



RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR RATICIDA ANTICOAGULANTES

Autor: Mg. Sergio Saracco, médico toxicólogo. Magíster en Toxicología – Universidad de Sevilla
Prof. Titular Toxicología, FCS - Universidad de Mendoza
Jefe Departamento Toxicología, Ministerio de Salud - Gobierno de Mendoza.

GENERALIDADES.

A inicios del siglo XX se descubren los anticoagulantes y se introduce a la warfarina en 1948 como un efectivo rodenticida. Posteriormente, en los años setenta, son sintetizadas las superwarfarinas como un nuevo tipo de rodenticidas, debido a que los animales desarrollaron resistencia a las primeras.

Este grupo de raticidas es comercializado en cebos, granos de cereal, bloques parafinados, pellets o en forma líquida. En concentraciones que van de 0,0025 g % a 0,005 g %.

En nuestra provincia el 76 % de las exposiciones a rodenticidas anticoagulantes son involuntarias, y más del 93 % ocurren en niños menores de 6 años.

En los adultos estas intoxicaciones son menos frecuentes, y están relacionadas a circunstancias intencionales (suicidio u homicidio), exposición industrial, desórdenes psiquiátricos, ingestión accidental o síndrome de Múschhausen.

CLASIFICACIÓN.

HIDROXICUMARINAS		INDANDIONAS
Primera Generación*	Segunda Generación**	Clorofacinona Difacinona Pindona Valona
Warfarina Cumacloro Cumaferil Cumatetralil	Brodifacouma Bromadiolona Difenacoum Flocumafen Difetialona	

* Llamadas warfarinas.

** Llamadas superwarfarinas o LAAs (long-acting anticoagulants).

WARFARINAS Y SUPERWARFARINAS.

La biodisponibilidad oral de la warfarina es cercana al 100 % y se distribuyen en hígado, pulmones, bazo y riñones. No parece llegar a la leche materna en cantidades significativas, pero si cruza la barrera placentaria. Su rango efectivo de vida media está entre 20 a 60 horas (promedio aproximado de 40 horas). Con una duración de acción de 2 a 5 días. Circulan unidas en un 99 % a la albúmina y tienen bajo volumen de distribución. Su metabolismo es hepático y sus metabolitos se excretan por orina.

Las superwarfarinas se absorben con facilidad por vía oral, en las primeras 6 horas, como también a través de piel y vía inhalatoria. Tienen gran liposolubilidad, se acumulan en hígado y en grasas; presentan circulación enterohepática y son eliminados en las heces y en la orina. Son 100 veces más potentes que las warfarinas y muestran una duración de acción más prolongada, la cual puede ir de semanas a meses, aún después de una sola dosis. Se ha informado vidas medias que van de 6 y 160 días.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Los rodenticidas de primera y segunda generación, son antagonistas específicos de la vitamina K.

Inhiben a las enzimas vitamina K 2,3 epóxido reductasa y a la vitamina K reductasa que transforman en forma sucesiva la forma inactiva de la vitamina K a una quinona y luego a la hidroxiquinona (forma activa de la vitamina K). La inhibición de esta enzima conlleva la acumulación de la forma inactiva de la vitamina. Por lo que no se sintetiza, ni activan los factores II, VII, IX y X de la coagulación (factores Vitamina K dependientes).



Por lo expuesto, estos rodenticidas no afectan la actividad de los factores de coagulación ya sintetizados, ni los circulantes, por lo que el inicio de acción se ve retrasado hasta que se agotan los depósitos, situación dependiente de la vida media de degradación de cada factor.

*Factor VII requiere de 4-6 horas (es el que se disminuye con mayor rapidez);
Factor IX requiere 24 horas; Factor II requiere 60 horas y Factor X requiere 48-72 horas*

Se requiere al menos 3 a 4 días para observar los efectos clínicos de una dosis de raticida.

Nota: en pacientes con falla hepática, desnutrición o alteraciones de la coagulación, dosis mínimas son capaces de producir sangrado importante.

Las superwarfarinas son extremadamente potentes y pueden producir efectos prolongados, incluso después de una pequeña ingestión; 1 mg en adultos ó 0,014 mg/kg en un niño, son suficientes para causar toxicidad.

*El grado del efecto anticoagulante depende de
dosis, tiempo de exposición y tipo de agente involucrado.*

INTOXICACIÓN.

Luego de un período de latencia que varía entre 1 y 3 días se presenta la diátesis hemorrágica, con la presencia de: epistaxis, equimosis, petequias, hematomas periarticulares o glúteos, gingivorragia, hematuria, hemóptisis y riesgo de sangrado intracraneal o peritoneal, entre otros.

Como resultado puede observarse anemia, taquicardia, hipotensión arterial e incluso shock hipovolémico.

La prolongación del tiempo de protrombina (TP) después de una ingestión aguda puede aparecer tan pronto como 8-12 horas; sin embargo, los efectos pico habitualmente no se manifiestan antes de las primeras 24 a 48 horas post-ingestión.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.

• **Toxicológico.**

Las superwarfarinas (bromadiolona, brodifacouma y difenacoum), pueden determinarse en suero de manera cualitativa, no así las warfarinas, por no contar aún con la puesta a punto de estas técnicas en Argentina.

• **Otros.**

- Tiempo de protrombina (TP).
- Índice Internacional Normalizado (INR).
- Tiempo de coagulación.
- Citoquímico de orina, buscar hematuria.
- Sangre en materia fecal.

Nota: el efecto anticoagulante se cuantifica mejor con línea de base y la medición repetida diaria del TP y el INR, que se evidenciará elevado luego de 24 a 48 horas post-ingestión.

Valores normales de TP a las 48 y 72 horas post-ingestión, descarta intoxicación

Valores prolongados en estas pruebas, confirman el diagnóstico de intoxicación y se debe comenzar a la brevedad con el tratamiento antidótico específico (fitomenadiona) y que en general es por tiempo prolongado (3 meses o más).



Observe cuidadosamente al paciente durante 4-5 días después de la ingestión, especialmente si se trata de niños y si la ingesta ha sido de superwarfarínicos.

Nota: descartar siempre la existencia de ingestas previas a la consulta o reiteradas en el tiempo.

TRATAMIENTO.

▪ Ver medidas generales.

▪ Medidas específicas.

- **El único antídoto para los rodenticidas anticoagulantes es la Vitamina K₁ (fitomenadiona) -**

La fitomenadiona puede ser administrada por vía subcutánea (SC), intramuscular (IM) o intravenosa (IV). Por esta vía, la velocidad de infusión debe ser lenta y no debe exceder 1 mg/min, de preferencia disuelta en solución salina o suero glucosado.

La vía oral es la preferida, pero no se cuenta con dicha presentación en el país.

Cuidado: la vitamina K₁ administrada por vía intravenosa conlleva el riesgo de reacciones anafilácticas y, por tanto, debe ser utilizado con precaución y administrado lentamente.

WARFARINAS.

INGESTAS ACCIDENTALES. (menos de una cuchara sopera, 15 g del producto).

- Carbón Activado.

INGESTAS INTENCIONALES. (más de una cuchara sopera o cantidad desconocida).

- Carbón Activado y Purgante

- Tiempo de Protrombina 24 y 48 horas, en forma ambulatoria.

o Normal: alta

o Prolongado: administrar vitamina K₁, IM, 10 mg/dosis, cada 24 horas, durante 3 días y repetir coagulograma a las 48 hs de finalizado el tratamiento.

SUPERWARFARINAS.

INGESTAS ACCIDENTALES. (< 25 g del producto al 0,005 g %)

- Carbón Activado.

- Tiempo de Protrombina a las 24 y 48 horas, en forma ambulatoria.

INGESTAS INTENCIONALES. (> 25 g del producto, seguir guía establecida para tentativa suicida)

- Carbón Activado y Purgante.

- Tiempo de Protrombina: al ingreso, 24, 48 y 72 horas.

o Normal: alta, con seguimiento de salud mental.

o Prolongado: comenzar tratamiento con vitamina K₁; el tratamiento se ajusta conforme a resultados de laboratorio (TP y INR).

▪ Los envenenamientos significativos con superwarfarínicos suele requerir tratamiento a largo plazo con vitamina K₁, dado que la coagulopatía puede persistir meses.

▪ Las tentativas suicidas siempre requieren internación, evaluación psiquiátrica y 48 a 72 horas de observación, con monitoreo de la coagulación.

Todos los pacientes con signos de sangrado activo o en situación de riesgo significativo de hemorragia peligrosa para la vida, requieren ingreso hospitalario.

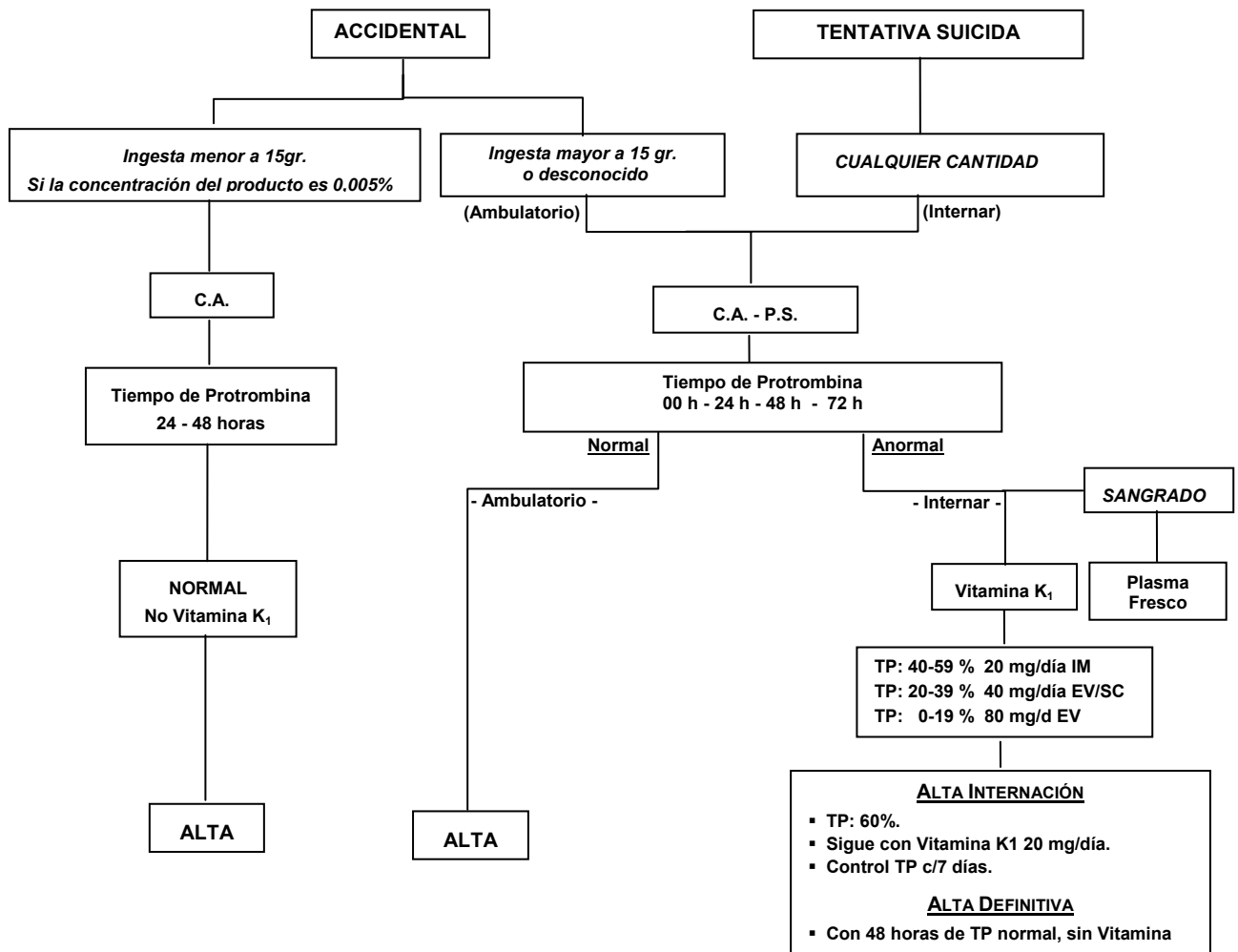


OPCIONES DE TRATAMIENTO.

Las opciones de tratamiento incluyen, además de la vitamina K₁, plasma fresco, complejo de protrombina concentrado y factor VIIa recombinante; en función de las siguientes posibilidades.

Condiciones Posibles	Tratamiento Recomendado
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente sintomático (con hemorragia). 	Plasma fresco + Vitamina K ₁
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente asintomático pero con tiempos de coagulación prolongado e INR aumentada 	Vitamina K ₁
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente asintomático con valores normales de tiempo de coagulación e INR. ▪ No se sospecha de ingesta importante. 	Observación por 72 horas. No se recomienda el uso profiláctico de Vitamina K ₁

SUPERWARFARINAS.





BIBLIOGRAFÍA.

1. Anticoagulant. Wiki Tox. [Internet]. Acceso el 4 de noviembre de 2013. Disponible en: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.2.7.5.1+Anticoagulant>
2. Brunton, L. L., Chabner, B. A. y Knollman, B. C. 2012. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. En, Brunton, L.L., Chabner, B.A. y Knollmann, B.C., editores. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition, China, McGraw Hill. Chapter 30. (CD-Book).
3. Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicology. 2007; 45(1):1-22.
4. Costa, L. "Toxic effects of pesticides". En Klaassen CD., editores. Casarett and Doull's Toxicology. New York: McGraw-Hill, 2007. p. 883-930.
5. Day, DeVere. The superwarfarins: long-acting anticoagulant rodenticides. Utox Update [En línea]. Utah Poison Control Center. 2004. [Acceso el 4 de noviembre de 2013]; 6 (2); 4. Disponible en: https://secure.uuhsc.utah.edu/poison/healthpros/utox/Vol6_No2.pdf
6. Iglesias Lepine., ML; Epelde Gonzalo, F; Casañas Ferrer, F; y Gené Tous, E. Superwarfarin rodenticide intoxication in adults: an update on bromadiolone, brodifacoum and difethialone. Emergencias. 2013; 25:201-203.
7. Lopez Sarmiento C., Crapanzano G., Talamoni M.: "Guía de diagnóstico y tratamiento en toxicología". 1ª Ed. Eudeba, Buenos Aires, Argentina, 2004.
8. Olson, KR; Trickey, DN; Miller, MA; Yungmann Hile, LM; Lung, D; Tarabar, A. Warfarin and superwarfarin toxicity. Emedicine [Internet]. 2013 [Acceso el 4 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/821038-overview>
9. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. Ann Emerg Med. 1992; 21:331-6.
10. Presser Cigolini, M. y Lucchese Gavioli, I. Relato de uma exposição coletiva a superwarfarin e revisão da literatura. Report of a collective exposure to superwarfarin and literature review. Scientia Médica (Porto Alegre) [Internet]. 2012 [acceso el 4 de noviembre de 2013]; 22 (1): 32-35. Disponible en: <http://revistaseletronicas.pucrs.br>
11. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G., "Toxicología Fundamental", 4ª Ed. Díaz de Santos, Madrid, España, 2009.
12. Roberts, JR y Routt Reigart, J. Recognition and management of pesticide poisoning. Chapter 18. Rodenticides. [Internet]. Sixth edition. Washington, USA. U.S. Environmental Protection Agency. 2013. [Acceso el 14 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www2.epa.gov>
13. Routt Reigart, J. y Roberts, JR. Reconocimiento y manejo de los envenenamientos por pesticidas. Capítulo 17. Rodenticidas [Internet]. Quinta Edición. Washington, USA. Agencia para la protección del medioambiente. 1999. [Acceso el 9 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppfead1/safety/spanish/healthcare/handbook/Spch17.pdf>
14. Santamaría, A. y Escobar, IE. Intoxicación por raticidas anticoagulantes. En, Peña LM, Arroyave CL, Aristizábal JJ y Gómez U. Editores. Toxicología Clínica. 1ª. Edición. Medellín, Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 151-155.
15. Spahr, JE; Scott Maul, J. y Rodgers, GM. Superwarfarin Poisoning: A report of two cases and review of the literature. American Journal of Hematology. 2007; 82:656-660.
16. Willhite, L. Anticoagulant Rodenticides. Long- Acting Anticoagulant Rodenticides. Minnesota Poison Control System. [Internet]. 2009. [Acceso el 24 de noviembre de 2013]- Disponible en: <http://www.mnpoison.org>
17. WHO/IPCS Anticoagulant rodenticides [Monografía en Internet]. Environmental Health Criteria, No. 175, 1995. [Acceso el 24 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc175.htm>