



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 e introduce a la warfarina como un rodenticida extremadamente efectivo, hasta que en los años setenta se sintetizadas las superwarfarinas que remplazan a los primeros porque aquellos presentan resistencia.

Este grupo de raticidas se comercializan habitualmente agregados a cebos, granos de cereal, bloques parafinados, pellets o en forma líquida. En concentraciones que oscilan de 0,0025 g % a 0,005 g %.

En nuestro medio el 76 % de las exposiciones a rodenticidas warfarínicos o superwarfarínicos suelen ser involuntarias y más del 93 % de ellas ocurren en niños menores de 6 años.

A diferencia de las intoxicaciones en adultos, que son menos frecuentes, pero por lo general se deben 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	

* Son las llamadas warfarinas.

** Son las llamadas superwarfarinas o LAAs (long-acting anticoagulants).

TOXICOCINÉTICA.

La biodisponibilidad oral de warfarina es cercana al 100% y se distribuye a hígado, pulmones, bazo y riñones. No parece llegar a la leche materna en cantidades significativas, pero 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, tienen bajo volumen de distribución y se metabolizan en hígado, excretándose como metabolitos activos por orina.

Las superwarfarinas se absorben con facilidad por estómago, en las primeras 6 horas. Tienen gran liposolubilidad (alta concentración en hígado), alto volumen de distribución y poseen recirculación enterohepática. Son 100 veces más potentes que las warfarinas y muestran una duración de acción más prolongada, la cual puede ir de semanas a meses después de una sola dosis. Se ha reportado letalidad de ratas luego de 21 días después de ingerir estas sustancias y registrados casos de anticoagulación que se prolongaron entre 6 y 160 días.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Los rodenticidas de primera y segunda generación, son antagonistas 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 K y, por tanto, no se sintetiza, ni activan los factores II, VII, IX y X de la coagulación (factores vitamina K dependientes)



A su vez, estos agentes también incrementan la permeabilidad capilar, llevando en definitiva a la inducción de hemorragias internas generalizadas.

Estos raticidas no afectan la actividad de los factores de coagulación sintetizados, ni los circulantes, por lo que el inicio de acción se ve retrasado hasta que se agotan los depósitos de estos factores, lo que dependerá de la vida media de degradación de cada uno de ellos.

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

Nota: como resultado, se requiere de 3 a 4 días para observar la respuesta clínica de una dosis.

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

La dosis letal de la warfarina es de 14-20 mg/kg. La dosis letal del brodifacoum es de 0,27 mg/kg.

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

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

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

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

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

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

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.

• **Toxicológico.**

Las superwarfarinas (bromadiolone, brodifacoum y difenacoum), pueden determinarse en suero de manera cualitativa, no así las warfarinas, ya que aún no se cuenta con la puesta a punto de la técnica para hacerlo en Argentina.

• **Otros.**

- Tiempo de protrombina (T.P.).
- Índice Internacional Normalizado (INR).
- Tiempo de coagulación.
- Citoquímico de orina, en busca de hematuria.
- Sangre oculta en materia fecal o melena.

El efecto anticoagulante se cuantifica mejor con línea de base y la medición repetida diaria del T.P. y el INR, que se evidenciará elevado hasta 1 a 2 días posterior a la ingestión.

Valores normales de T.P. 48-72 horas después de la ingestión descara intoxicación.

Si en este lapso aparecen alteraciones en estas pruebas, el seguimiento del paciente debe ser bajo tratamiento antidótico y por tiempo prolongado (hasta 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

Descartar que no haya ingesta previa 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 última vía, la velocidad de infusión debe ser lenta y no debe exceder 1 mg/min, de preferencia disuelta en solución salina o suero glucosado.

Nota: la vitamina K₁ administrada por vía intravenosa conlleva el riesgo de reacciones anafilácticas y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución y administrarse lentamente.

El uso oral es el preferido, pero no se encuentra disponible en nuestro país.

WARFARINAS.

- a. Menos de una cuchara sopera (15 g del producto):
 - Carbón Activado.
- b. Cantidad mayor a una cuchara sopera o cantidad desconocida:
 - Carbón Activado y Purgantes Osmótico
 - Tiempo de Prortombina a las 24 y48 horas, en forma ambulatoria.

Si resulta normal dar el alta; de lo contrario administrar Vitamina K₁, IM, 10 mg/dosis, cada 24 horas, durante 3 días y repetir coagulograma a las 48 hs de finalizado.

SUPERWARFARINAS.

INGESTAS ACCIDENTALES.

- a. Dosis menores a 25 gramos del producto al 0,005 g %
 - Carbón Activado.
 - Tiempo de Prortombina a las 24 y48 horas, en forma ambulatoria.

INGESTAS INTENCIONALES.

- a. Dosis mayores a 25 gramos del producto, seguir la guía establecida para tentativa suicida.
 - Carbón Activado y Purgante Osmótico.
 - Tiempo de Prortombina al ingreso, 24, 48 y 72 horas, en forma ambulatoria.

Si resulta normal dar el alta; de lo contrario comenzar tratamiento con Vitamina K₁; el tratamiento se ajustará de acuerdo con los resultados del tiempo de protrombina y el INR (Índice Internacional Normalizado).
- b. El envenenamiento significativo con superwarfarínicos puede requerir varias semanas de terapia de vitamina K₁.
- c. Todos los pacientes con signos de sangrado activo o en situación de riesgo significativo de hemorragia peligrosa para la vida requieren ingreso hospitalario.
- d. Las tentativas suicidas requieren siempre internación, evaluación psiquiátrica y 48 a 72 horas de observación y monitoreo de la anticoagulación.

Condiciones Posibles	Tratamiento Recomendado
Paciente sintomático (con hemorragia severa).	Plasma fresco congelado + Vitamina K ₁
Paciente asintomático pero con tiempos de coagulación prolongado e INR aumentada	Vitamina K ₁
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 .

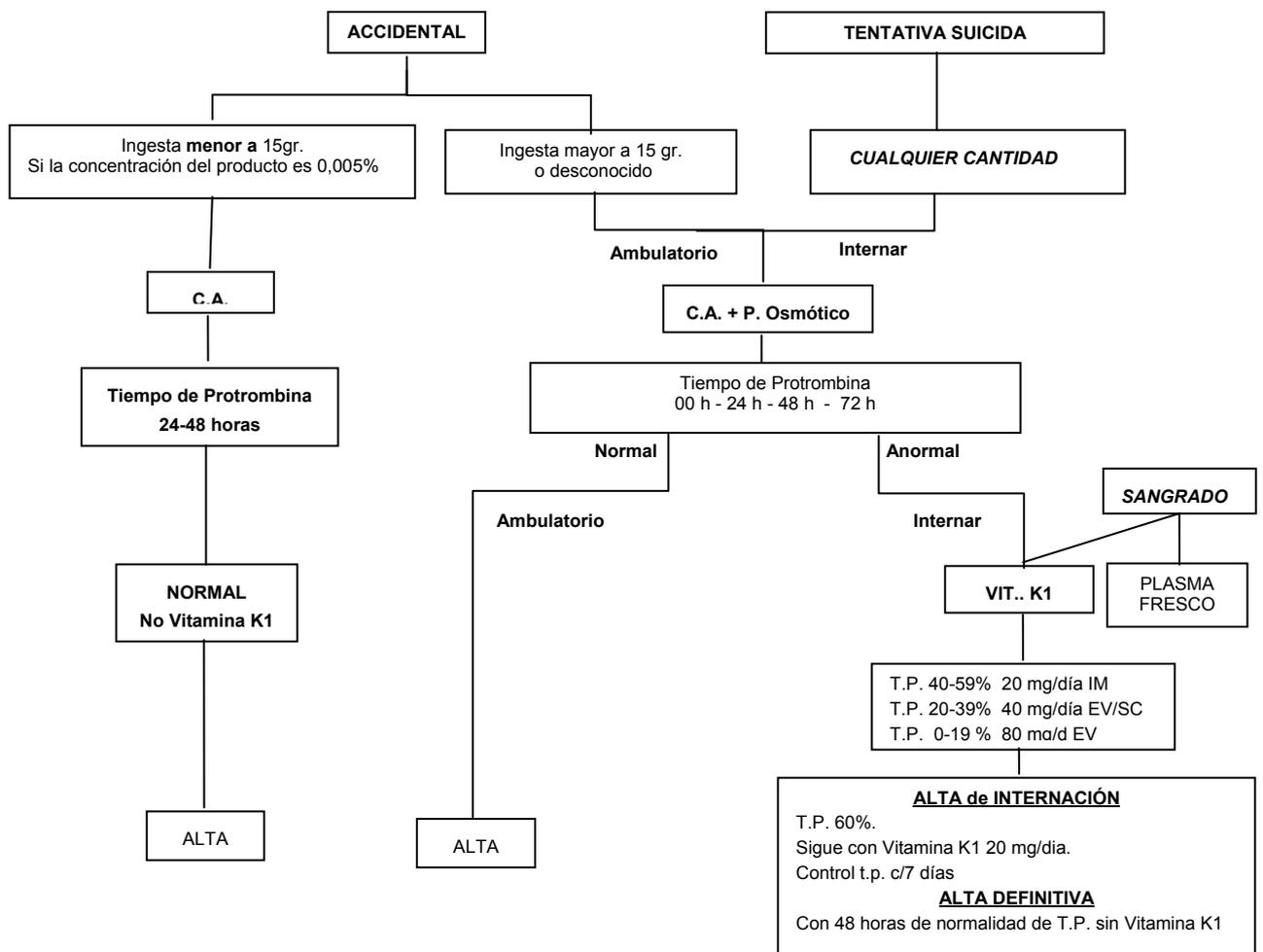


Nota: Las intoxicaciones con superwarfarínicos requieren un tratamiento a largo plazo.
La coagulopatía puede persistir meses.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento incluyen además de la vitamina K₁, plasma fresco congelado, complejo de protrombina concentrado y factor VIIa recombinante.

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 noviembre de 2013]; 6 (2); 4. Disponible en: https://secure.uuhsc.utah.edu/poison/healthpros/utox/Vol6_No2.pdf
6. Goldfrank L., Flomenbaum N., Lewin N.: "Toxicologic Emergencies". 5ª Ed. Appleton & Lange. Connecticut, U.S.A., 1994.
7. 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.
8. Lopez Sarmiento C., Crapanzano G., Talamoni M.: "Guía de diagnóstico y tratamiento en toxicología". 1ª Ed. Eudeba, Buenos Aires, Argentina, 2004.
9. 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>
10. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med*. 1992; 21:331-6.
11. Pavón de Alfaro, KM y Ortega de Suárez, AV. Intoxicaciones por plaguicidas en menores de 15 años, Nicaragua, enero de 1995 a diciembre de 2001. [Trabajo Monográfico para optar por el título de Especialista en Toxicología Clínica]. Managua, Nicaragua. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Unan – Managua. Facultad de Ciencias Médicas, s/f. 64 p.
12. 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>
13. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G., "Toxicología Fundamental", 4ª Ed. Díaz de Santos, Madrid, España, 2009.
14. 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>
15. 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>
16. 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.
17. 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.
18. 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>
19. 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>