

TRABAJO ORIGINAL

Perfil epidemiológico de las intoxicaciones con warfarina y superwarfarinas: resultados de dos décadas de análisis toxicológicos

Epidemiological profile of warfarin and superwarfarin poisonings: Findings from two decades of toxicological analysis

Barrionuevo, Nicolás M.; Olmos, Valentina*

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Toxicología y Química Legal, Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico (CENATOXA). Junín 956, 7º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, (C1113AAD), Argentina. Tel: +5411-5287-4751

*volmos@ffyb.uba.ar

Recibido: 29 de mayo de 2024

Aceptado: 15 de agosto de 2024

Editora: Adriana Ridolfi

Resumen. El aumento de la disponibilidad y el uso de rodenticidas en entornos domésticos, agrícolas e industriales ha mostrado tener influencia sobre la incidencia y gravedad de las intoxicaciones asociadas con estos productos. Las intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes representan un desafío clínico y toxicológico significativo debido a que pueden presentarse con complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales. En Argentina, no se dispone de una casuística detallada de estas intoxicaciones. Este trabajo planteó como objetivo generar un perfil epidemiológico de las intoxicaciones por warfarinas y superwarfarinas en Argentina, según los registros disponibles del laboratorio toxicológico. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre 194 casos ingresados en el CENATOXA entre los años 2000 y 2022. El 96% fueron muestras biológicas (suero) y 4% fueron no biológicas. El 31,5 % de las muestras biológicas y el 42,8% de las no biológicas fueron positivas. Los compuestos más frecuentemente encontrados fueron brodifacoum (35 muestras, 56%), bromadiolone (18 muestras, 29%), y warfarina (14 muestras, 22,5%). En dos casos se identificó más de una superwarfarina en una misma muestra. La etiología más frecuente fue la intencional (49%). La franja etaria prevalente fue la de 40 a 49 años con una frecuencia del 47,3% y los menores de 20 años representaron el 11%. La distribución por género fue variable según la franja etaria, aunque en la franja de 40 a 49 años predominó el género femenino. El 25% de los casos con resultado positivo presentaron anticoagulación severa (actividad de protrombina menor de 20%), incluyendo sangrado, y recibieron tratamiento con vitamina K1. Las dosis de vitamina K1 estuvieron comprendidas entre 10 y 200 mg por día. La prevalencia de compuestos anticoagulantes, la distribución por género y edad, y la etiología predominante difirieron de otras casuísticas, lo cual subraya la variabilidad global tanto en la ocurrencia como en la notificación de estas intoxicaciones. Esto, sumado a la baja prevalencia de casos confirmados en comparación con otros países, podría atribuirse a factores como el subregistro o la selección de casos más graves para la derivación al laboratorio toxicológico. Se destaca la importancia del registro y de la vigilancia epidemiológica continua para lograr una mejor comprensión y gestión de estas intoxicaciones.

Palabras clave: Warfarina; Superwarfarinas; Perfil epidemiológico; Intoxicación.

Abstract. The increase in the availability and use of rodenticides in domestic, agricultural, and industrial settings has been shown to influence the incidence and severity of poisonings associated with these products. Poisonings with anticoagulant rodenticides represent a significant clinical and toxicological challenge due to their potential to cause fatal hemorrhagic complications. In Argentina, a detailed record of these poisonings is not available. This study aimed to generate an epidemiological profile of poisonings by warfarins and superwarfarins in Argentina, confirmed by the toxicological laboratory. A descriptive retrospective study was conducted on 194 cases referred to CENATOXA laboratory between 2000 and 2022. Ninety-six percent were biological samples (serum) and 4% were non-biological samples. Thirty-one point five percent of the biological samples and 42.8% of the non-biological samples had a positive

result. The compounds most frequently found were brodifacoum (35 samples, 56%), bromadiolone (18 samples, 29%), and warfarin (14 samples, 22.5%). In two cases, more than one superwarfarin was identified in the same sample. Intentional poisoning was the most frequent cause of poisoning (49%). The prevalent age group was 40 to 49 years with a frequency of 47.3%, and those under 20 years old accounted for 11%. The gender distribution varied according to age group, although in the 40 to 49 age group, females predominated. Twenty-five percent of cases with positive results presented severe anticoagulation (prothrombin activity less than 20%), including bleeding, and received treatment with vitamin K1. The doses of vitamin K1 ranged from 10 to 200 mg per day. The prevalence of anticoagulant compounds, gender and age distribution, and the predominant etiology differed from other reports, highlighting global variability in both the occurrence and reporting of these poisonings. This, combined with the low prevalence of confirmed cases compared to other countries, could be attributed to factors such as underreporting or the selection of more severe cases for referral to the toxicological laboratory. The importance of continuous recording and epidemiological surveillance is emphasized to achieve a better understanding and management of these poisonings.

Keywords: Warfarin; Superwarfarins; Epidemiological profile; Poisoning.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el aumento de la disponibilidad y el uso de rodenticidas en entornos domésticos, agrícolas e industriales ha mostrado tener influencia sobre la incidencia y gravedad de las intoxicaciones asociadas con estos productos (Soleng *et al.* 2022). Los anticoagulantes (warfarina y compuestos relacionados, cumarinas e indandionas) son los ingredientes activos más frecuentemente utilizados en rodenticidas comerciales. Se los clasifica en anticoagulantes de “primera y segunda generación”. Los anticoagulantes de “primera generación”, se desarrollaron alrededor de 1940, e incluyen derivados de hidroxycumarina como warfarina, coumaclor y coumatetralil. Los anticoagulantes de “segunda generación”, también denominados “superwarfarinas”, surgieron a partir de 1970, cuando aparecen los primeros registros del desarrollo de resistencia por parte de los roedores a los de primera generación (EPA 2013). Las superwarfarinas se caracterizan por ser más potentes y por presentar vidas medias de eliminación más prolongadas lo cual produce una extensión en la duración de la acción. Entre las superwarfarinas se encuentran el bromadiolone, el brodifacoum y el difenacoum (EPA 2013). Las intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes (tanto warfarinas como superwarfarinas), aunque infrecuentes, implican un desafío clínico y toxicológico significativo debido a que suelen presentarse (en el caso de las superwarfarinas) con un efecto anticoagulante prolongado y, en casos muy graves, con complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales (Simmons *et al.* 2018). Sin embargo, y a pesar de su relevancia toxicológica, no se dispone, en Argentina, de un análisis detallado sobre la casuística de estas intoxicaciones. Esta escasez de información ha destacado la necesidad de llevar adelante una revisión que aborde la prevalencia, las características demográficas y clínicas, así como las implicaciones terapéuticas asociadas con la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes. El CENATOXA (Laboratorio de Aseso-

ramiento Toxicológico Analítico), especializado en análisis toxicológicos, realiza de manera sistemática y desde hace más de dos décadas la investigación de la presencia de warfarinas y la cuantificación de superwarfarinas, en los casos de sospecha de intoxicación con estas sustancias. En este escenario, el objetivo de este trabajo fue generar un perfil epidemiológico de las intoxicaciones por warfarinas y superwarfarinas en Argentina, identificando patrones, implicaciones clínicas y toxicológicas, que contribuyan a una mejor comprensión y gestión de estas intoxicaciones. Este trabajo representa la primera compilación y análisis de la casuística acumulada a lo largo de ese periodo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre todos los casos de sospecha de intoxicación por rodenticidas anticoagulantes, ingresados en nuestro laboratorio entre los años 2000 y 2022. Cada caso estuvo representado por una muestra biológica (suero) o una muestra no biológica (líquidos, cebos, granos, alimento para animales).

Metodología

En todos los casos el ingreso de la muestra se acompañó con un interrogatorio mediante el cual se indagó (en el caso de muestras biológicas) sobre el género, la edad, el momento de la exposición y la etiología, la presencia de signos y síntomas característicos y su evolución, y la administración de vitamina K1 u otro tratamiento. La identificación y cuantificación de los compuestos anticoagulantes se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a detectores de arreglo de fotodiodos y fluorométrico (HPLC-PDA/FLD). Para el

caso de muestras biológicas se realizó una extracción líquido-líquido, según el procedimiento descrito por Olmos *et al.* (2004).

Análisis de los resultados

Los casos ingresados se analizaron tomando en cuenta los siguientes factores:

- 1) el tipo de muestra: biológica o no biológica;
- 2) el resultado del análisis (positivo o negativo), el rodenticida identificado y la concentración hallada;

En el caso de muestras biológicas se añadieron:

- 3) las características demográficas como género y edad de los pacientes;
- 4) la etiología de la intoxicación (accidental, intencional, ocupacional, entre otras);
- 5) la presencia de signos y síntomas característicos de esta intoxicación;
- 6) la severidad del cuadro clínico (representada por actividad de protrombina (AP) menor de 20%, la presencia de sangrado activo o hemorragia masiva (Caravati *et al.* 2007) y el requerimiento de tratamiento específico con vitamina K1);
- 7) la administración de vitamina K1 y otras conductas terapéuticas aplicadas;
- 8) la relación entre el rodenticida identificado y la gravedad del caso.

Tratamiento de los datos

Para el análisis de la información se empleó el software estadístico InfoStat (v2018). Se calcularon medidas resumen como promedios, frecuencia de distribución, intervalo de valores.

RESULTADOS

Un total de 194 casos ingresados en los servicios de salud de Argentina remitieron muestras al CENATOXA, entre los años 2000 y 2022, para la investigación de warfarina y superwarfarinas, lo que significó un promedio de 8,6 muestras por año (rango 0 a 21). De las 194 muestras ingresadas, 187 (96%) fueron muestras biológicas (sueros) y 7 (4%) fueron no biológicas (granos, forraje, restos parafinados). De las 187 muestras biológicas, 103 (55%) correspondieron a pacientes del género femenino y 80 (43%) a pacientes del género masculino, de las 4 (2%) restantes no se contó con información al respecto. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 43 días y 95 años.

Se obtuvo un resultado positivo (identificación de warfarina o superwarfarinas) en 59 (31,5%) de las muestras biológicas, lo cual significó un promedio de 2,7 casos positivos por año (rango 0 a 17). De las muestras no

biológicas, el 42,8% (3 muestras) resultaron positivas. Los compuestos más frecuentemente encontrados fueron brodifacoum (35 muestras, 56%), bromadiolone (18 muestras, 29%), y warfarina (14 muestras, 22,5%). En la *Figura 1* se muestran los porcentajes que representaron los distintos compuestos, segmentados según el tipo de muestra ingresada (biológica o no biológica). En dos de los casos ingresados (correspondientes a muestras biológicas) se identificó más de una superwarfarina, una muestra resultó positiva para bromadiolone, difenacoum y brodifacoum, y otra muestra resultó positiva para bromadiolone y brodifacoum. A diez pacientes se les realizaron controles periódicos hasta alcanzar un resultado negativo. En cuanto a los valores hallados, en la *Figura 2* se muestra la distribución del número de casos según el rango de concentraciones y la superwarfarina identificada. La concentración más elevada para brodifacoum fue de 3171 ng/mL y se encontró en una paciente de 53 años, y la más elevada para bromadiolone fue de 33669 ng/mL, en una paciente de 40 años.

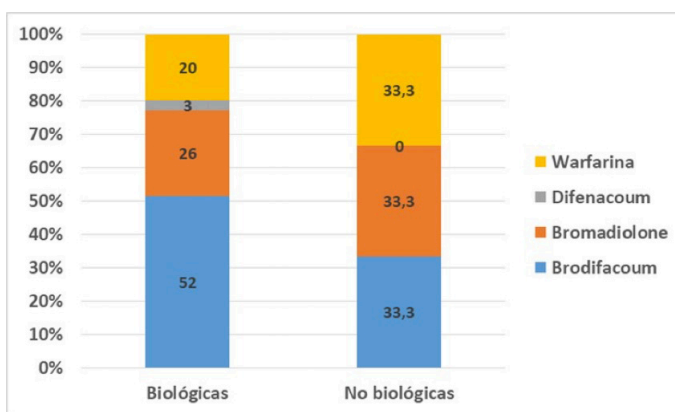


Figura 1. Representación del porcentaje de presencia de cada compuesto según el tipo de muestra (biológica y no biológica).

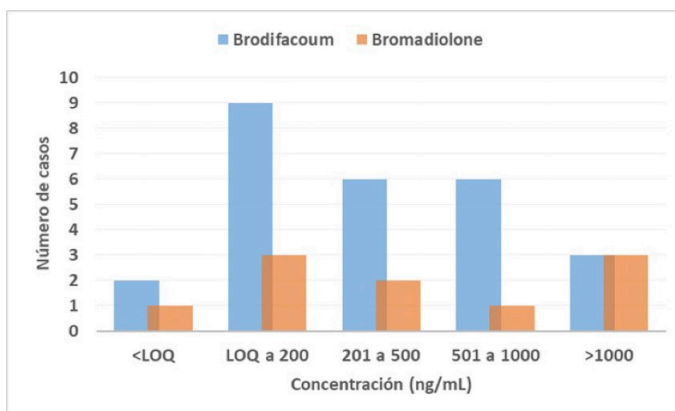


Figura 2. Distribución de los casos según la concentración hallada en el suero. LOQ brodifacoum: 40 ng/mL, LOQ bromadiolone: 50 ng/mL.

La mayor frecuencia de casos con resultado positivo se presentó en la franja etaria 40 a 49 años (26 casos, 47,3%) y los menores de 20 años representaron casi el 11% (seis casos). En cuanto al género, se observó una distribución variable de casos con resultado positivo, entre varones y mujeres, con predominio del género femenino (37% y 63%, respectivamente, en el total de casos), aunque cuando se realizó la segmentación por edades, el género predominante varió según la franja etaria (Figura 3).

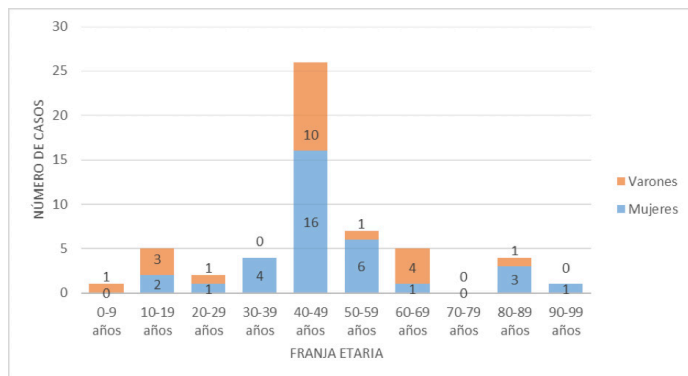


Figura 3. Distribución de los casos positivos según el género y la franja etaria.

Los signos más frecuentes que se presentaron en los pacientes incluyeron: alteración del coagulograma, equimosis y sangrado (Figura 4). El 80% de los casos con resultado positivo recibió tratamiento con vitamina K1 y el 24% recibió, además, plasma fresco congelado o concentrado de factores (Figura 4). El 25% (15 casos) de los casos con resultado positivo se incluyeron en la categoría de casos graves, ya que presentaron anticoagulación severa (AP menor de 20%), incluyendo sangrado, y recibieron tratamiento con vitamina K1.

La etiología intencional fue la más frecuente, seguida por la accidental (Figura 5). Un alto porcentaje de casos se clasificó como de etiología indeterminada, ya que no pudieron relacionarse con una fuente de exposición definida (Figura 5). La etiología dudosa estuvo representada por aquellos casos en los cuales se estableció la presencia de al menos un raticida en el entorno de la persona, aunque el paciente descartó la posibilidad de contacto.

En cuanto al tratamiento recibido por los pacientes con resultado positivo, 47 casos (80%) recibieron tratamiento con fitomenadiona (vitamina K1), 13 casos (22%) recibieron plasma fresco congelado (PFC) y un caso (2%) recibió concentrado de factores. De los 13 casos que recibieron PFC, 12 lo recibieron en asociación con la administración de fitomenadiona. En solo un caso la administración de PFC se utilizó como único

recurso terapéutico. No hubo información disponible acerca del tratamiento en 11 casos (19%). En los casos que se administró fitomenadiona, las dosis estuvieron comprendidas entre 10 y 200 mg por día.

Se identificaron 15 casos que cumplieron con los criterios de casos graves, de los cuales siete correspondieron a intoxicaciones con brodifacoum, cinco con warfarina, dos con bromadiolone y uno con brodifacoum y bromadiolone. De estos 15 casos, siete recibieron plasma fresco o concentrado de factores como complemento al tratamiento con vitamina K1 (cuatro casos de brodifacoum, dos casos de warfarina y uno de bromadiolone). La frecuencia en que se presentaron los distintos compuestos en este subgrupo (brodifacoum: 53%, warfarina: 33%, bromadiolone: 20%) mantuvo cierta asociación con la encontrada en el análisis de la totalidad de los casos.

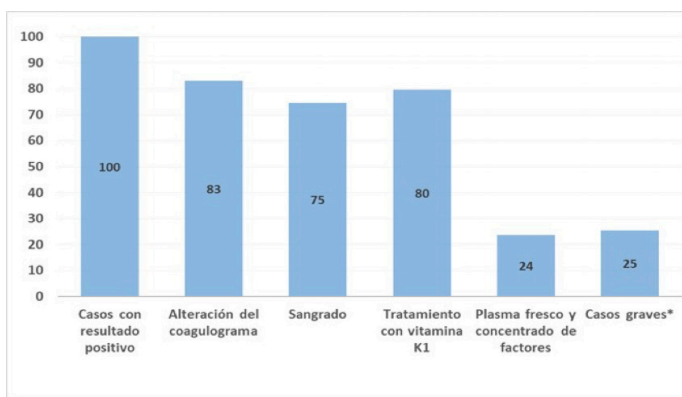


Figura 4. Porcentaje de casos con alteraciones del coagulograma; casos con presencia de sangrado; casos tratados mediante la administración de vitamina K1; casos tratados mediante la administración de plasma fresco congelado o concentrado de factores; y casos graves, respecto del total de casos con resultado positivo. *La clasificación de los casos como graves incluye la coocurrencia de tres eventos: la alteración del coagulograma con actividad de protrombina (AP)<20%; la ocurrencia de sangrado; y la necesidad de tratamiento con vitamina K1.

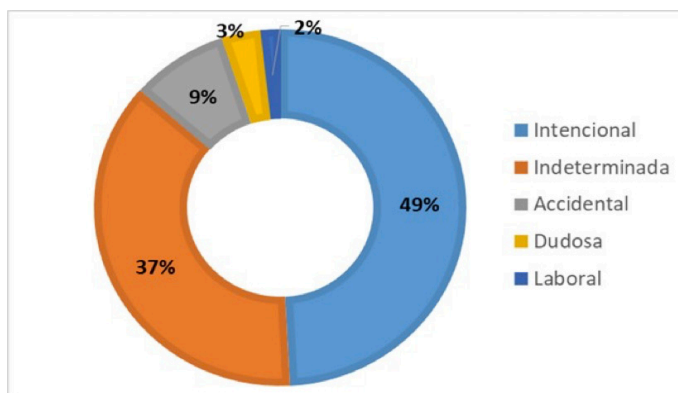


Figura 5. Distribución de las etiologías de intoxicación en los casos con resultado positivo.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se propuso realizar un análisis del perfil epidemiológico de las intoxicaciones con rodenticidas de tipo warfarinas y superwarfarinas, ingresadas al CENATOXA entre los años 2000-2022. En estos 23 años, fueron remitidas a nuestro laboratorio 194 muestras para el análisis de rodenticidas por sospecha de intoxicación. Los resultados confirmados en el laboratorio indicaron una casuística de, en promedio, 2 a 3 casos positivos por año, mayoritariamente representados por casos de intoxicación (muestras biológicas). Si comparamos esta casuística con los reportes de otros países, representa un número bastante bajo de casos. En EE.UU., King y Tran (2015) reportaron 315951 casos de intoxicación con rodenticidas anticoagulantes, en un período de 25 años (1987-2012), representando, en promedio, 12638 casos por año. En Francia, en el período 2004-2008 (5 años), se reportaron 770 casos de sospecha de intoxicación con rodenticidas anticoagulantes (154 en promedio por año), resultando en 280 considerados positivos (56 en promedio por año) (Berny *et al.* 2010). En Hong Kong, en un estudio retrospectivo sobre un período de cinco años (2010-2014) se registraron 76 casos de sospecha de intoxicación con rodenticidas anticoagulantes (15 en promedio por año), de los cuales 41 resultaron positivos (8 casos, en promedio, por año) (Ng *et al.* 2018). Sin embargo, para una mejor interpretación de los resultados de nuestra casuística, debe considerarse que, de la totalidad de casos con sospecha de intoxicación que reciben los servicios de salud en nuestro país, solamente suelen enviarse al laboratorio los casos más graves o aquellos cuyo diagnóstico no resultó claro (por no presentar historia de exposición a rodenticidas anticoagulantes). Por ejemplo, en EE.UU., el porcentaje de casos de intoxicación con rodenticidas anticoagulantes que revisiten gravedad moderada a severa conforman el 0,6% de los casos totales registrados (King y Tran 2015). Tomando este porcentaje como referencia, en nuestro país se requeriría la intervención del laboratorio toxicológico en uno de cada 160 casos tratados en los servicios de toxicología, lo cual puede explicar el número de casos remitidos al CENATOXA. Estas diferencias en las casuísticas entre países también ayudan a reflejar la variabilidad global en la notificación y gestión de casos de intoxicaciones en general, y de intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes en particular.

En cuanto al compuesto anticoagulante involucrado, en nuestra casuística se destaca la frecuencia de aparición del brodifacoum (56%), seguido por el bromadiolone y la warfarina (29% y 22,5%, respectivamente). Estos resultados guardan buena relación con los ingredientes activos de los productos que se comercializan en la Argentina. Entre los productos autorizados

por ANMAT, el brodifacoum emerge como el principal ingrediente activo, presente en el 50,9% de las formulaciones, le sigue el bromadiolone como el segundo principio activo más utilizado, presente en el 39,2% de los productos comercializados. El difenacoum y el flo-coumafen exhiben una presencia en el 3,9% cada uno, y la warfarina está presente en el 1,9% de los productos aprobados para la venta y aplicación. Para los casos en que se encontró más de un compuesto anticoagulante en una misma muestra, la explicación no es tan sencilla ya que, siempre según los registros de ANMAT (ANMAT 2022a, 2022b), no se comercializa ningún producto que combine dos o más principios activos, aunque siempre existe la posibilidad de que la persona haya estado expuesta a más de un producto rodenticida. En Argentina se encuentran disponibles en el mercado un total de 51 productos catalogados como rodenticidas anticoagulantes. De este conjunto, cinco están clasificados como de venta libre para uso en el ámbito domisanitario, mientras que los restantes 46 están categorizados como de uso profesional (ANMAT 2022a, 2022b). Sin embargo, nuestra realidad indica que es posible acceder a canales no oficiales de comercialización en donde adquirir productos rodenticidas autorizados y también productos sin registro ni autorización. Con referencia a lo reportado en otras casuísticas, el compuesto anticoagulante más frecuentemente involucrado en los casos de intoxicación difirió de un país a otro. Brodifacoum fue el compuesto prevalente en los casos de intoxicación en EE.UU. (King y Tran 2015), bromadiolone fue el compuesto prevalente tanto en China como en Hong Kong (Yan *et al.* 2016; Ng *et al.* 2018) y difenacoum fue el más prevalente en Francia (Berny *et al.* 2010). Estas variaciones en la prevalencia de los compuestos involucrados en las intoxicaciones subrayan la influencia de normativas que regulan la comercialización y uso de cada principio activo en los distintos países del mundo. Por otro lado, y según las concentraciones halladas, se evidencia el amplio rango de exposiciones a rodenticidas anticoagulantes en la población estudiada, y explica en parte la variabilidad observada en la gravedad de las intoxicaciones. Las concentraciones halladas para brodifacoum y bromadiolone guardan relación con casos publicados que reportaron haber hallado brodifacoum entre 130 y 1862 ng/mL (Nosal *et al.* 2021) y bromadiolone entre 1 y 878 ng/mL (Yan *et al.* 2016). Sin embargo, en contexto de nuestra casuística, debe mencionarse especialmente el caso de una paciente de 40 años con concentración de bromadiolone en suero de más de 30 µg/mL (33669 ng/mL) (Marossero *et al.* 2018), en el cual se evidenció que el producto involucrado tenía una concentración de ingrediente activo de casi 20 veces la permitida.

La distribución de los casos con resultado positivo según la edad también fue variable según los países. La

franja etaria más frecuentemente afectada suelen ser los niños (Berny *et al.* 2010; King y Tran 2015; Yan *et al.* 2016; Soleng *et al.* 2022), especialmente la franja etaria de 0 a 9 años, con porcentajes que oscilan entre 28% y 85%, aunque en nuestra casuística, la franja etaria más afectada fue la de 41 a 50 años y los casos en la franja etaria de 0 a 19 años representaron el solo el 11%. La diferencia observada en la frecuencia de intoxicaciones en caso de niños puede relacionarse con la suposición de que los casos que llegaron a nuestro laboratorio fueron los que registraron gravedad moderada a severa, y la mayoría de los casos de intoxicación en niños no suele revestir gravedad (Mullins *et al.* 2000; Shepherd *et al.* 2002; Beriain Rodríguez *et al.* 2008), ya que suelen ser ingestas accidentales de bajas dosis. Por otro lado, nuestros resultados mostraron un claro predominio del género femenino en la mayoría de las franjas etarias, hecho que difiere de otras casuísticas en las cuales predominó el género masculino (Ng *et al.* 2018; CHP 2021), o en las cuales las diferencias entre varones y mujeres no fueron tan marcadas (King y Tran 2015; Yan *et al.* 2016).

La mayoría de los casos con resultado positivo se reconocieron como de etiología intencional, coincidente con algunos de los reportes de otros países (Ng *et al.* 2018), implicando que la mayoría de los pacientes intoxicados ingirió intencionalmente el rodenticida con el propósito de autolesionarse. El porcentaje de casos que no pudieron asociarse a ninguna etiología (muchas veces por falta de información) también fue elevado (37%), evidenciando que la fuente y la causa de la intoxicación no pudieron ser identificadas. Contrariamente, la etiología accidental, predominante en la mayoría de las casuísticas en otros países (King y Tran 2015; Lefebvre *et al.* 2017; D'Silva y Krishna 2019), en este caso representó el tercer lugar.

El seguimiento de la evolución de los casos de intoxicación se realiza mediante la evaluación del coagulograma (la actividad de protrombina [AP], la relación internacional normalizada [RIN] y el tiempo de tromboplastina parcial activado [APTT]). La warfarina y las superwarfarinas inhiben dos enzimas, la vitamina K epóxido reductasa y la vitamina K quinona reductasa. Como consecuencia de esa inhibición, se bloquea el ciclo de regeneración de la vitamina K y se inhibe la activación de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. La bibliografía describe a la anticoagulación y al sangrado activo (gingivorragia, epistaxis, equimosis, hematomas, hemoptisis y hematuria) como principales trastornos de la intoxicación (Saracco 2017). En nuestra casuística, más del 80% de los casos positivos presentaron alteraciones de la coagulación y más de 70% presentaron sangrado. En los reportes de los otros países estos efectos estuvieron presentes en porcentajes de entre 2,3% y 94% (King y Tran 2015;

CHP 2021). Es probable que la amplitud de este rango de porcentajes de presencia de manifestaciones bioquímicas y clínicas, se relacione con las dosis de exposición y la etiología, ya que el porcentaje más bajo hace referencia principalmente a intoxicaciones accidentales con bajas dosis en niños. Por otro lado, en nuestra casuística, la mayoría (80%) de los casos con resultado positivo recibió tratamiento con vitamina K1, mientras que la administración de plasma fresco no fue tan frecuente. Las recomendaciones para el tratamiento de las intoxicaciones con raticidas anticoagulantes indican la administración de vitamina K1 en casos de ingestas intencionales, tanto de warfarinas como de superwarfarinas, con coagulograma alterado (Saracco 2017, Greco y Spera 2021), y el tratamiento combinado de vitamina K1 y plasma fresco está recomendado en los casos que presentan anticoagulación y signos de sangrado (Saracco 2017, Greco y Spera 2021). La vía de administración de la vitamina K1 y la dosis a aplicar dependen de los valores de AP y del RIN que presenta cada paciente. En ausencia de riesgo de vida se prefiere la vía oral, y en los casos de mayor gravedad se prefiere la administración por vía intramuscular o subcutánea. La administración por vía intravenosa puede generar reacciones severas de hipersensibilidad o shock anafiláctico, por lo que su uso queda restringido a situaciones donde otras vías de administración parenteral no puedan utilizarse. Las dosis que se administraron a los pacientes incluidos en esta casuística (10 a 200 mg/día) se encuentran dentro de los lineamientos de la Guía de antidotos y tratamiento de intoxicaciones (25 a 250 mg/día) (Greco y Spera 2021). Por otro lado, en aquellos casos de pacientes con exposición accidental a raticidas anticoagulantes, que se presentan asintomáticos y sin alteraciones del coagulograma, no se recomienda la administración de vitamina K1 como tratamiento profiláctico (Caravati *et al.* 2007; Ng *et al.* 2018).

Por último, el brodifacoum se presentó como el principal rodenticida vinculado a los casos graves de intoxicación, lo cual resulta esperable ya que presenta una dosis letal 50 (DL50) (en ratas, *Rattus norvegicus*) de 0,26 mg/kg, cuatro veces más baja que la DL50 del bromadiolone: 1,13 mg/kg (*Rattus norvegicus*) (Chong y Mak 2019). En ese sentido, llaman la atención los casos graves relacionados con la presencia de warfarina, ya que se trata de una hidroxycumarina de primera generación con una vida media de eliminación de horas. Una explicación probable es que estos casos fueran el resultado de exposiciones crónicas a dosis elevadas de warfarina, aunque también debería considerarse el potencial de rebote de toxicidad de la warfarina luego de un episodio de intoxicación aguda. Se informaron casos de pacientes tratados con vitamina K1, por intoxicación aguda con warfarina, quienes normalizaron el RIN y que, días después del alta médica, reingresaron al servicio de salud

con eventos hemorrágicos y un RIN nuevamente elevado (Berling *et al.* 2017, Deaton y Nappe 2023).

CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona una visión amplia y a la vez detallada del perfil epidemiológico y clínico de las intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes en Argentina durante el período 2000-2022. Los hallazgos revelan una baja prevalencia de casos confirmados en comparación con otros países, lo que podría atribuirse a factores como el subregistro o la selección de casos más graves para la derivación al laboratorio toxicológico. La prevalencia de compuestos anticoagulantes y la distribución por género y edad difieren de otras casuísticas, lo cual subraya la variabilidad global tanto en la ocurrencia como en la notificación de estas intoxicaciones. La mayoría de los casos se asociaron con etiología intencional, y las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la anticoagulación y el sangrado activo. El tratamiento con vitamina K1 fue ampliamente utilizado, de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales.

Si bien en muchos casos no es necesaria la identificación y cuantificación de la superwarfarina, la vigilancia y el monitoreo periódico de los niveles de rodenticidas en el suero de pacientes intoxicados permite intervenciones oportunas, y facilita las decisiones acerca del tratamiento de estas intoxicaciones. Estos hallazgos proporcionan información valiosa para mejorar la detección, el manejo y la prevención de las intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes en Argentina y destacan la importancia del registro y de la vigilancia epidemiológica continua para un mejor abordaje de los riesgos que representan estas sustancias.

REFERENCIAS

[ANMAT] Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. 2022a. Listado de Desinfestantes - Plaguicidas. Venta Libre. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_dominsanitarios_4_1.pdf. (Consulta: 12 de diciembre de 2023).

[ANMAT] Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. 2022b. Listado de Insecticidas y Raticidas. Venta Profesional. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/listado_de_insecticidas_y_raticidas_venta_profesional_actualizado_al_12-01-2022.pdf. (Consulta: 12 de diciembre de 2023).

Beriain Rodríguez M, Gómez Cortés B, Benito Fer-

nández J, Mintegi Raso S. 2008. Ingesta accidental de superwarfarinas [Accidental ingestion of superwarfarins]. *An Pediatr (Barc)*. 68 (5): 503-6. Spanish. doi: 10.1157/13120051. PMID: 18447998.

Berling I, Mostafa A, Grice JE, Roberts MS, Isbister GK. 2017. Warfarin Poisoning with Delayed Rebound Toxicity. *The Journal of Emergency Medicine*. 52 (2): 194-196. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.05.068>.

Berny P, Velardo J, Pulce C, D'amico A, Kammerer M, Lasseur R. 2010. Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clinical Toxicology*. 48, 935-941.

Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Coughlin DJ, Wax PM, Manoguerra AS, Christianson G, Nelson LS, Olson KR, Booze LL, Troutman WG. 2007. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 45 (1): 1-22. doi: 10.1080/15563650600795487. PMID: 17357377.

[CHP] Centre for Health Protection. 2021. Superwarfarin Poisoning. [Internet] Centre for Health Protection, Department of Health, Government of Hong Kong. Non-communicable Disease Branch, Disease Control. *Poisoning Watch*. 14 (1): 1-13. Disponible en: https://www.chp.gov.hk/files/pdf/poisoning_watch_vol_14_eng.pdf (Consulta 12 de diciembre de 2023).

Chong YK, Mak TWL. 2019. Superwarfarin (Long-Acting Anticoagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev*. 40 (4): 175. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00029>.

Deaton JG, Nappe TM. Warfarin Toxicity. 2023 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613764.

D'Silva C, Krishna B. 2019. Rodenticide Poisoning. *Indian J Crit Care Med*. 23 (Suppl 4): S272-S277. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23318. PMID: 32021003; PMCID: PMC6996659.

[EPA] Environmental Protection Agency. Office of Pesticide Programs. 2013. Rodenticides. [Internet] En: Recognition and Management of Pesticide Poisonings. Sixth Edition. Eds. Roberts JR, Reigart JR. Washington DC. Chapter 18, 173. Disponible en: https://www.epa.gov/sites/default/files/documents/rmpp_6thed_ch18_rodenticides.pdf. (Consulta 20 de diciembre de 2023).

Greco V, Spera M. 2021. Vitamina K1. Fitomenadiona. En: Díaz MH, Greco V. Guía de antidotos y tratamiento en intoxicaciones. 2da edición. Ituzaingó, Buenos Aires, Argentina. 157 p. ISBN 978-987-88-0213-8. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/04/guia_toxico_-_antidotos_hospital_posadas.pdf. (Consulta 12 de diciembre 2023).

InfoStat versión 2018 (Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. InfoStat versión 2018. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>.

King N, Tran MH. 2015. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfusion Medicine Reviews*. 29: 250–258.

Lefebvre S, Fourel I, Queffélec S, Vodovar D, Mégarbane B, Benoit E, Siguret V, Lattard V. 2017. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. [Internet] En: Poisoning - From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis, Malangu N (Ed.). InTech; 2017. doi: 10.5772/intechopen.69955.

Marossero M, Falguera F, Quevedo MG, Parot Varela M, Olivera NM, Ridolfi AS, Olmos V. 2018. Combined superwarfarin poisoning with extremely high levels of bromadiolone. *Current Topics in Toxicology*. 14: 89-93.

Mullins ME, Brands CL, Daya MR. 2000. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? *Pediatrics*. 105 (2): 402-4. doi: 10.1542/peds.105.2.402. PMID: 1065496.3.

Ng WY; Ching CK; Chong YK; Ng SW; Cheung WL; Mak TWL. 2018. Retrospective Study of the Characteristics of Anticoagulant-Type Rodenticide Poisoning in Hong Kong. *Journal of Medical Toxicology*. 14: 218–228.

Nosal DG, van Breemen RB, Haffner JW, Rubinstein I, Feinstein DL. 2021. Brodifacoum pharmacokinetics in acute human poisoning: implications for estimating duration of vitamin K therapy. *Toxicol Commun*. 5 (1): 69-72. doi: 10.1080/24734306.2021.1887637. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33768191; PMCID: PMC7990043.

Olmos V, Lenzken SC, Paz M, Olivera NM, Domínguez S, López CM, Roses OE. 2004. Cuantificación de Brodifacoum, Bromadiolone y Difenacoum en Suero Humano por HPLC con Detección Ultravioleta y Fluorométrica. *Acta Toxicol Argent*. 12 (1): 9-14.

Saracco AS. 2017. Recomendaciones para la atención de las intoxicaciones por raticidas anticoagulantes. Departamento de Toxicología. [en línea]. Ministerio de Salud, Provincia de Mendoza. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2017/11/Recomendaciones-Intoxicaci%C3%B3n-Rodenticida-Anticoagulantes.pdf>. (Consulta 20 de diciembre de 2023).

Shepherd G, Klein-Schwartz W, Anderson BD. 2002. Acute, unintentional pediatric brodifacoum ingestions. *Pediatr Emerg Care*. 18 (3): 174-8. doi: 10.1097/00006565-200206000-00006. PMID: 12066002.

Simmons SC, Taylor LJ, Marques MB, Williams LA. 2018. Rat Poisoning: A Challenging Diagnosis with Clinical and Psychological Implications, *Laboratory Medicine*. 49 (3): 272–275. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx093>.

Soleng A, Edgar KS, von Krogh A, Seljetun KO. 2022. Suspected rodenticide exposures in humans and domestic animals: Data from inquiries to the Norwegian Poison Information Centre, 2005-2020. *PLoS One*. 17 (12): e0278642. doi: 10.1371/journal.pone.0278642. PMID: 36480523; PMCID: PMC9731470.

Yan H, Zhu L, Zhuo X, Shen M, Xiang P. 2016. Anticoagulant rodenticide intoxication in east China: a three-year analysis. *Forensic Sciences Research*. 1 (1): 22–27. <https://doi.org/10.1080/20961790.2016.1242042>.