

## Intoxicación con rodenticidas anticoagulantes de larga duración

Poisoning with long-lasting anticoagulant rodenticides

María Fernanda Lynch Mejía<sup>1</sup>

1. Médica General, Universidad de Costa Rica.

Dra. María Fernanda Lynch Mejía - [mariafernandalynch@gmail.com](mailto:mariafernandalynch@gmail.com)

Recibido: 12-03-2019

Aceptado: 10-VII-2019

### Resumen

Los rodenticidas son sustancias de venta libre ampliamente utilizadas a nivel agrícola y a nivel doméstico para el control de roedores. Los rodenticidas anticoagulantes de larga duración tienen un mecanismo de acción similar al de la warfarina, pero con mayor potencia de acción. El espectro de manifestaciones clínicas de la intoxicación por rodenticidas anticoagulantes es muy amplio, que se puede presentar de manera asintomática hasta con sangrados que comprometan la vida del paciente. El tratamiento se basa en el control del sangrado y la reposición con su antídoto lógico que corresponde a la vitamina K para restablecer la hemostasis.

### Palabras claves

*Rodenticida, anticoagulación, intoxicación*

### Abreviaturas

Rodenticidas anticoagulantes de larga acción (LAAR)

### Abstract

Rodenticides are agriculturally and domestically used substances used for the control of rats and other rodents, easily available on the market. Anticoagulant rodenticides have a similar mechanism of action than that of warfarin, but their potency is bigger. The spectrum of clinical manifestations of rodenticide intoxications is broad; and it varies from asymptomatic cases to hemorrhages that compromise the patient's life. Treatment is based on active bleeding control and reposition of its logical antidote Vitamin K in order to restore hemostasis.

### Key words

*Rodenticide, anticoagulation, intoxication.*

### Abbreviations

Long-acting anticoagulant rodenticide (LAAR)

## Introducción

Los rodenticidas son sustancias ampliamente utilizadas en la agricultura y a nivel doméstico destinadas para controlar la presencia de ratas, roedores y otros pequeños animales (1,2,3). Existen dos grupos de rodenticidas: los anticoagulantes y los no anticoagulantes (1). En el mercado se encuentran dos generaciones de rodenticidas anticoagulantes diferenciados por patrones de resistencia, duración del efecto anticoagulante y la duración de la vida media de eliminación (4,5). Los rodenticidas anticoagulantes de primera generación (ej.: warfarina) se caracterizan por generar intoxicaciones crónicas, mientras que los de segunda generación (ej.: bromadiolona) causan intoxicaciones agudas.

El término *superwarfarinas* ha sido ampliamente utilizado para referirse a los anticoagulantes de segunda generación, aunque existe literatura que amplía su uso para todas los rodenticidas anticoagulantes de larga duración (4). Para efectos de intoxicación en seres humanos se prefiere el término intoxicación por rodenticidas anticoagulantes de larga acción, en vez de intoxicaciones con superwarfarinas (4).

## Método

A continuación, se presenta una revisión bibliográfica de artículos de bases de datos confiables, sobre las intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes de larga acción.

## Discusión

Los LAAR son un grupo de rodenticidas anticoagulantes cuya estructura química consiste en dos clases de compuestos: los 4-hidroxycumarinas y las indandionas (5,6). Algunos de los principios activos correspondientes a los rodenticidas anticoagulantes son: brodifacoum, difenacoum, bromadiolona y clorfacinona (1). Sin embargo, los más utilizados a nivel mundial son el brodifacoum y la bromadiolona, ambos derivados de los 4-hidroxycumarinicos (6). Algunos de los rodenticidas que actualmente se encuentran disponibles en el mercado costarricense son la difacinona, el brodifacoum, el brometalin y la bromadiolona. La presentación de estos compuestos es en forma de cebo de coloración llamativa, que usualmente suele confundirse con alimentos o golosinas, que aumenta su ingesta y consecuentes intoxicaciones (1,4). En Costa Rica, según los datos del Centro Nacional de Intoxicaciones para el año 2017, las intoxicaciones por anticoagulantes corresponden a un 0.9% de las intoxicaciones totales y un 7,64% de las intoxicaciones por plaguicidas (7).

Dentro de las características de las intoxicaciones con LAAR, se sabe que la mayoría ocurren en niños y en mujeres (8). La vía de administración puede ser ingesta del LAAR, inhalación y la exposición transcutánea del mismo (3,4). Gran parte de las intoxicaciones son secundarias a la vía de la ingestión. La causalidad puede ser accidental, suicida o homicida (3). Se describe que clásicamente en niños las exposiciones son accidentales (sin intención), debido a su naturaleza exploratoria y la presencia del llamativo rodenticida en el suelo (3,4). En cambio, en adultos suelen ser intencionales y se han documentado casos de síndrome de Munchausen, Munchausen-by-proxy, intentos suicidas e intentos de homicidio (4).

## Toxicocinética

La absorción de los LAAR es rápida (5). El volumen de distribución corresponde a un 11-12% del peso corporal y sigue un modelo bicompartimental (4,6). Se unen ampliamente a proteínas (99%). Tienen alta afinidad por el tejido hepático y también son liposolubles. Por lo anterior, tienden a acumularse a nivel de

tejido hepático y a nivel de tejido adiposo (4,6). Tienen una mayor vida media sérica y tisular que la warfarina (4,6). Son eliminados a través de las heces y la orina y tienen una larga vida media de eliminación en humanos de 243-1656 horas (6,9).

**Toxicodinámica**

La vitamina K<sub>1</sub> es un acarreador de electrones importante para el ciclo REDOX que lleva a la gamma-carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes (4). Durante el proceso de gamma-carboxilación, la vitamina K hidroquinona se oxida a la vitamina K-2,3-epóxido (4). Posteriormente la enzima vitamina K epóxido reductasa reduce la vitamina K 2,3-epóxido nuevamente a vitamina K<sub>1</sub> para reiniciar nuevamente el ciclo de la vitamina K (4).

El mecanismo de acción de los LAAR es a través de la inhibición de la actividad de la enzima vitamina K epóxido reductasa, que se encarga de la síntesis a la forma activa de la vitamina K (4). Además altera la activación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, que corresponden al II, VII, IX, y X (4). Las vidas medias de estos factores son de 41 h, 6.2 h, 13.9 h y 16.5 h respectivamente (9).

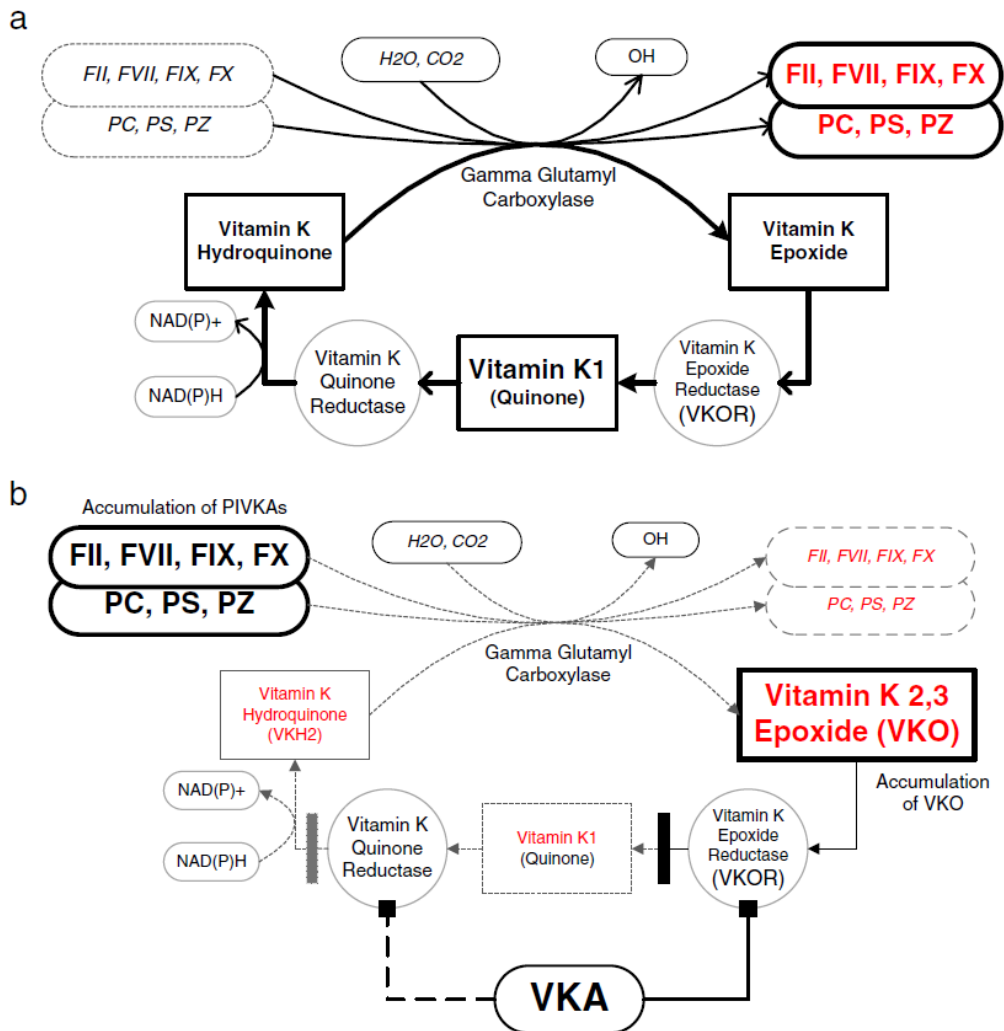


Figura 1. Mecanismo de acción de los LAAR. Fuente: King y Tran, 2015. Nota: factores de la coagulación: FII, FVII, FIX, FX; proteínas anticoagulantes: PC, PS, PZ; PIVKA: proteínas inducidas en la ausencia de vitamina K.

A pesar de tener un mecanismo de acción similar a la warfarina, los LAAR tienen una potencia 100 veces mayor que la warfarina debido a su mayor afinidad por tejido hepático y su lipofiliidad. Estas características distintivas se basan en algunos cambios de la estructura química entre ambos componentes (4). El éxito del efecto para control de plagas de los LAAR yace en su alta solubilidad en tejido graso, la gran afinidad por el tejido hepático y su gran afinidad por las enzimas hepáticas (4,6).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones por LAAR suelen ser inespecíficas en un inicio; como náuseas, dolor abdominal, vómitos, mareos y debilidad (4,8). Posteriormente, de 3-9 días posterior a la exposición aguda, se presentan las manifestaciones hemorrágicas, una vez que los factores dependientes de la vitamina K se han depletado (4). Las manifestaciones hemorrágicas son explicadas por una excesiva anticoagulación. Algunas manifestaciones son: sangrado subconjuntival, hematuria, equimosis, epistaxis, hematemesis, melena, sangrado intracraneal, entre otras (5). Sin embargo, se ha descrito que las más frecuentes corresponden en orden a: hematuria, gingivorragia, epistaxis y sangrado gastrointestinal (4). Se ha descrito que la mayoría de las intoxicaciones en niños no suelen causar sintomatología debido a la pequeña cantidad de rodenticida ingerida de forma accidental por los pacientes pediátricos menores a 6 años (5).

Además se ha clasificado la severidad de las intoxicaciones en leve, moderado y severo. Se habla de una intoxicación leve cuando únicamente existen manifestaciones locales como vómitos, náuseas, diarrea y dolor abdominal (1). La intoxicación moderada corresponde a manifestaciones hemorrágicas que no ponen en riesgo la vida del paciente (1). Finalmente la intoxicación grave es aquella presenta hemorragias que comprometen la vida del paciente; como hemorragia digestiva masiva, sangrados intracraneales o sangrado pulmonar (1).

Algunas complicaciones crónicas corresponden a hemartrosis, síndrome compartimental, hemotórax y coagulopatía crónica (8).

### **Abordaje diagnóstico y tratamiento**

Una vez que el paciente se encuentra en un centro médico es importante determinar la severidad del cuadro clínico, la cantidad de toxico ingerida y la causalidad del evento. Estos datos son importantes para valorar posteriormente el manejo clínico del caso (8). Es importante conocer que existen algunos factores que aumentan el riesgo de sobreanticoagulación corresponden a: alteración de la función hepática de base, hipoalbuminemia, consumo de alcohol, interacciones farmacológicas y algunos polimorfismos genéticos (CYP2C9 y VKORC1) (10).

No se recomienda de forma rutinaria el lavado gástrico. Se recomienda una dosis única de carbón activado, debido a que sí ha demostrado disminuir la absorción de warfarina y brodifacoum *in vitro*, si es administrado en un plazo de hora posterior a la exposición (5).

No existen pruebas de laboratorio específicas para las intoxicaciones con LAAR. Sin embargo, se puede iniciar un abordaje diagnóstico con la medición de los tiempos de coagulación (TP, TPP e INR). Debido a que múltiples patologías pueden alterar estos parámetros de laboratorio, muchas veces la sospecha clínica de intoxicación por LAAR se atrasa (2,10).

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentra la enfermedad hepática, el uso crónico de anticoagulantes, los síndromes de malabsorción intestinal, el uso prolongado de antibióticos, las enfermedades infiltrativas de las vías biliares y las infecciones de la vía biliar (11).

El tratamiento estándar corresponde a la administración de vitamina K ya sea vía intravenosa, vía intramuscular o vía oral (4,10). El objetivo de esta terapia es lograr la hemostasis para controlar el sangrado activo y para promover la suplementación de vitamina K para restablecer la función hepática y la producción de los factores vitamina K dependientes (9,10). El tiempo de administración es prolongado, y definido según la duración de la ingesta de la *superwarfarina*. Se acepta utilizar tratamientos con múltiples dosis de vitamina K (oral diariamente o intravenoso intermitente), el tratamiento prolongado (por al menos 6 meses), o suplementación de vitamina K a altas dosis (10-60mg) (10).

Otras modalidades de tratamiento son el plasma fresco congelado y/o concentrado de complejo de protrombina (4,10). Las transfusiones con PFC se reservan para pacientes con sangrado activo o que estén en alto riesgo para sangrado, y luego continuar con la administración de vitamina K (10).

El pronóstico de las intoxicaciones por LAAR es muy positivo. Si bien las intoxicaciones acarrearán gran morbilidad por los sangrados ocasionados, las intervenciones médicas tempranas permiten que no existan complicaciones a largo plazo. Se ha descrito en la literatura que la mortalidad de las intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes es muy baja; e inclusive en un estudio publicado recientemente en China se evidenció que la tasa de mortalidad en este tipo de intoxicaciones es de 0% (2).

## Conclusiones

Los LAAR son sustancias controladoras de plagas ampliamente utilizadas. La etiología de su intoxicación depende del grupo etario. En niños las intoxicaciones suelen ser accidentales. Si bien en adultos la mayoría son intentos suicidas, no se debe descartar un intento de homicidio como etiología de la intoxicación. Su mecanismo de acción es la alteración de la hemostasis, por lo cual las manifestaciones y las complicaciones son secundarias a sangrados. En aquellos pacientes con alteraciones de la coagulación dependientes de vitamina K, se debe monitorizar por intoxicaciones con rodenticidas con el fin de realizar un diagnóstico, tratamiento temprano y prevenir futuras complicaciones.

## Agradecimientos

Agradezco a la Biblioteca Médica del Hospital Calderón Guardia por la ayuda bibliográfica brindada.

## Bibliografía

1. Gallardo-Ferrada, A., Lizana-Gajardo, F., y Gutierrez-Torres, W. (2015). Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos. *Acta Toxicológica Argentina*, 23(1), 44-52.
2. Yan, H., Zhu, L., Zhuo, X., Shen, M., y Xiang, P. (2016). Anticoagulant rodenticide intoxication in east China: a three-year analysis. *Forensic Sciences Research*, 1(1), 22-27.
3. Chey, H., y Buchanan, S. (2008). Toxins in everyday life. *Primary Care Clinical Office Practice*, 35, 707-727.

4. King, N. & Tran, M. (2015). Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfusion Medicine Reviews*, 29, 250-258.
5. Beriain-Rodriguez, M., Gómez-Cortés, B., Benito-Fernández, J., y Mintegi-Raso, S. (2008). Ingesta accidental de superwarfarinas. *An Pediatr (Barc)*, 68(5): 503-506.
6. Yu, H., Lin, J., Fen, J., Lin, J., Liu, S., Weng, C., et al. (2013). Outcomes of patients with rodenticide poisoning at a far east poison center. *SpringerPlus*, 2, 505-511.
7. Centro Nacional de Intoxicaciones HNN. (2017). Perfil epidemiológico de intoxicaciones en Costa Rica. San José, Costa Rica.
8. Galofre-Ruiz, M., Padilla-Castañeda, E. (2014). Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. *Revista Facultad Medicina*, 62(1), 27-32.
9. Lee, H., You, M., Moon, W., Sul, H., Chung, C. Partk, C. y Park, S. (2014). Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum. *Korean J Intern Med*, 29, 498-508.
10. Park, J. (2014). Can we more efficiently save patients with vitamin K-dependent coagulopathy caused by superwarfarin intoxication? *Korean J Intern Med*, 29, 430-433.
11. Xiang, L., Min, Z., Alan, Z., y Yaohui, W. (2014). Retrospective Study of Twenty-Four Patients With Prolonged Coagulopathy Due to Long-Acting Anti-Vitamin K Rodenticide Poisoning. *The American Journal of the Medical Sciences*, 347(4), 299-304.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.