicas puede presentar riesgos significativos como beneficios, por un lado, cuando nos referimos a patologías con alta predisposición trombótica la Warfarina es una opción fundamental para la prevención de eventos trombóticos graves, en estos casos, la capacidad que tiene de inhibir la formación de coagulabilidad es crucial.

Palabras claves: farmacocinética, farmacodinámica, Warfarina, pacientes, hematológicos



Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Warfarin in critically haematological patients

ABSTRACT

Background: Warfarin is an anticoagulant that comes in two forms, S-warfarin and R-warfarin, the former being five times more potent and responsible for its anticoagulant effect. Genetic variants in the CYP2C9 gene, such as CYP2C9*2 and CYP2C9*3, may reduce the effectiveness of the enzyme that metabolizes S-warfarin, leading to people with these variants needing lower doses of the drug. Methodology: A bibliographic review was carried out through various databases from 2018 to 2024; The search and selection of articles was carried out in indexed journals in English and Spanish. The following keywords were used: pharmacokinetics, pharmacodynamics, warfarin, patients, hematological. Results: In patients with chronic hematological disorders, the pharmacodynamics of Warfarin is influenced by alterations in coagulation, drug metabolism, response and drug interactions, making the management of anticoagulation more delicate, with a balance between the prevention of thrombosis and the minimization of the risk of bleeding, rigid monitoring of INR, By customizing treatment to the patient's condition, high-risk complications are avoided. Conclusion: Warfarin as a treatment in patients with chronic hematological pathologies can present significant risks as benefits, on the one hand, when we refer to pathologies with a high thrombotic predisposition, Warfarin is a fundamental option for the prevention of serious thrombotic events, in these cases, the ability it has to inhibit the formation of coagulability is crucial.

Keywords: pharmacokinetics, pharmacodynamics, Warfarin, patients, hematological

Artículo recibido 08 agosto 2024

Aceptado para publicación: 10 setiembre 2024



INTRODUCCIÓN

Es muy importante mencionar que la Warfarina se define como un anticoagulante oral que es ampliamente utilizado en el tratamiento y prevención de diferentes patologías tromboembólicas, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa, lo que interfiere en la síntesis de los factores de coagulación II, VII; LX y X, sin embargo, aunque se ha demostrado que su efectividad frente a los pacientes críticos hematológicamente aún se presenta una serie de desafíos significativos debido a la variabilidad de su farmacodinámica y farmacocinética en esta población en específico. (1)

Ya que nos estamos refiriendo a los pacientes críticos, específicamente a los pacientes con trastornos hematológicos, que son los que producen alteraciones fisiopatológicas que afectan directamente la adsorción, distribución, metabolismo y excreción de la Warfarina. Donde influye muchos factores como la disfunción hepática o renal, hipoalbuminemia, problemas con la producción natural de vitamina K, interacciones medicamentosas o coagulopatías subyacentes, estas impactan directamente en el perfil de la Warfarina, lo que genera dificultad en el control y aumenta el riesgo de hemorragia como de eventos trombóticos. (2,3)

Por otro lado, a existencia de múltiples comorbilidades y el uso de fármacos que interfieren en el metabolismo de la Warfarina a través de las enzimas de citocromo P450 y la necesidad de intervenciones medicas frecuentes complicando aun mas el manejo anticoagulante, lo que genera que estas características hacen que el tratamiento con Warfarina en pacientes críticos hematológicos requiera monitorización exhaustiva y un ajuste de dosis basado en los cambios dinámicos del estado clínico del paciente. En el siguiente artículo se hará referencia acerca de la farmacocinética y farmacodinámica de la Warfarina específicamente en los pacientes críticos hematológicos su interacción ventajas y desventajas.

MATERIALES Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés y español de los años 2018 a 2023. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: “farmacocinética,



farmacodinámica, Warfarina, pacientes, hematológicos”. En esta revisión se identificaron 102 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 18 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2018, que fueran artículos de texto completo, indexados y originales que informaran sobre el “Farmacocinética y farmacodinámica de la Warfarina en los pacientes críticos hematológicos.”

RESULTADOS

La Warfarina es un anticoagulante que se presenta en dos formas, S-warfarina y R-warfarina, siendo la primera cinco veces más potente y responsable de su efecto anticoagulante. Variantes genéticas en el gen CYP2C9, como CYP2C9*2 y CYP2C9*3, pueden reducir la eficacia de la enzima que metaboliza la S-warfarina, lo que lleva a que las personas con estas variantes necesiten dosis más bajas del medicamento. (4,5)

Además, la warfarina actúa inhibiendo la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), que es clave para activar la vitamina K y, por ende, para la coagulación. Las personas con la variante VKORC1 -1639GG requieren dosis más altas de warfarina que aquellos con variantes GA o AA.

Aunque hay estudios que muestran variaciones en la respuesta a la warfarina según la raza, las poblaciones afroamericanas y latinoamericanas han sido poco representadas en estas investigaciones. Esto es relevante porque estas poblaciones pueden enfrentar un mayor riesgo de complicaciones por un manejo inadecuado de la Warfarina. (6,7)

Farmacocinética de la Warfarina

La Warfarina es un anticoagulante oral que actúa interfiriendo con la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K, lo cual la farmacocinética puede presentar variaciones significativas debido a varios factores específicos en los pacientes críticos hematológicos, aquí los siguientes puntos clave:

Absorción: la Warfarina se absorbe en el tracto gastrointestinal, en los pacientes críticos la absorción tiende a verse afectada por los cambios en la motilidad gastrointestinal, el uso de medicamentos intravenosos y alteraciones en el estado de salud. (8)

Distribución: por lo general se tienen a unir a las proteínas plasmáticas, principalmente en la albumina, lo que significa que tiene un volumen de distribución bastante bajo y en pacientes hematológicos los

niveles de proteínas pueden verse afectados lo que provoca un aumento en la fracción libre del fármaco y por ende, su efecto anticoagulante.

Metabolismo: esta se metaboliza principalmente en el hígado, a través de isoenzimas de citocromo P450, la función hepática puede verse comprometida lo que puede generar una disminución en la metabolización de la Warfarina, lo que aumenta en el riesgo de acumulación y efecto adverso. (9)

Eliminación: la Warfarina circula por el cuerpo entre 20 a 60 horas, lo que permita un control a largo plazo de la coagulación, en pacientes con insuficiencia renal la eliminación puede verse afectada generando niveles más altos de Warfarina en la sangre.

Interacción: la respuesta de la Warfarina puede verse influencia por factores genéticas, interacción medicamentosa lo que puede alterar la farmacocinética como cambios en el metabolismo por otros fármacos o alteraciones en la absorción. (10)

Farmacodinámica de la Warfarina

Se refiere a su mecanismo de acción sobre el sistema de coagulación y como esto se convierte en efectos terapéuticos o adversos, en especial cuando nos referimos a pacientes comprometidos hematológicamente. La Warfarina inhibe la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) lo que reduce la regeneración de la vitamina k activa, la cual es necesaria para la carboxilación y activación de los factores de coagulación dependiente de esta vitamina factores II,VII,IX y X, así como la proteína anticoagulantes C y S, las cuales son unas proteínas de la sangre que trabajan juntas para evitar que esta se coagule demasiado. (11)

Relevancia de la farmacodinámica de la Warfarina en pacientes hematológicos crónicos.

Tabla 1

Alteraciones de la coagulación

Los pacientes con trastornos hematológicos crónicos, como hemofilia, leucemias, mielodisplasias o síndromes mieloproliferativos, ya presentan alteraciones intrínsecas en su sistema de coagulación. Al añadir Warfarina, se afecta aún más la capacidad del cuerpo para mantener un equilibrio entre la trombosis y la hemorragia. Estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a la

	<p>disminución de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, que se suma a las coagulopatías preexistentes.</p>
<p>Interferencia con proteínas C y S</p>	<p>En pacientes crónicos, la reducción de las proteínas C y S (anticoagulantes naturales) puede exacerbarse con el uso de warfarina. Esto es particularmente relevante en patologías hematológicas como las trombofilias hereditarias o el síndrome antifosfolípido, donde el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes ya está alterado. La inhibición inicial de las proteínas C y S por warfarina puede inducir un estado procoagulante paradójico, especialmente al inicio del tratamiento, lo que aumenta el riesgo de complicaciones trombóticas, como necrosis cutánea o trombosis venosa profunda. (12)</p>
<p>Variabilidad en la respuesta del tratamiento</p>	<p>En pacientes hematológicos crónicos, la respuesta a la warfarina puede ser impredecible debido a factores como la función hepática deteriorada, el uso concomitante de fármacos (como quimioterapias o inmunosupresores) y las posibles deficiencias nutricionales, como la vitamina K, que es frecuente en estos pacientes. Además, los polimorfismos genéticos, como las variantes en el gen VKORC1 o CYP2C9, pueden hacer que algunos pacientes sean más sensibles o resistentes a la warfarina, lo que requiere ajustes de dosis más frecuentes y un monitoreo estrecho del INR.</p>
<p>Aumento del riesgo de hemorragia</p>	<p>Los pacientes con enfermedades hematológicas crónicas suelen tener un mayor riesgo de sangrado debido a trombocitopenia, disfunción plaquetaria o coagulopatías secundarias a su patología de base. La administración de warfarina en este contexto puede agravar el riesgo de hemorragia, especialmente si no se mantiene un</p>

	control estricto del INR. La warfarina, al reducir aún más los niveles de factores de coagulación activos, incrementa el riesgo de hemorragias graves, que pueden ser fatales si no se detectan y tratan a tiempo
Interacción farmacológica	Los pacientes crónicos hematológicos suelen estar medicado por varios medicamentos, y muchos de los fármacos que reciben pueden interferir con el metabolismo de la warfarina, alterando su efecto anticoagulante. Por ejemplo, los inmunosupresores, antibióticos y antifúngicos comunes en estos pacientes pueden inhibir las enzimas hepáticas responsables de metabolizar la warfarina (CYP2C9), aumentando su efecto y el riesgo de hemorragia. En contraste, inductores enzimáticos como ciertos quimioterápicos pueden reducir la eficacia de la warfarina, aumentando el riesgo de trombosis. (13)
Monitoreo del INR	Los pacientes hematológicos crónicos requieren monitoreos más frecuentes y ajustados del INR debido a la inestabilidad de su respuesta al tratamiento, para evitar tanto trombosis como hemorragias.

Patologías hematológicas crónicas y sus interacciones con la Warfarina

En el siguiente cuadro se muestra la interacción tanto positiva como negativa que se presenta en los pacientes con diferentes patologías hematológicas de tipo crónico, al ser tratados con warfarina, en algunos casos esta puede convertirse en un riesgo de complicaciones como hemorragias, sin embargo, en otras condiciones puede ser beneficiosa como opción en el manejo preventivo con un control del INR y monitoreo constante. (14,15)

Tabla 2

Patología hematológica crónica	Interacciones negativas	Interacciones positivas
Leucemia mieloide crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de hemorragia por alteraciones en la médula ósea y trombocitopenia. • Interacciones con quimioterapias (imatinib) que inhiben o potencian el metabolismo de la warfarina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser útil en la prevención de trombosis venosas profundas (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP) en etapas avanzadas o en tratamientos con agentes trombogénicos.
Leucemia linfocítica crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del riesgo de hemorragias debido a trombocitopenia inducida por la enfermedad o por tratamiento. • Interacciones con inmunosupresores y quimioterapias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ayudar en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con trombocitosis reactiva o hipercoagulabilidad secundaria a tratamientos inmunosupresores.
Linfoma de hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de hemorragias por trombocitopenia inducida por la enfermedad o por tratamientos quimioterápicos. • Interacción con medicamentos inmunosupresores y quimioterápicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Posible uso para prevenir trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) secundario al linfoma.
Síndrome mielodisplásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo elevado de sangrado por trombocitopenia y alteraciones en la coagulación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser útil en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con

	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad en la respuesta a la warfarina debido a la inestabilidad de la médula ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> • mutaciones que predisponen a la trombosis (por ejemplo, JAK2 en algunas formas de SMD).
Policitemia vera	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para controlar el INR debido a la sobreproducción de células sanguíneas, lo que puede alterar la distribución de la warfarina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado para la prevención de trombosis arteriales y venosas, ya que los pacientes con PV tienen un alto riesgo trombotico debido a la hiperviscosidad.
Trombocitopenia esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de hemorragia debido a la disfunción plaquetaria, a pesar de la trombocitosis. • Fluctuaciones en el INR por la variabilidad en el número y función de las plaquetas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz en la prevención de trombosis venosa y arterial, especialmente en pacientes con altos niveles plaquetarios que generan un estado de hipercoagulabilidad.
Síndrome antifosfolípido	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo elevado de hemorragias si no se controla adecuadamente el INR (rango recomendado más alto, 2.5-3.5). • Variabilidad en el efecto anticoagulante debido a interacciones farmacológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • La warfarina es el tratamiento de elección para la prevención de eventos tromboembólicos arteriales y venosos en pacientes con SAF, reduciendo el riesgo de recurrencia.
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del riesgo de hemorragias por 	<ul style="list-style-type: none"> • Se utiliza con mucha precaución en algunos pacientes donde existe riesgo

	<p>pancitopenia (anemia, de trombosis debido a trombocitopenia y leucopenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interacciones inmunosupresores o con tratamientos inmunosupresores, situaciones transitorias que como ciclosporina y aumentan la coagulación. antitrombolina.
Hemofilia	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicada • En pacientes debido al riesgo extremadamente hemofílicos, rara vez se alto de hemorragias espontáneas, utiliza la warfarina; se especialmente hemorragias prefieren otros articulares y cerebrales. anticoagulantes más fáciles de • Cualquier revertir si fuese necesario nivel de desequilibrio en INR puede anticoagulación temporal por ser fatal. coágulos.
Trombofilia hereditaria	<ul style="list-style-type: none"> • Posibles • La warfarina es complicaciones si no se maneja altamente efectiva en la adecuadamente el INR, riesgo de prevención de trombosis sangrado en algunos subgrupos. recurrente en pacientes con • Puede haber mutaciones de factor V resistencia a la warfarina en Leiden, protrombina pacientes con ciertas mutaciones. G20210A, y deficiencias de proteína C o S.

DISCUSION

Es de relevancia mencionar, que, en pacientes críticos con patologías hematológicas, el manejo representa un desafío significativo, debido a la variabilidad en la respuesta del fármaco en el paciente y en la alta susceptibilidad a generar complicaciones hemorrágicas o trombóticas, ya que, por lo general,

estos pacientes sufren de coagulopatías complejas y alteraciones en las vías metabólicas que afectan la farmacocinética y farmacodinámica de la Warfarina, generando fluctuaciones poco predecibles en los niveles de INR (Índice internacional normalizado), el cual es un análisis de sangre que indica el tiempo que demora la sangre en coagularse, usándose para la evaluación de la efectividad de las anticoagulantes incrementando el riesgo de hemorragias. (16)

La Warfarina puede tener efectos en pacientes críticos hematológicos así mismo lo menciona el investigador Abel Berrios Arando et al, en su reporte de un caso clínico donde indica que la Warfarina puede provocar hemorragias mortales por sobredosis en paciente en tratamiento con anticoagulantes orales lo que se asocia a una patología de base, ya que el paciente de 75 años de edad cuenta con antecedentes de alcoholismo haciendo más complicado el tratamiento, se inició con Warfarina 5mg vía oral por 18 días, por un ACV isquémico, lo cual desencadenó un IRN superior a 10 presentando una hemorragia significativa, un evento como el que se mencionó anteriormente puede poner en riesgo vital al paciente, la vitamina K y el plasma fresco congelado puede resultar efectivo para revertir la anticoagulación y prevenir la hemorragia, por otro lado la heparinización también puede ser una opción válida hasta que se restablezca la Warfarina, pero puede prolongar más el tiempo de hospitalización. (17)

Por el contrario, existe también casos donde los pacientes pueden presentar resistencia a fármacos como la Warfarina por interacción medicamentosa, como en el caso presentado por la investigadora Rebeca Riva Pelegrin et al, se presenta el caso de una paciente de 81 años que inicialmente fue tratada con anticoagulantes con HBPM (fraxiheparina) de 0.6 mg cada 12 horas SC y con Warfarina 2 mg 3 tabletas diarias, posterior a eso, se decidió incrementar la dosis a 5 tabletas diarias, dado que no se obtuvieron los resultados esperados se inició con ciprofloxacino cada 12 horas por 7 días, al realizarle seguimiento y sin lograr los valores de INR esperados, se decidió suspenderle la carbamazepina y a las 72 horas se le realizó a la paciente INR y TP, obteniéndose en límites terapéuticos. (18)

CONCLUSION

Es muy importante decir que la Warfarina como tratamiento en pacientes con patologías hematológicas crónicas puede presentar riesgos significativos como beneficios, por un lado, cuando nos referimos a patologías con alta predisposición trombótica la Warfarina es una opción fundamental para la



prevención de eventos tromboticos graves, en estos casos, la capacidad que tiene de inhibir la formación de coagulabilidad es crucial.

Por otro lado, su uso también es limitado o esta contraindicado en pacientes con condiciones como la trombocitopenia, coagulopatías o disfunción plaquetaria, donde el riesgo de hemorragias es superior a los beneficios potenciales, además de tener en cuentas las posibles interacciones farmacológicas que complican su manejo, exigiendo un monitoreo continuo de la INR y el ajuste personalizado de la dosis. En conclusión, se debe utilizar con mucho cuidado en los pacientes hematológicos crónicos individualizando el tratamiento según la condición del paciente, el riesgo de trombosis y las complicaciones hemorrágicas, teniendo un seguimiento estricto con un enfoque multidisciplinario para mejorar sus beneficios y minimizar los riesgos de esta población en específico.

REFERENCIAS BIBLOGRAFICAS

1. Ramirez Piñaloza, E. A. (2019). Determinación de la farmacocinética, farmacodinamia, signos clínicos, tratamiento y prevención para la intoxicación por warfarina en caninos.
2. Negaresh, S., Arrechavala, J. R. S., & Corriols, M. (2021). Polimorfismos genéticos CYP2C9 y VKORC1-1639 implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de warfarina en población latinoamericana. *Revista Torreón Universitario*, 10(27), 76-91.
3. Montoya-Eguía, S. L., Badillo-Castañeda, C. T., Monroy-Meza, K., Contreras-Sánchez, L. A., & Garza-Ocañas, L. (2019). Validación de un método esteroespecífico por HPLC-MS-MS para la determinación de S-Warfarina en plasma canino. *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina*, 39-39.
4. Ibáñez Camacho, M. F. (2018). Interacción de alimentos ricos en vitamina k en pacientes que toman warfarina (anticoagulante oral).
5. Lozano Moreno, D. (2018). Estudio de utilización de warfarina 5 mg en dosis distintas a la presentacion del medicamento en el Hospital Universitario de la Samaritana (HUS).
6. Cruz Flores, J. C. (2020). Interacciones medicamentosas con warfarina asociadas a mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital III Essalud Chimbote año 2020.



7. Verstuyft, C., Becquemont, L., & Mouly, S. (2022). Farmacocinética de los medicamentos. EMC-Tratado de Medicina, 26(1), 1-9.
8. Piedras, A. L. R. (2019). Importancia de la farmacocinética en la práctica clínica. Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 8(15), 123-126.
9. Quesada, C. M. S., Wu, E. L. W. L., & Alvarado, M. J. N. (2023). Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos. Revista Ciencia y Salud Integrandos Conocimientos, 7(4), 67-85.
10. Acero, D. X. M., & Mesa, M. P. Q. (2023). Administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con warfarina en pacientes con obesidad. Medicina Interna de México, 39(4), 629-641.
11. Gómez, S. V., Torres, I., Manrique, R. D., Duque, M., & Gallo, J. E. (2018). Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. Revista Colombiana de Cardiología, 25(6), 396-404.
12. Díaz Escobedo, M. C. (2021). Tiempo en rango terapéutico en pacientes de consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo-ESSALUD, y principales factores asociados a un tiempo en rango terapéutico inadecuado, Arequipa a setiembre-octubre 2021.
13. Pineda Sierra, L. M. (2019). Diferencias y peculiaridades de la farmacocinética infantil y sus repercusiones en la administración de algunos fármacos.
14. APOLO, M. N. O. S. EVALUACION DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA QUE RECIBEN ANTICOAGULACION CON WARFARINA, DURANTE EL PERIODO 2015-2019 EN EL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUAREZ.
15. Mayoral, A. D. (2021). ICTUS EN LAS ALTURAS. Coordinadores del Equipo Científico, 26.
16. Risso, A. (2022). Riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K que reciben antibióticos. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria, 25(3), e002144-e002144.



17. Pelegrín, R. R., Medina, L. V., & Muro, S. R. (2022). Resistencia a la warfarina. Informe de caso. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*, 13(1), 128-137.
18. Calderon-Ospina, C. A., & Dominguez-Dominguez, C. A. (2018). Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación. *Pharmaceutical Care España*, 20(6), 478-484.

