

## Casos Clínicos

# Intoxicación por rodenticidas (raticidas) con superwarfarinas efecto anticoagulante altamente prolongado

*Intoxication by rodenticides (raticides) with superwarfarins: Anticoagulant effect may be highly prolonged*

*Marisa Riveros-Anglas<sup>1,2</sup>, Julio Ramirez Erazo<sup>1,2,3</sup>, Nancy Loayza-Urcia<sup>1,4</sup>, Roxana Alarcón-Vilchez<sup>1,5</sup>, Axel Santos-Quezada<sup>1,5</sup>*

## Resumen

Joven de 19 años que realiza intento de suicidio en febrero de 2019, ingiriendo 04 bolsas de raticida “Klerat”. Llevado a Emergencia en la ciudad de Tarapoto (Región San Martín); le realizan lavado gástrico; recibe Fitomenadiona 2 dosis y lo envían a su casa. A los 11 días post-intoxicación presenta dolores osteomusculares, orina de color rojizo, se añade sangrado por las encías, epistaxis, hematomas, aumenta la gingivorragia y sensación de desvanecimiento; es llevado al Hospital de Yurimaguas. En los exámenes de laboratorio se encuentra: INR:9.7 y alteraciones en el Tiempo de Protrombina (TP):45 y Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPA): 60. Recibe tratamiento con Fitomenadiona y Ácido tranexámico. Por persistir gingivorragia escasa y alteraciones en la coagulación se hace la referencia al hospital Nacional Dos de Mayo de la ciudad de Lima. Donde se encuentra: INR: 11.5, TP:120 seg. TTPA: 86.5, Hb:12.2 Leucocitos:10.090 Plaquetas: 320.000, Orina: hematías 5xc. Leucocitos:0-1 x c. Perfil hepático: Normal, Perfil lipídico: Normal, Rx. de Tórax. Normal, Dímero D: 0.14. Se realizan Pruebas de autoinmunidad, encontrando el Anticoagulante Lúpico: Positivo, siendo el resto de pruebas negativas. Se dio Tto. con Plasma Fresco congelado, crioprecipitados y Fitomenadiona. El examen de orina en CICOTOX encontró metabolitos de hidroxycumarinas POSITIVO. Estuvo hospitalizado por 2 meses, se logra la estabilización en el perfil de coagulación y el INR; dependientes del Tto. con Fitomenadiona. El control de orina en CICOTOX dio negativo a los 2 meses. El control del anticoagulante Lúpico a los 3 meses dio Positivo; a los 6 meses dio Negativo. Tuvo que continuar con Tto. de Fitomenadiona por 10 meses más (dic. 2019), hasta lograr la estabilización total del perfil de coagulación y el INR. Para darle el Alta.

**Palabras clave:** Hidroxycumarinas de 2da. Generación, Dímero D, International Normalized Ratio (INR), Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo Tromboplastina Parcial Activada (TTPA), Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental - UNMSM (CICOTOX), Anticoagulante lúpico, Fitomenadiona.

## Abstract

19-year-old young man who made a suicide attempt in february 2019, ingesting 04 bags of rat poison “Klerat”. Taken to Emergency in the city of Tarapoto (San Martín Region); they perform gastric lavage; Receive 2 doses of Phytomenadione and send it to your home. At 11 days post-intoxication, he presents musculoskeletal pain, reddish urine, bleeding from the gums, epistaxis, bruising, increased gingivorrhagia and a feeling of fainting; He is taken to the Yurimaguas Hospital. Laboratory tests find: INR: 9.7 and changes in Prothrombin Time (PT): 45 and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): 60. He receives treatment with Phytomenadione and Tranexamic Acid. For the persistence of scarce gingivorrhagia and coagulation disorders, the reference is made to the Dos de Mayo National Hospital in the city of Lima. Where found: INR: 11.5, TP: 120 sec. APTT: 86.5, Hb: 12.2 Leukocytes: 10,090 Platelets: 320,000, Urine: red blood cells 5xc. Leukocytes: 0-1 x c. Liver profile: Normal, Lipid profile: Normal, Rx. Chest. Normal, D-Dimer: 0.14. Autoimmunity tests are performed, finding the Lupus Anticoagulant: Positive, with the rest being negative. Tto was given. with fresh frozen plasma, cryoprecipitate and phytomenadione. The urine test on CICOTOX found POSITIVE hydroxycoumarin metabolites. He was hospitalized for 2 months, stabilization is achieved in the coagulation profile and INR, dependent on Tto. with Phytomenadione. CICOTOX urine control was negative at 2 months. Control of the Lupus anticoagulant at 3 months was Positive; at 6 months he gave a Negative. He had to continue with Tto. of Phytomenadione for 10 more months (Dec. 2019), until achieving total stabilization of the coagulation profile and INR. To discharge you.

**Keywords:** Hydroxycoumarins of 2nd. Generation, D-Dimer, International Normalized Ratio (INR), Prothrombin Time (TP), Activated Partial Thromboplastin Time (TTPA), Information Center, Toxicological Control and Environmental Management Support -UNMSM (CICOTOX), Lupus Anticoagulant, Phytomenadione.

<sup>1</sup>Médico Cirujano, <sup>2,3</sup>Servicio Santo Toribio, Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Nacional Dos de Mayo, <sup>5</sup>Hospital Villa Panamericana de Villa El Salvador. Códigos ORCID: MRA: 0000-0001-5792-4552. RAAV: 0000-0002-3939-6167. AMSQ: 0000-0002-4941-308X

## Introducción

Se entiende como rodenticida a cualquier producto comercializado para matar roedores, ardillas y otros animales pequeños. El rodenticida ideal será aquel que sea tóxico para los roedores y no para los humanos. Se pueden clasificar en dos tipos: Hidroxicumarinas e Indandionas; los primeros se dividen en Hidroxicumarinas de 1era. Generación donde se encuentra la warfarina, el Cumatetralil, cumaclo y el clorofenil y las Hidroxicumarinas de 2da. Generación o superwarfarinas donde están: la Brodifacouma, Bromadiolona, Difenacoum, Flocumafen, Difetialona. En el grupo de las Indandionas están: Clorofacinona, Difacinona, Pindona y Valona<sup>(1)</sup>. Su presentación comercial es variada, encontrándose formulaciones tales como pellets, pasta, minibloques, bloques o granos<sup>(2)</sup>. En la actualidad existe utilización masiva de rodenticidas. Las etiologías de intoxicación por estos agentes son variadas pudiendo ser de tipo intencional o accidental. En nuestro medio los reportes Estadísticos del MINSA-PERÚ<sup>(3)</sup> informa que son los plaguicidas y órganos fosforados que producen la mayor intoxicación en la agricultura. En cuarto lugar, están los rodenticidas o raticidas, siendo el más común el Racumin (Cumatetralil) que es un warfarina de 1era. Generación, que va a producir trastorno de coagulación de presentación rápida; muy diferente a lo que ocurre con las warfarinas de 2da. generación llamadas también Superwarfarinas. La importancia de este Caso Clínico es alertar sobre el tratamiento adecuado, ante intoxicaciones por raticidas, no pensar que solo es por warfarinas de primera generación, que actúan rápidamente y con Tto. con Fitomenadiona en 4 o 5 días es suficiente. Muchos casos que han sido por ingesta de hidroxicumarinas de segunda generación han causado inestabilidad de los factores de coagulación recién a los 7 o 10 días causando hemorragias y muerte por las complicaciones. El Tto. en estos casos debe ser prolongado de 2 meses hasta 12 meses, como sucede en algunos casos.

## Caso clínico

Joven de 19 años que realiza intento de suicidio en febrero de 2019, ingiriendo aproximadamente 04 bolsas de Klerat. Es trasladado a Emergencia del hospital de la ciudad de Tarapoto (Región San Martín); le realizan lavado gástrico; permaneciendo hospitalizado unos días, recibe Fitomenadiona 2 dosis y lo envían a su casa. A los 11 días post-intoxicación empieza a presentar dolores osteomusculares, orina de color rojizo, se añade sangrado por las encías, epistaxis, hematomas, aumenta la gingivorragia y presenta sensación de desvanecimiento, por lo que es llevado al Hospital de Yurimaguas, donde

queda hospitalizado (02-marzo-al 15-marzo-2019), los exámenes de laboratorio demuestran un INR: 9.7 y alteraciones en el Tiempo de Protrombina(TP): 45 y Tiempo de Tromboplastina Parcial activada(TTPA): 60. Recibe tratamiento con Fitomenadiona y Ácido tranexámico. Por persistir gingivorragia escasa y alteraciones en la coagulación se hace la referencia al hospital Nacional Dos de Mayo de la ciudad de Lima. Ya hospitalizado se encuentra el 15-03-19, valores de: INR: 11.5, TP:120 seg. TTPA: 86.5, Hb:12.2 Leucocitos:10.090 Plaquetas: 320.000, Orina: hemáties 5xc. Leucocitos:0-1 x c. Perfil hepático: Normal, Perfil lipídico: Normal, Rx. de Tórax. Normal, Dímero D: 0.14. Se realizan Pruebas de autoinmunidad, encontrando el Anticoagulante Lúpico: Positivo, siendo el resto de pruebas negativas. Se dio Tto. con Plasma Fresco congelado, crioprecipitados y Fitomenadiona.

Evaluación clínica: Funciones Vitales: Presión Arterial: 130/80, Frecuencia cardíaca: 90/min. Frecuencia respiratoria: 18/min, Pulso: 90/min, Temperatura: 37°, Glasgow: 15. LOTE. Sangrado escaso por encías. Piel: Palidez en piel y mucosas. Hematoma en zona de antebrazo derecho. Otro en resolución en muslo izquierdo. Buen estado nutricional Examen Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad. No soplos. Tórax: simétrico. Murmullo vesicular pasa normal en ambos hemitórax. No tiraje. Examen Abdominal: simétrico. Leve esplenomegalia con leve dolor a la palpación. No hepatomegalia. No masas. RHA normales. Examen neurológico: Glasgow: 15. ROT: disminuidos. Otros pares craneales: conservados. No déficit motor, sensitivo conservado. Examen de cerebelo con leve alteración en la marcha estática, siendo > a 90° a la derecha. Resto de examen normal. Cabeza: normocéfala. Pupilas fotoreactivas. Mucosa oral húmeda. Cuello: normal. No adenopatías. No se palpa tiroides. Miembros superiores e inferiores sin edemas. Se toman análisis de laboratorio (Tabla 1), donde se evidencian alteración marcada del INR:11.5, el TP: con 120seg. siendo el valor control de 12.5. El TTPA con 86.5 seg, siendo el control de: 29.5. Se dio Tto. con Fitomenadiona, Crioprecipitados, ácido tranexámico. Se ampliaron los exámenes de laboratorio con pruebas basales y de autoinmunidad, Prueba de Mezclas, ecografía que confirmó la esplenomegalia. La evolución clínica en los 3 meses de hospitalizado, fue favorable. Cedió el sangrado. Los valores de INR, del TP y TTPA continuaron inestables a pesar del Tto. con Fitomenadiona. Llamó la atención que al inicio se encontraran: prueba de Anticoagulante lúpico y 2 beta glicoproteína: positivos. La prueba de metabolitos en orina en CICOTOX, fue CUMARINAS POSITIVO. A los 3 meses la misma prueba dio resultado NEGATIVO. Al disminuir la dosis de Fitomenadiona oral, los

valores de INR, TP, TTPA se elevaron nuevamente (Tablas 1 y 2). El examen clínico no evidenciaba alteraciones. Continuó con Fitomenadiona vía oral. Nuevamente se constató la POSITIVIDAD del anticoagulante lúpico. Resto de pruebas de autoinmunidad resultaron negativas. Las PRUEBAS DE MEZCLAS para TP y TTPA (ÍNDICE DE ROSSNER)= <12%, CORREGÍAN PARA AMBOS. A los 10 meses de la intoxicación se realizan nuevos controles, con hallazgos del INR, TP y TTPA en valores normales. Se suspende la Fitomenadiona por 15 días y se dosan nuevamente, siendo los valores normales; procediendo al Alta (Figuras 1 y 2),

es muy poco utilizada como rodenticida y en cambio, hay una mayor oferta de superwarfarinas que producen un profundo y prolongado efecto anticoagulante de los raticidas<sup>(4)</sup>. Las principales formas de intento suicida referidos por los adolescentes en el Perú (2017): son el “cortarse las venas” el “tomar raticida” o “tomar pastillas”, no existiendo una diferencia al respecto entre hombres y mujeres<sup>(5)</sup>. Existe una revisión<sup>(6)</sup> de la literatura de PubMed, Science Direct, US National Library of Medicine Toxicology Data Network y Google Scholar realizada por el Departamento de Patología de la Universidad de California en USA en el 2015; que produjo 174 casos notificados de intoxicación LAAR (Rodenticidas Anticoagulantes de Acción Prolongada) de los cuales se

### Exámenes auxiliares:

Tabla 1									
	15/MAR	16/MAR	18/MAR	23/MAR	03/ABR	08/ABR	15/ABR	*06/ MAY	07/MAY 10pm
INR(1-1.5)	11.5	5.23	3.34	2.37	3.61	5.34	2.05	1.38	2.99
TP	120.00	57.81	38.13	27.7	41.04	47.6	23.2	17.3	34.0
TP control	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	13.5	13.2	13.5	13.2
PRUEBA DE MEZCLA TP							4.3% CORRIGE		
TTPA	86.5	66.1	45.2	45.9	49.8	50	51	33.50	39.6
TTPA control	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5
PRUEBA DE MEZCLA TTPA							10.392 CORRIGE		
Dimero D					0.19			0.15	0.22
Hemoglobina	13.2	12.2	13.2			12.5	12.70	12.70	13.50
Leucocitos	10.090	8550	5780			4430	6340	6450	8080
Plaquetas	320000	277000	269000			159000	224000	220000	168000
Fibrinógeno									
ANCA					NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO		
ENA				NEGATIVO			NEGATIVO		
B2 glicoprot IgM (0-20)				31.99 POSITIVO			6.36		
Anticardiolipina IgM (15-20)				14.6 INDETERM			18.6 INDETERM		
Anticoagulante lúpico (0.8-1.2)				1.88 POSITIVO			2.28 POSITIVO		
Factor IX (60% - 150%)					22.9%		31.58%	86.76%	88.29 %
C3						0.173			
C4						0.236			
Cumarínicos en orina(CICOTOX)				POSITIVO		NEGATIVO			NEGATIVO

\*SE HOSPITALIZA para control. Se suspende el Tto. de Fitomenadiona el día 06/05. El día 07/05 a las 12 horas se toman controles de Perfil de coagulación. Se evidencia elevación del INR y alteración del TP y TTPA nuevamente

### Discusión

En los años setenta, se sintetizaron las Superwarfarinas (hidroxicumarinas de 2da. generación) como un nuevo tipo de rodenticidas debido a que los animales desarrollaron resistencia a la warfarina (1era generación). Actualmente la warfarina

extrañaron y revisaron datos clínicos. Además, se revisaron 25 años de datos epidemiológicos de la Asociación Americana de Centros de Control de Venenos. En los Estados Unidos, en promedio, se notificaron 10,413 exposiciones con 2,750 pacientes tratados anualmente. Durante 25 años, se notificaron 315,951 exposiciones con casi el 90% entre los niños y más de

Tabla 2

	08/MAY	09/MAY	13/MAY	14/MAY	(*05/DIC
INR (1-1.5)	2.9	<b>2.99</b>	1.95	1.16	<b>1.03</b>
TP	30.60	<b>30.2</b>	22.60	15.10	<b>11.7</b>
TP control	13.5	<b>13.5</b>	13.5	13.5	<b>13.5</b>
TTPA	70.50	<b>50.50</b>	43.60	35.60	<b>22.8</b>
TTPA control	29.5	<b>29.5</b>	29.5	29.5	<b>29.5</b>
PRUEBA DE MEZCLA T.P.		<b>*CORRIGE (3.9%)</b>			
PRUEBA DE MEZCLA TTPA.		<b>*CORRIGE (7.9%)</b>			
Fibrinógeno	223	<b>222</b>	232		<b>238</b>
Hemoglobina				13.70	<b>15.4</b>
Leucocitos				7620	<b>6422</b>
Plaquetas				199000	<b>248000</b>
ANCA		<b>NO REACTIVO</b>			<b>NO REACTIVO</b>
ENA		<b>NEGATIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
1ANA		<b>NEGATIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
ANTI DNA DOBLE CADENA		<b>25.78 NEGATIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
B2 glicoprotina IgM		<b>6.367 NEGATIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
B2 glicoprotein IgG		<b>10.0 NEGATIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
Anticardiolipina IgM		<b>19.332 INDETERMINADO</b>			<b>NEGATIVO</b>
Anticardiolipina IgG		<b>4.580 INDETERMINADO</b>			<b>NEGATIVO</b>
Anticoagulante lúpico(SCREEN) (0.8-1.2)		<b>1.57 POSITIVO</b>			<b>NEGATIVO</b>
Factor IX (60% 150%)					
C3					
C4					
Cumarínicos en orina(CICOTOX)					
11 ORINA	<b>TRAZAS + (O-09 hemati.x C)</b>		<b>NORMAL</b>		<b>NORMAL</b>

\*CORRIGE = INDICE DE ROSSNER < 12% (VALOR= <10% : CORRIGE, > 15%: NO CORRIGE)

100,000 pacientes tratados en un centro de atención médica. Afortunadamente, solo el 2% de todas las exposiciones resultaron en morbilidad o mortalidad. Se han documentado vías de exposición inhaladas, transcutáneas y orales. La mayoría de las exposiciones son involuntarias. Los sitios hemorrágicos notificados con mayor frecuencia son mucocutáneos, siendo la hematuria la característica más común. Las muertes se asociaron más comúnmente con hemorragia

intracraneal. También se han observado trombosis paradójicas inducidas por rodenticida anticoagulante de acción prolongada y complicaciones trombóticas que acompañan a la terapia hemostática.

La biodisponibilidad oral de las warfarinas es cercana al 100% y se distribuye en el hígado, pulmones, bazo y riñones. Usualmente la warfarina se detecta en sangre a la hora después

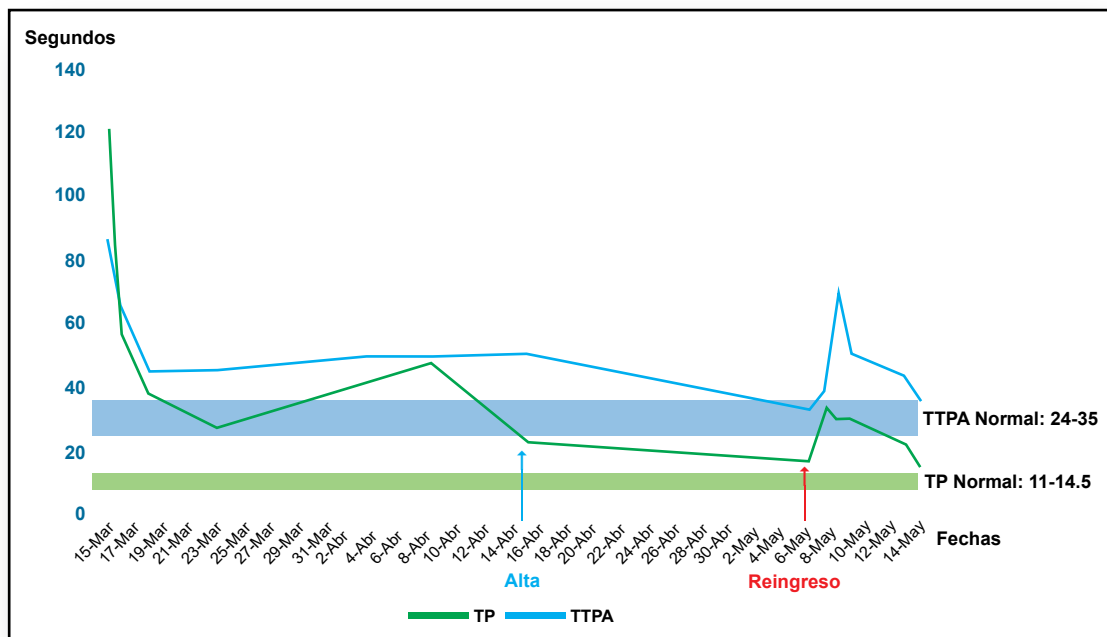


Figura 1. Curva de TP y TTPA.

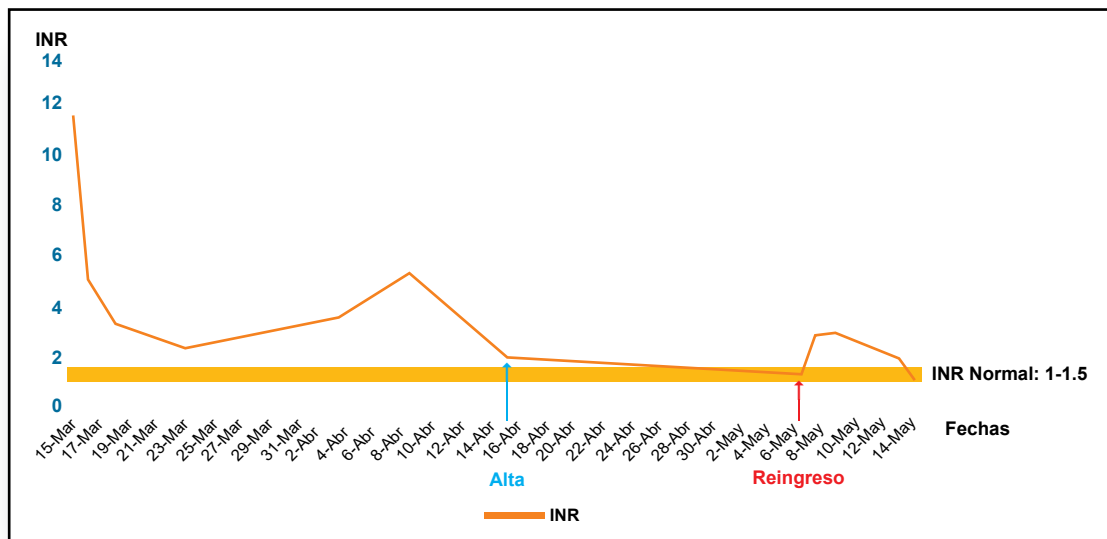
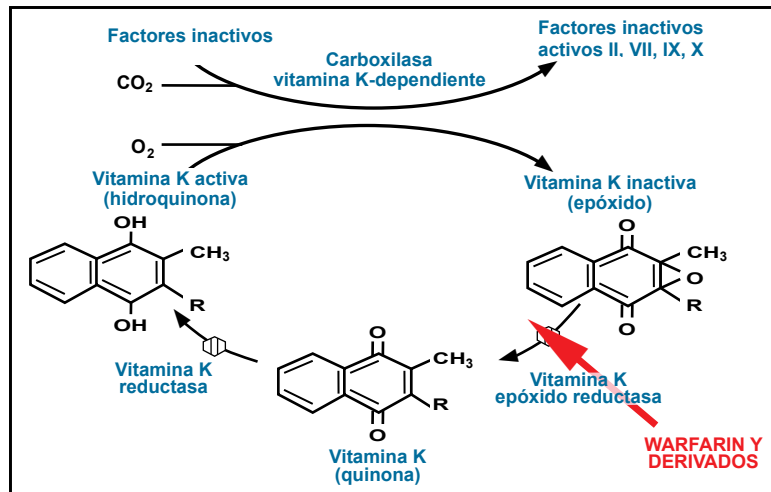


Figura 2. Curva del INR. Relación Normalizada Internacional.

de su ingestión y el pico de concentración plasmática ocurre entre 2 a 8 horas. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal puede disminuir la absorción. Posee una alta unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente 97-99%), principalmente a la albúmina. No parece llegar a la leche materna en cantidades significativas, pero sí cruza la barrera placentaria. Su rango efectivo de vida media de las hidroxycumarinas de 1era. generación está entre 20 a 60 horas. Con duración de acción entre 2 a 5 días. Las superwarfarinas se absorben con facilidad, por vía oral, por la piel y la vía

inhalatoria. Tienen circulación enterohepática y son eliminados en las heces y en la orina. Estas sustancias saturan las enzimas hepáticas en concentraciones muy bajas. Son 100 veces más potentes que la warfarina y muestran una duración de acción más prolongada, la cual puede ir de semanas a meses, aún después de una sola dosis. Se han informado vidas medias entre 6 días, 160 hasta 300 días<sup>(2,4)</sup>. Esa es la explicación del trastorno de coagulación de nuestro paciente, de casi 10 meses<sup>(6,7)</sup>.



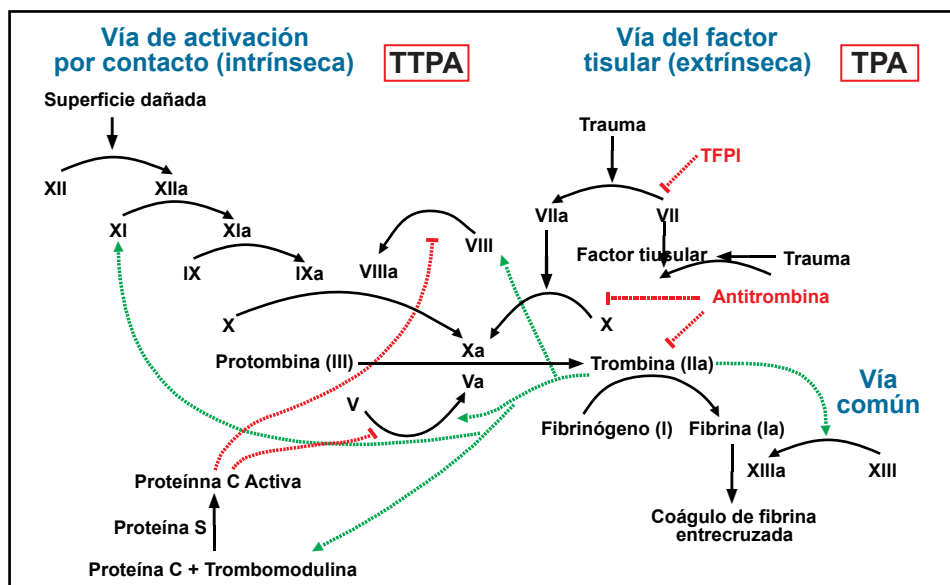
**Figura 3.** Las hidroxicumarinas de 1era. y 2da. Generación (ratidas) son antagonistas específicos de la Vitamina K. Los superwarfarínicos actúan de manera similar a la warfarina, inhibiendo la enzima vitamina K1 2,3 epóxido reductasa y con ello la síntesis de vitamina K.

Las hidroxicumarinas de 1era. y 2da. Generación (ratidas) son antagonistas específicos de la Vitamina K. Los superwarfarínicos actúan de manera similar a la warfarina, inhibiendo la enzima vitamina K1 2,3 epóxido reductasa y con ello la síntesis de vitamina K1 (Fitomenadiona) y la posterior falta de activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Estos factores se alteran casi inmediatamente después de la ingestión de este tipo de sustancias, sin embargo, los síntomas no se observan recién 2 a 7 días después.

Estas sustancias no afectan al inicio la actividad de los factores de coagulación circulantes; el inicio de acción se retrasa hasta agotar los depósitos de estos factores, lo cual depende

de la vida media de degradación de cada factor. El factor II requiere 60 horas; el factor VII requiere de 4-6 horas (es el que se depleta con mayor rapidez); el factor IX requiere 24 horas y el factor X requiere 48-72 horas<sup>(4,8)</sup> (Figura 4).

Los hallazgos más comunes de anticoagulación excesiva son: equimosis, petequias y hematomas alrededor de las articulaciones y los glúteos, palidez, hematemesis, sangrado de las encías o gingivorragia, sangre en la orina (hematuria) o en las heces (melena), hemorragia subconjuntival, epistaxis, hemorragia vaginal, aborto espontáneo, hemorragia del sistema nervioso central, etc.



**Figura 4.** VIA INTRÍNSECA Y EXTRÍNSECA DE LA COAGULACIÓN. El factor II requiere 60 horas para su degradación ; el factor VII requiere de 4-6 horas (es el que se depleta con mayor rapidez); el factor IX requiere 24 horas y el factor X requiere 48-72 horas



La alta liposolubilidad, la circulación enterohepática (Watt y col. 2005) y fijación marcada a enzimas hepáticas, son características que explican por qué el efecto anticoagulante puede persistir desde varios días hasta meses, incluso cuando ya no son detectables en plasma sanguíneo (Lipton y col. 1984) o en orina. Es por ello que a pesar de que a los 3 meses el examen de orina de nuestro paciente dio en CICOTOX: Negativo, los efectos de las superwarfarinas persistieron<sup>(2,9)</sup>.

Existen diversos estudios que han tratado de establecer la dosis tóxica y severidad del cuadro clínico según la dosis ingerida, un ejemplo es el de Wu, quien mostró que ingestas de brodifacouma en dosis entre 4,5 a 24 mg, causaron sangrados, que fueron evidenciados por presencia de hematuria, gingivorragia y equimosis múltiple, asociado a tiempos de protrombina (TP) extremadamente prolongados (Wu y col. 2009)<sup>(9)</sup>.

La cantidad de principio activo contenido en cada uno de los 45 rodenticidas superwarfarínicos registrados en Chile es variable; en Perú no se tiene registro exacto; sin embargo, la mayoría de los productos formulados en pellets vienen en bolsa de 10 gramos con 50 pellets, que equivale a: 0.5 mg de activo. Para tener el principio activo, se debe tener 1mg que corresponde al consumo de 2 bolsas, es decir, alrededor de 100 pellets. Respecto a los bloques la mayoría contiene 20 gramos lo que corresponde a 1 mg de activo<sup>(2)</sup>. Con dosis de 2mg se producen efectos moderados y con dosis de 4mg a más constituye dosis letal. En el caso de nuestro paciente consumió poco más de 4 bolsas de 10 gr de un producto Klerat que contiene BRODIFACOUMA, ello significaba 40gr = 2mg de veneno aproximadamente. Se considera intoxicación leve a la presencia de efectos locales, con irritación del tracto gastrointestinal, caracterizados por: dolor abdominal, diarrea y vómitos (Flomenbaum 2011). La intoxicación moderada hace referencia a la aparición de sangrados que no ponen en riesgo la vida del paciente, tales como: equimosis, hematomas, hemartrosis, epistaxis, gingivorragia, hematoquecia, melena, hematuria, menometrorragia, hematemesis, hemoptisis (Lipton y col. 1984; Barnett y col. 1992; Flomenbaum 2011). Finalmente, se define como intoxicación severa, cuando existen hemorragias graves que pueden comprometer la vida del enfermo, como: hemorragias gastrointestinales masivas, pulmonar o intracraneal (Watt y col. 2005; Caravati y col. 2007)<sup>(10)</sup>.

El manejo clínico de estos pacientes está indicado solo para aquellos que posean factores de riesgo asociados o que hayan consumido al menos 1 mg de brodifacouma. Debiendo tenerse en cuenta, que la ausencia de signos o síntomas no excluye una potencial ingesta tóxica, por lo que se debe acudir a un servicio médico de urgencia, si alguno de los dos criterios

antes mencionados se cumple (Watt y col. 2005)<sup>(1,2)</sup>. La realización de lavado gástrico puede ser considerada en caso de ingestas masivas y solo dentro de la primera hora posterior a ésta, no existiendo evidencia disponible que indique que esta medida reduzca su absorción (Ingels y col. 2002; Benson y col. 2013). El examen de laboratorio de referencia es la detección de alteraciones en el INR. El cual debe ser realizado a todo paciente derivado a un servicio de urgencias. Algunos autores concluyen que se debe medir a las 36 y 48 horas y que, en caso de resultar normales, no se requiere mayor manejo clínico (Watt y col. 2005). Debe realizarse seguimiento cuidadoso a estos pacientes, ya que no siempre se logra determinar que raticida ha consumido.

El tratamiento está relacionado con la severidad del cuadro clínico, la cantidad suministrada y con las circunstancias del evento. En este orden de ideas deben ser evaluados hospitalariamente los pacientes con exposiciones suicidas, los que ingieren grandes cantidades o pacientes con exposiciones crónicas, tomando pruebas de coagulación antes de iniciar vitamina K, plasma fresco congelado o factores específicos de coagulación. Los pacientes asintomáticos o con ingestiones de menos de un miligramo de ingrediente activo, pueden ser monitoreados ambulatoriamente, siempre que se pueda titular pruebas de coagulación, 48 a 72 horas post exposición. Los pacientes con exposiciones dérmicas importantes deben ser descontaminados mediante lavado con agua y jabón<sup>(11)</sup>. En el caso que existan alteraciones de la TP (50-80%), se aconseja administrar 10 mg vía oral (VO) o IV de VK y control de la TP cada 24 h. Si es igual o inferior al 50% y el paciente presenta algún tipo de sangrado, se recomienda administrar 0,1-3 mg/Kg/día de VK cada 6-8 h VO/IV. Hoy en día se puede administrar vía IV. Si existiera riesgo vital, se puede añadir complejo protrombínico y/o plasma fresco congelado<sup>(1)</sup>. Una vez estabilizado el cuadro, si no se dispone de técnicas cromatográficas para identificar y cuantificar el producto ingerido, se recomienda administrar 10 mg de VK cada 24 h VO-20 durante semanas/meses, con control semanal de la TP, INR<sup>(1,7)</sup>.

El Anticoagulante lúpico se detecta utilizando ensayos funcionales que demuestran un alargamiento del tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos (FL), debido a la interferencia *in vitro* de anticuerpos con función dependiente de FL, como con algunos cofactores esenciales en la cascada de coagulación acarrean la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada<sup>(12)</sup>. Se ha descrito una prevalencia del 5% en la población general adulta y hasta un 9,5% en mujeres en edad reproductiva<sup>(12)</sup>.

Son llamados anticoagulantes endógenos adquiridos, conocidos como inhibidores, y de ellos el más frecuente es el anticoagulante lúpico. Una forma de diferenciarlos es mediante la corrección con plasma normal: PRUEBA DE MEZCLAS O DE ROSSNER (VN:<12%) que se realiza con un volumen del plasma del paciente más un volumen de plasma normal; si corrige se trata del efecto de medicamentos, si no corrige se trata de un inhibidor adquirido<sup>(13-15)</sup>.

La hemoptisis es un síntoma preocupante para los pacientes que sufren intoxicación accidental por inhalación de brodifacouma, que puede representar un desafío diagnóstico para los médicos<sup>(16)</sup>. El uso de Brodifacouma, se ha notificado como causa de coagulopatías graves en seres humanos, tanto intencionales como involuntarias, incluso consumidas como un contaminante de las hierbas, como el cannabis. Resulta de gran importancia el enfoque multidisciplinario y en la interacción colaborativa de aspectos clínicos y toxicológicos<sup>(17)</sup>.

La exposición al difenacoum al menos 4-5 días, antes de la hospitalización, también puede ser confirmada por la presencia del rodenticida en el bulbo capilar del cabello<sup>(18)</sup>.

Por todo lo anterior, resulta de importancia presentar este caso, donde se evidencia el efecto prolongado de los raticidas como las hidroxycumarinas de 2da. generación. Importancia del tratamiento oportuno, diagnóstico, detección y seguimiento. La gran repercusión de estas sustancias en los factores de coagulación, el riesgo de sangrado posterior; situación que para muchos clínicos en Emergencia pasa desapercibida y no se toma en consideración. Las intoxicaciones por rodenticidas traen consigo una alta morbilidad y sin intervenciones médicas precisas y oportunas pueden llegar a ser letales. Es importante fortalecer el diagnóstico y la monitorización post-tratamiento<sup>(19,20)</sup>.

La alta liposolubilidad, la circulación enterohepática (Watt y col. 2005) y fijación marcada a enzimas hepáticas, son características que explican por qué el efecto anticoagulante puede persistir desde varios días hasta meses, incluso cuando ya no son detectables en plasma sanguíneo (Lipton y col. 1984).

## Referencias bibliográficas

- Iglesias Lepine ML, Epelde Gonzalo F, Casañas Ferrer F, Gené Tous E. Intoxicación por rodenticidas superwarfarínicos en adultos: bromadiolona, brodifacoum y Difetialona. *Emergencias* 2013;25:201-203.
- Gallardo Ferrada AI, Lizana Gajardo F, Gutiérrez Torres W. Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos. *Acta Toxicológica de Argentina*. 2015;23(1):44-52.
- UNMSM-DIGESA-ENSAP. Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Intoxicaciones aguda causadas por Plaguicidas, Rodenticidas y Fumigantes. Curso a distancia para médicos y Enfermeras. 1992.
- Saracco S. Departamento de Toxicología. Universidad de Sevilla. Boletín del Servicio de Toxicología-Mendoza Salud. Argentina. 2014
- Documento Técnico: Situación de Salud de los Adolescentes y Jóvenes en el Perú. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Intervenciones por Curso de Vida y Cuidado Integral. 2017:66-69.
- Long 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. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e546.
- Rey N, Minh-Ha Tran. Intoxicación por rodenticida anticoagulante de acción prolongada (Superwarfarin): Una revisión de su desarrollo histórico, epidemiología y gestión clínica. Departamento de Medicina de Laboratorio de Patología, Universidad de California, Irvine Medical Center, Orange, CA, Estados Unidos. *Transfusion Medicine Reseñas*. 2015;29(4)250-258.
- Robles Pera L, Benavent Boladeras R. Trastornos de la Coagulación. Cap.66. Tratado de Geriatria para residentes. 2005.
- Wu YF, Chang CS, Chung CY, Lin HY, Wang CC, Shen MC. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. *Int J Hematol*. [en línea] 2009;90(2):170-173. [Consulta 23 de marzo 2014]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12185-009-0374-6>.
- Ng WY, Ching CK, Chong YK, Ng SW, Cheung WL, Mak TWL. Estudio retrospectivo de las características de la intoxicación por rodenticida de tipo anticoagulante en Hong Kong. Laboratorio de Referencia en Toxicología de la Autoridad Hospitalaria, Hospital Princess Margaret, Kowloon, Hong Kong. *Revista de Toxicología Médica*. 2018;14(3):218-228.
- Galofre-Ruiz MD, MSc1, Padilla-Castañeda EI, MSc. Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2014;62(1):27-32.
- Valor L, Hernández-Flórez D, Martínez-Barrio J, López Longo FJ. Una reflexión sobre el anticoagulante lúpico: cómo lo definimos, determinamos e interpretamos. *Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Reumatología Clínica* 2018;14(2):120-122.
- López-Santago N. Pruebas de coagulación. *Acta Pediátrica Mex.* 2016;37(4):241-245.
- Forastiero R. Desafíos en la interpretación del Perfil de los anticuerpos antifosfolípidos. *HEMATOLOGÍA Volumen 22 o Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT:*



68-72. Septiembre 2018.

- 15. Recomendaciones sobre síndrome Antifosfolípido primario.** Sociedad española de Reumatología (SER). 2019;4-6, 10-15.
- 16. Sharma RL, Chong K.** Presentación inusual de la hemoptisis tras la inhalación accidental del brodifacouma de rodenticida "superwarfarina". Departamento de Medicina Respiratoria, East y North Hertfordshire NHS Trust, Stevenage, Reino Unido. *BMJ*. 2019;12(11).
- 17. Foti F, Sica SB, Alma EC, De Cristofaro RD, Mores NE, Vetrugno G.** Sangrado nasal repentino y bromacoum: ¿Un caso de exposición accidental o intento de homicidio?. Unidad de Cirugía Vascular, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma-Universidad Católica del Sacro Cuore, Roma, Italia. *Medicina Legal*. Volumen 47, noviembre de 2020, Artículo número 101772
- 18. Carelli C, Fais PB, Freni F, Moretti M, Morini.** Importancia del análisis del vello segmentario en un caso sospechoso de intento de homicidio por flocoumafeno y difenacoum. *Internacional de Ciencias Forenses*. Volumen 316, noviembre de 2020, Artículo número 110466.
- 19. Zuo W. Un, Zhang, XB, Chang J.-B.B, Ma, W.-B.B, Wei, J.-JB.** Intoxicación por bromadiolona que conduce a hemorragia subaracnoidea: Un informe de caso y revisión de la literatura. *Revista de Farmacia Clínica y Terapéutica*. Volumen 2019;44, (6):958-962
- 20. Li Q.Un, Yu W.Un, Qu Y.Un, Wang J.-Q.B, Mao NC, Kang.** Encefalopatía tóxica aguda después de la intoxicación por bromadiolona: un informe del caso. *BMC Neurología*. 2021; 21(1).

**Contribución de autoría:** Marisa Riveros-Anglas ha participado en la concepción del artículo, recolección de datos, redacción, revisión crítica del manuscrito, discusión y aprobación de su versión final. Julio Ramírez-Erazo y Nancy Loayza-Urcia participaron en la discusión. Roxana Alarcón-Vichez y Axel Santos-Quezada participaron en el resumen y preparación de las tablas 1 y 2.

**Conflicto de interés:** El autor y coautores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado

**Citar como:** Marisa Riveros-Anglas y cols. Intoxicación por rodenticidas (ratificidas) con superwarfarinas efecto anticoagulante altamente prolongado. *Diagnóstico(Lima)*. 2021;60(2):104-112.

**DOI:** 10.33734/diagnostico.v60i2.288

**Correspondencia:** Marisa Riveros-Anglas. **Correo electrónico:** marisaoskr@gmail.com



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO

**FUNDACIÓN  
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE**

**CORREO ELECTRÓNICO:**

**fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe**

**WEB:**

**www.fihu.org.pe**