

REPORTE DE CASOS

Intoxicación con rodenticidas anticoagulantes: serie de casos y revisión de literatura Intoxication with anticoagulant rodenticides: Case series and review of the literature

Lugo, Marcos F.

Hospital J.B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

marcosfedericolugo@hotmail.com

Recibido: 17 de marzo de 2019

Aceptado: 22 de agosto de 2019

Resumen. Introducción. Los superwarfarínicos (SWF) son una de las herramientas utilizadas por el ser humano para el control de roedores y a la vez son tóxicos para el hombre y pueden conducir a la muerte sin los debidos cuidados en su uso. Casos clínicos. Tres pacientes masculinos, que consultaron por sangrados (gingivorragia, epistaxis, hematuria, hemartrosis y hematomas cutáneos) asociados a alteraciones del coagulograma (Tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (KPTT) prolongados). Todos tuvieron exposición a superwarfarínicos. Nuestro servicio no dispone del análisis de SWF en suero. Se administró vitamina K₁ en los tres pacientes y plasma fresco congelado (PFC) en uno solo (sangrado mayor: hematuria). El seguimiento se realizó mediante controles seriados de coagulograma y su evolución fue favorable. Discusión. En todos los casos, el diagnóstico de intoxicación por SWF fue clínico, basado en características clínicas de pacientes y alteraciones en sus parámetros de coagulación, y debido a imposibilidad de derivación de análisis a otro laboratorio. Se realizó tratamiento específico (vitamina K₁ y PFC) según recomendación de expertos, ya que no hay hasta la fecha, estudios clínicos que evalúen las diferentes opciones terapéuticas. Conclusión. La intoxicación por SWF aunque no es frecuente, debe sospecharse en casos de paciente con coagulopatía sin otras causas que puedan justificarlo. El manejo del cuadro tóxico es la reposición de vitamina K y de plasma fresco congelado, en casos donde se necesite una rápida corrección de la alteración hemostática, como los sangrados mayores. Es imprescindible la oportuna consulta con médicos hematólogos y/o la consulta con un centro regional de control de intoxicaciones para todas las exposiciones sospechosas por SWF.

Palabras clave: Intoxicación; Rodenticidas; Superwarfarínicos; Hemorragias; Vitamina K₁.

Abstract. Introduction. Superwarfarinics (SWF) are one of the tools used by humans for rodent control. They are toxic to humans and can lead to death without due care in its use. Clinical cases. Three male patients, who consulted due to bleeding (gingivorragia, epistaxis, hematuria, hamartrosis and skin hematomas) associated with coagulogram alterations (prolonged protomine time (PT) and partial thromboplastin time (KPTT)). All them exposure to superwarfarinics. SWF serum analysis was not available in our hospital. Vitamin K₁ was administered in all three patients and fresh frozen plasma (PFC) in only one (major bleeding: hematuria). The follow-up was performed by serial coagulogram controls and the evolution was. Discussion. In all cases, the diagnosis of SWF intoxication was clinical, based on clinical characteristics of patients and alterations in their coagulation parameters, due to the impossibility of deriving the analysis of SWF in serum to another laboratory. Specific treatment was carried out (vitamin K and PFC) according to experts' recommendation, since there are no clinical studies to evaluate the different therapeutic options to date. Conclusion. SWF poisoning, although not frequent, should be suspected in patients with coagulopathy without other causes that may justify it. The management of toxic symptoms is the administration of vitamin K₁ and fresh frozen plasma, in cases where a rapid correction of the haemostatic alteration is required, such as major bleedings. It is essential to consult with hematologists and / or consult a regional poison control center for all suspicious exposures by superwarfarins.

Keywords: Poisoning; Rodenticides; Superwarfarins; Bleedings; Vitamin K₁

Introducción

El control de roedores ha sido fundamental para la supervivencia del hombre, en lo que respecta a disminución de transmisión de enfermedades. Para ello, se han desarrollado diferentes raticidas, que pueden también, resultar tóxicos para los seres humanos (Gutiérrez y col. 2015; Feinstein y col. 2016). Los más utilizados actualmente están compuestos por an-

ticoagulantes de acción prolongada, llamados superwarfarínicos (difenacoum, brodifacoum y bromadiolona), cuyo mecanismo de acción es el antagonismo de la vitamina K (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) 2017; Gutiérrez y col. 2015). La exposición de seres humanos a estos agentes puede generar, desde alteraciones

en el coagulograma que cursan asintomáticas, hasta hemorragias severas que pueden llevar a la muerte, dependiente de la dosis (Lisella y col. 1970; Srivastava y col. 2005; Bernyy col. 2010). Su gran absorción, tanto oral como cutánea, y su vida media prolongada, pudiendo tener efectos tóxicos por meses, son otras características que determinan su peligrosidad (Gutiérrez y col. 2015).

La exposición a estos venenos suele pasar inadvertida por ser generalmente de etiología accidental, aunque también puede ser intencional en casos con fines delictivos o autoagresivos (homicidio/suicidio).

El diagnóstico de intoxicación por superwarfarínicos es siempre un desafío, principalmente por la baja sospecha clínica, y por la dificultad de arribar a un diagnóstico de certeza a través de la investigación y cuantificación de los SWF en el suero.

Casos clínicos

Casos 1 y 2

Dos pacientes masculinos, de 21 y 25 años, hermanos, tabaquistas y etilistas de escasa jerarquía, consumidores habituales de cocaína, sin antecedentes patológicos personales ni familiares conocidos; uno de ellos recolector de residuos, el otro desempleado, consultaron por sangrados.

El mayor consultó por cuadro de 3 días de evolución caracterizado por gingivorragia y epistaxis intermitente, agregando hematuria macroscópica en las últimas 24 horas. Al examen físico, se encontraba afebril, estable hemodinámicamente, con presencia de restos hemáticos en encías y fosas nasales. Se solicitaron laboratorios los cuales mostraron hemograma, función renal, hepatograma e ionograma normales, y serologías para HIV, VHB y VHC no reactivas. Coagulograma: tiempo de protrombina (TP) incoagulable mayor a 80 s (10 – 14 s); RIN 9,2 (0,8 – 1,2) tiempo de tromboplastina parcial (KPTT) 73 s (25 – 45 s); tiempo de trombina (TT) 17,8 s (9 – 35 s); fibrinógeno 220 mg/dl (200 – 400 mg/dl). Se realizó ecografía abdominal y renovesical en las cuales no se constató ningún tipo de lesión ni alteraciones. El menor consultó únicamente por gingivorragia de un día de evolución. Al examen físico presentó restos hemáticos en cavidad oral, sin otros datos relevantes. Coagulograma: TP incoagulable, KPTT: 89 s, TT: 16 s y fibrinógeno: 230 mg/dl. El hemograma, la función renal y el hepatograma estuvieron dentro de los valores normales. Ambos tiempos de

coagulación revirtieron con la prueba de corrección con plasma normal en los dos pacientes. Se realizó el diagnóstico de coagulopatía adquirida secundaria a déficit de vitamina K probable. Al interrogatorio dirigido, ambos pacientes refirieron consumo de comida recolectada del lugar de trabajo del mayor de ellos; sitio donde en los últimos días se realizaron tareas de fumigación y aplicación de raticidas.

Se realizaron las siguientes medidas de tratamiento en ambos pacientes:

- Vitamina K₁ 20 mg/día por vía endovenosa.
- Plasma fresco congelado ajustado por peso (3U) ante la presencia de sangrados mayores (genitourinario) por única vez.

Evolucionaron de forma favorable, sin nuevos sangrados y con resolución de la clínica. Los valores del coagulograma obtenidos fueron en descenso hasta normalizarse al cuarto día del ingreso hospitalario, presentando TP 60 s a las 24 h, 37 s a las 48 h, 24 s a las 72 h y 14 s a las 96 h. La evolución de los valores hemostáticos fueron similares en ambos pacientes.

No fue posible realizar dosaje de superwarfarínicos en suero al no disponer de dicho examen complementario en nuestro hospital.

En los controles posteriores a la externación, presentaron coagulogramas normales, sin sangrados, a los 7 y 15 días del egreso hospitalario. Ninguno de los dos pacientes acudió a los controles posteriores.

Caso 3

Paciente masculino, de 38 años, tabaquista de 15 paquetes/año, sin antecedentes patológicos personales ni familiares conocidos; peón rural. Consultó por cuadro de 5 días de evolución caracterizado por gingivorragia y epistaxis de forma intermitente, agregando dolor y tumefacción en región dorsal de muñeca derecha y hematomas múltiples en ambos brazos y piernas. Negó otros tipos de sangrados o traumatismos. Al examen físico del ingreso, se encontraba afebril, estable hemodinámicamente, con presencia de restos hemáticos en encías y fosas nasales. Hematomas múltiples de diámetros inferiores a 10 cm en ambos brazos y en ambos miembros inferiores. Presentó tumefacción dolorosa en región dorsal de muñeca, con movilidad pasiva y activa limitada de articulación. Sin otros hallazgos de jerarquía al examen físico. Los parámetros del laboratorio al ingreso fueron: hemoglobina: 10 g/dl (13 – 16 g/dl); hematocrito: 46% (38 – 50%); volumen corpuscular medio: 88 fl (80 – 100 fl); hemoglobina cor-

puscular media: 36 pg (26 – 34 pg), globulos blancos: 7500 /mm³ (4500 – 10.000 /mm³) plaquetas: 310000/mm³ (150.000 – 400.000/mm³); funcion renal, hepatograma e ionograma normales. Coagulograma: TP: incoagulable, RIN: 10, KPTT 103 s, TT 15,8 s, fibrinogeno: 220 mg/dl y HIV no reactivo. Se realizó ecografía de muñeca derecha donde se evidenciaba líquido intraarticular anecoico homogéneo.

Se realizó la prueba de corrección con plasma normal, encontrándose que los valores de TP y KPTT revirtieron con el agregado de plasma normal. Se realizó el diagnóstico de coagulopatía adquirida secundaria a déficit de vitamina K probable. Al interrogatorio dirigido, el paciente refirió manipulación diaria de raticidas en su lugar de trabajo, sin recordar nombres genéricos ni comerciales de los rodenticidas utilizados.

Se inició administración de vitamina K (20 mg/día) EV por 5 días, evolucionando de forma favorable, con resolución de hematomas, sin sangrados, resolución de hemartrosis de muñeca derecha. Los valores del coagulograma fueron normalizándose, TP 82 s a 24 hs del ingreso, 54 s a 48 hs, 31 s a 72 hs, 22 s a 96 hsy 10 s al 5° día de internación. El paciente se controló por ambulatorio presentando buena evolución tanto clínica como bioquímica a los 7 y 15 días, al mes y a los 6 meses del egreso hospitalario.

Discusión

Los pacientes presentaron sangrados al momento de la consulta, de evolución aguda, sin embargo, el dato de mayor relevancia fue la localización difusa de dichos sangrados (gingivorragia, epistaxis, hematuria, cutáneo e incluso articular) lo que excluye de forma inmediata causas locorregionales de hemorragias. No refirieron el consumo de fármacos ni tenían ningún antecedente que pudieran justificar los síntomas.

Ante la sospecha de causa sistémica, se solicitaron análisis de laboratorios, los cuales evidenciaron alteración de la coagulación, en valores de TP y KPTT. Entre las posibles causas de alteración de la hemostasia, diagnósticos como hemofilia, coagulación intravascular diseminada o insuficiencia hepática, fueron fáciles de eliminar de la lista de posibles etiologías por el estado general y características de los pacientes. Fue aquí donde la posibilidad de exposición a tóxicos empezó a ser protagonista (Lisella y col. 1970; Berny y col. 2010). Al volver a interrogarlos sobre posible contacto con tóxicos, refirieron contacto reciente con raticidas en sus lugares de trabajo. Cabe destacar

que el uso de cocaína, muchas veces preparada con múltiples tóxicos con el único objetivo por parte del vendedor de aumentar la cantidad de droga posible para vender, lleva a la utilización de tóxicos disponibles para cualquier persona, como los raticidas, por lo cual la exposición tóxica por consumo de cocaína es otra posible fuente de exposición (Waijen y col. 2001). Se estableció como diagnóstico probable intoxicación por superwarfarínicos, debido al cuadro clínico compatible que presentaban y la probable exposición al tóxico en cuestión. Se descartó la participación de warfarina o warfarínicos de primera generación debido a la persistencia de alteraciones del coagulograma pasadas las 40 horas de exposición al tóxico.

Se realizó una búsqueda bibliográfica con pobres resultados en cuanto a la calidad de la evidencia científica. Dado que no es posible contar con ensayos clínicos que evalúen opciones terapéuticas, es necesario recurrir a recomendaciones según consensos de expertos (Svendsen y col. 2002; Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2002) y reportes de casos clínicos (Hollinger y col. 1993; Watt y col. 2005; Gunja y col. 2011; Cao y col. 2012; Card y col. 2014; Narli Özdemir y col. 2016; Larga y col. 2016).

Se decidió iniciar tratamiento según la fisiopatología y el mecanismo de acción del tóxico involucrado. Los superwarfarínicos utilizados en Argentina (difenacoum, brodifacoum y bromadiolona) presentan un tiempo de vida media muy variable, dependiendo de dosis del tóxico en cuestión y del metabolismo hepático y renal de la persona expuesta, provocando déficit de vitamina K, y en consecuencias hemorragias espontáneas. Se solicitó intervención por parte del servicio de Hematología, decidiendo administrar fitomenadiona (vitamina K₁) endovenosa de forma diaria para una continua reposición y a su vez, realizar transfusiones de plasma fresco congelado para corrección hemostática rápida ante la presencia de un sangrado mayor activo como la hematuria en uno de los tres pacientes (Wu y col. 2009). La conducta terapéutica siempre estuvo sujeta a cambios, según estabilidad clínica y hemodinámica del paciente en los controles diarios.

Para realizar el diagnóstico de certeza de cualquier intoxicación se requiere demostrar la presencia de dicho tóxico en el organismo. La no disponibilidad de dicho estudio en nuestro establecimiento y las dificultades burocráticas en la derivación de la muestra para análisis hacia un centro de mayor complejidad, hicieron que

no fuera posible realizarlo. No obstante, el resultado positivo, en este caso, hubiese sido meramente epidemiológico, ya que no hubiera cambiado las conductas terapéuticas adoptadas.

Los controles posteriores al alta fueron cada vez menos frecuentes en función del estado hemodinámico y resultados del coagulograma del paciente. Al no haber evidencia científica fuerte acerca de un correcto seguimiento clínico en estos casos, se decidió junto a Hematología, realizarlos inicialmente semanal y luego mensual, siempre haciendo hincapié en pautas de alarma para la consulta urgente al hospital.

Conclusión

La intoxicación por superwarfarinicos, aunque no es frecuente, debe sospecharse en casos de paciente con coagulopatía sin otras causas que puedan justificarlo. El manejo del cuadro tóxico es la reposición de vitamina K₁ y la administración de plasma fresco congelado, en casos donde se necesite una rápida corrección de la alteración de la hemostasia, como los sangrados mayores. Es imprescindible la oportuna consulta con médicos hematólogos o la consulta con un centro regional de control de intoxicaciones para todas las exposiciones sospechosas por superwarfarinicos.

Consideraciones éticas: Se contó con el consentimiento escrito de los tres pacientes.

Bibliografía citada

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) [en línea]. Listado de Insecticidas y Raticidas. Diciembre, 2017. [Actualizado al 1 de diciembre de 2017; consulta 5 de marzo de 2019]. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/listados/Listado_Insecticidas_Raticidas_2017.pdf

Berny P., Velardo J., Pulce C., D'Amico A., Kammerer M., Lasseur R. Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(9):935-41.

Cao X., Li L., Zheng Y. Clinical analysis of 12 patients caused by long-acting anticoagulant rodenticide occult poisoning. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012;37(8):849-53.

Card D.J., Francis S., Deuchande K., Harrington D.J. Superwarfarin poisoning and its management. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:bcr2014206360.

Feinstein D.L., Akpa B.S., Ayee M.A. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1374(1):111-22.

Gunja N., Coggins A., Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(5):385-90.

Gutiérrez W., Cerda P., Plaza-Plaza J.C., Mieres J.J., Paris, E., Ríos J.C. Caracterización de las exposiciones a plaguicidas entre los años 2006 y 2013 reportadas al Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Revista Médica de Chile*. 2015;143(10):1269-1276.

Hollinger B.R., Pastoor T.P. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. *Arch Intern Med*. 1993;153: 1925.

Larga J., Peng X., Luo Y., Sun Y., Lin G., Wang Y., Qiu Z. Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period. *Medicina (Baltimore)*. 2016;95 (51): e5461.

Lisella F.S., Long K.R., Scott H.G. Toxicology of rodenticides and their relation to human health. *J Environ Health*. 1970;33: 231.

Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) [en línea] Argentina: Manual de Atención Primaria de Intoxicaciones, 2002 [actualizado al 1 de enero de 2002; consulta 5 de febrero de 2019] Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/ministerio/intoxicaciones/manual_toxi.pdf.

Narli Özdemir Z., Şahin U., Merter M., Gündüz M., Ateşgöğüş B., Bektaş M. A Case of Superwarfarin Poisoning Due to Repetitive Occupational Dermal Rodenticide Exposure in a Worker. *Türk J Haematol*. 2016;33(3):251-3.

Srivastava A., Peshin S.S., Kaleekal T., Gupta S.K. An epidemiological study of poisoning cases reported to the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24:279;75:51.

Svendsen S.W., Kolstad H.A., Steesby E. Bleeding problems associated with occupational exposure to anticoagulant rodenticides. *Int Arch*

Occup Environ Health. 2002;75:515–517.

Waijen S.A., Hayes D.Jr, Leonardo JM. Severe coagulopathy as a consequence of smoking crack cocaine laced with rodenticide. N Engl J Med. 2001;345(9):700-1.

Watt B.E., Proudfoot A.T., Bradberry S.M., Vale

J.A. Anticoagulant rodenticides. Toxicol Rev. 2005;24:259.

Wu Y.F., Chang C.S., Chung C.Y., Lin H.Y., Wang C.C., Shen M.C. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. Int J Hematol. 2009;90(2):170-173.