



Reporte de caso

Coagulopatía severa secundaria a intoxicación por rodenticida anticoagulante

Severe coagulopathy due to anticoagulant rodenticide poisoning

Joaquín Ferreira Bacciarini MD^a

^a Internista, exasistente de Clínica Médica "1", Hospital Maciel, ex-Jefe de Residentes de Medicina Interna. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

Introducción: las superwarfarinas son rodenticidas anticoagulantes potentes que provocan una coagulopatía severa y duradera al inhibir los factores de coagulación vitamina K dependientes. La intoxicación por superwarfarinas es un problema de salud pública creciente debido al uso generalizado de estos compuestos. La presentación clínica puede manifestarse desde casos asintomáticos hasta hemorragias graves y potencialmente mortales. El médico clínico debe tener un alto índice de sospecha de intoxicación en presencia de una coagulopatía sin causa evidente, resistente al tratamiento con vitamina K. **Presentación del caso:** se presenta un caso de coagulopatía severa secundaria a intoxicación por superwarfarina en un hombre con intento de autoeliminación mediante el uso de difetialona.

Palabras clave: intoxicación, rodenticidas, anticoagulantes.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 14 de 2021
Fecha aceptado: agosto 19 de 2022

Autor para correspondencia:
Dr. Joaquín Ferreira:
ferreira.joaquin85@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1318

ABSTRACT

Introduction: superwarfarins are potent anticoagulant rodenticides that cause severe long-acting coagulopathy by inhibition of vitamin K-dependent coagulation factors. Superwarfarin poisoning is a growing public health problem due to the widespread use of these compounds. Clinical presentation can range from asymptomatic to severe and life-threatening hemorrhage. Clinicians should be highly aware of superwarfarin poisoning in all patients with unexplained coagulopathy resistant to vitamin K therapy. *Case:* we present a case of severe coagulopathy due to superwarfarin poisoning in a male patient who attempted suicide with difethialone.

Keywords: poisoning, rodenticides, anticoagulants.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las superwarfarinas son rodenticidas anticoagulantes de segunda generación sintetizados desde la década de los setenta para superar la resistencia a warfarina desarrollada por ciertos roedores.¹ Estos compuestos inhiben la gamma carboxilación de los factores de la coagulación vitamina K dependientes II, VII, IX y X. El resultado final de su acción es el desarrollo de una coagulopatía con tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongados y aumento del INR (*international normalized ratio*). Las superwarfarinas tienen mayor poder anticoagulante (hasta 100 veces más potentes) y vida media más prolongada (hasta 6 a 8 semanas) que la warfarina.¹ Por esta razón, aún las ingestas muy pequeñas pueden provocar una coagulopatía severa y potencialmente mortal, cuyo efecto puede persistir desde semanas a meses.

Las superwarfarinas son sustancias de venta libre, que se utilizan en el medio agrícola y doméstico para el control de roedores. Se han reportado casos de intoxicación causados en su mayoría por ingesta accidental, pero también secundarios a intentos de autoeliminación, administración subrepticia, utilización como droga de abuso (por su efecto eufórico) o mezclados con otras drogas para potenciar su efecto (por ejemplo, marihuana adulterada).^{1,2} En Uruguay, las superwarfarinas disponibles son bromadiolona al 0,005%, difetialona al 0,0025%, brodifacoum al 0,005% y flocoumafen al 0,005%.

La severidad en los casos de intoxicación por superwarfarinas es variable, desde pacientes asintomáticos hasta sangrados graves con compromiso vital.³ La detección del compuesto en sangre confirma el diagnóstico, pero estos métodos no están disponibles en la mayoría de los hospitales. El tratamiento del paciente con sangrado incluye la administración de vitamina K, aunque la dosis, frecuencia y duración óptimas no están bien establecidas. La corrección precoz y rápida de las alteraciones de la coagulación en casos de hemorragia severa o incontrolable

es fundamental. El médico clínico debe tener un alto índice de sospecha de intoxicación por superwarfarinas en presencia de una coagulopatía sin causa evidente, resistente al tratamiento con vitamina K. A continuación, se presenta un caso de coagulopatía severa secundaria a intoxicación por superwarfarina mediante el uso del rodenticida difetialona, en contexto de intento de autoeliminación.

CASO CLÍNICO

Hombre de 63 años, procedente de Montevideo, desocupado hacía dos semanas. Presentaba antecedentes de tabaquismo intenso y alcoholismo con patrón de dependencia hasta los 40 años, con abstinencia mantenida desde entonces. Ideación suicida hace 20 años con planificación de ingesta de rodenticida en contexto de depresión, sin consumir intento de autoeliminación (IAE). Sin historia personal ni familiar de sangrados patológicos. Es derivado a emergencia desde un centro periférico por epistaxis, melenas y hematuria de 24 horas de evolución, sin elementos clínicos de síndrome funcional anémico o síntomas cardiovasculares asociados. Al ingreso se encontraba orientado, con signos vitales normales, anemia clínica, hematoma en dorso de mano izquierda sin otras lesiones hemorragiparas. El examen cardiovascular y pleuropulmonar era normal. El abdomen se encontraba depresible e indoloro, sin visceromegalias, constatándose melenas en el tacto rectal. No se encontraron signos focales neurológicos ni rigidez de nuca. Se colocó sonda vesical que confirmó hematuria y sonda nasogástrica que no mostró contenido patológico.

Los resultados analíticos iniciales se resumen en la **tabla 1**. Destacaba anemia severa pura, normocítica y normocrómica. Las pruebas básicas de coagulación mostraron prolongación del TTPA y elevación del INR, con marcada disminución del TP. La función renal y hepática eran normales. Se realizó

ecografía de abdomen y aparato urinario que no mostró alteraciones.

Tabla 1. Resultados de las pruebas complementarias en sangre

Parámetro	Resultados	Valores de referencia
Hemoglobina (g/dL)	7.4	12.0-15.0
Hematocrito	21.2	36.0-47.0
VCM (fL)	93.2	80.0-93.0
CHCM (g/dL)	34.9	32.0-36.0
Leucocitos (mil/mm3)	5.7	4.0-10.0
Plaquetas (mil/mm3)	176	150-400
TP (%)	9.0	70.0-120.0
TTPA (seg)	156.2	26.0-36.0
INR	8.11	0.8-1.2
Urea (g/L)	0.27	0.10-0.45
Creatininemia (mg/dL)	0.72	0.70-1.20
Bilirrubina total (mg/dL)	0.62	0.20-1.10
AST (U/L)	13	3-38
ALT (U/L)	8	3-41
Fosfatasa alcalina (U/L)	53	30-120
GGT (U/L)	15	11-50
Albuminemia (g/dL)	3.55	3.50-4.90

VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de trombolastina parcial activada; INR: International Normalized Ratio; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa. Fuente: el autor.

Por la edad de presentación del cuadro clínico y la ausencia de historia familiar y personal de diátesis hemorrágica, se planteó probable coagulopatía adquirida. En consulta con la unidad de hemoterapia se realizó mezcla de plasma del paciente con otro normal estándar (50:50) obteniéndose corrección de parámetros; este resultado indicó un estado de deficiencia de factores de la coagulación. El paciente no refería enfermedades previas, ni se encontraron elementos clínicos o analíticos orientadores hacia insuficiencia hepática. Negó la ingesta de fármacos anticoagulantes o la exposición reciente a tóxicos. Dado el antecedente de ideas suicidas y planificación de ingesta de rodenticida en su juventud y atravesando un suceso vital estresante actual (pérdida de empleo) se sospechó intoxicación por superwarfarinas.

El caso fue notificado al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Se realizó tratamiento con transfusión de 2 volúmenes de glóbulos rojos, 10 mg de vitamina K intravenosa y 2 unidades de plasma fresco congelado. Los parámetros de coagulación presentaron mejoría (resumidos en la **tabla 2**) y luego de 24 horas

en observación ingresó a sala de medicina interna para seguimiento.

Tabla 2. Pruebas de coagulación básica postratamiento inicial

Parámetro	Resultados	Valores de referencia
TP (%)	39.0	70.0-120.0
TTPA (seg)	38.3	26.0-36.0
INR	2.14	0.8-1.2

TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de trombolastina parcial activada; INR: International Normalized Ratio. Fuente: el autor.

La evolución inicial fue favorable, con sangrados detenidos y valores de hemoglobina estables. Se continuó tratamiento con vitamina K intravenosa a dosis de 10 mg cada 12 horas. A las 48 horas se constató descenso del TP (6%) con aumento del TTPA (44,5 segundos) y del INR (11). En la **tabla 3** se expone el resultado del estudio ampliado de hemostasia que confirmó el descenso de los factores vitamina K dependientes.

Tabla 3. Dosificación de factores vitamina K dependientes

Factor	Resultado (%)	Valores de referencia
II	40	70 – 120
V	118	70 – 120
VII	34	70 – 120
IX	18	70 – 120
X	29	70 – 120

Fuente: el autor.

El paciente refería dieta balanceada y no presentaba historia de malabsorción. Se repitieron pruebas de función hepática con resultado normal. Se realizó fibrogastroscopía que mostró antritis erosiva sin sangrado activo, descartándose celiaquía en biopsia duodenal. Al quinto día de la internación, un familiar confirmó la presencia del rodenticida difetialona en su domicilio, junto con una nota suicida. Estos hallazgos aumentaron la probabilidad de ingesta e intoxicación por superwarfarinas. Se solicitó valoración urgente por el equipo de psiquiatría. El paciente rectificó ideas de muerte, haber escrito la nota suicida y comprado el raticida, pero continuó negando su ingesta. Se encontraba atravesando situación de deudas económicas y desempleo, sin contar con ingresos fijos. Se diagnosticó un trastorno grave de la personalidad y se planificó su tratamiento y seguimiento específicos. Se aumentó la dosis de vitamina K hasta 60 mg al día administrados por vía oral. No fue posible realizar la determinación sanguínea del compuesto debido a que este estudio de laboratorio no se encontraba disponible en el país.

El paciente no repitió sangrados, evolucionando con valores de coagulación corregidos y estables bajo tratamiento. Continuó controles de INR ambulatorios en la policlínica de anticoagulación, disminuyendo la dosis de vitamina K en forma progresiva. El tratamiento se suspendió a los tres meses del alta hospitalaria. Al mes el INR se mantuvo normal, como se muestra en la **figura 1**.

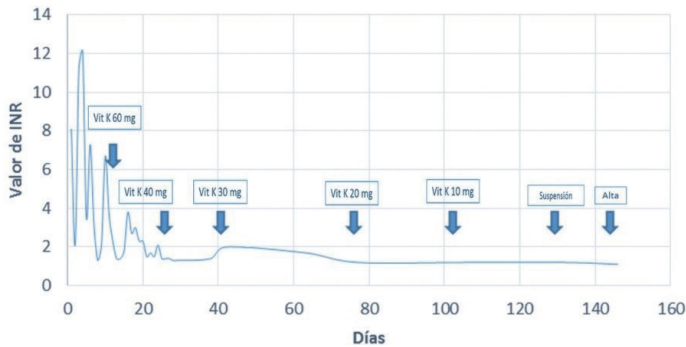


Figura 1. Evolución del valor de INR y dosis de vitamina K utilizada en el tiempo. Fuente: el autor.

DISCUSIÓN

La mayoría de casos de intoxicación con superwarfarinas se deben a ingestas intencionales o accidentales. En adultos, corresponden principalmente a intentos de autoeliminación o exposición ocupacional esporádica.⁴ De esta manera, la probabilidad de ingerir dosis tóxicas y desarrollar hemorragia severa es mayor. Por contrapartida, la ingesta accidental es más frecuente en niños⁴, en dosis menores que no conllevan síntomas o alteraciones en las pruebas de laboratorio. La sospecha de intoxicación por superwarfarinas en el caso analizado se fundamentó en el antecedente personal de planificación suicida con rodenticida, el cuadro clínico compatible y las pruebas de laboratorio, descartadas otras causas de coagulopatía. La historia clínica puede ser difícil de obtener en casos de IAE, con frecuencia el paciente aporta datos erróneos o niega la ingesta en forma reiterada tal como sucedió. El hallazgo del compuesto en la vivienda del paciente apoyó el planteo diagnóstico.

El médico clínico debe tener en cuenta algunos aspectos importantes de la historia clínica. Es necesario precisar con la mayor exactitud posible cuál es el compuesto involucrado, la dosis ingerida, cuándo ocurrió; cuál fue el período de tiempo de exposición y en qué circunstancias. Es fundamental revisar la prescripción de fármacos que puedan afectar la hemostasia o que interfieran con el metabolismo de las superwarfarinas, potenciando su efecto anticoagulante. Estas se absorben en el estómago, duodeno y yeyuno en menos de 6 horas. Tras su ingesta oral sigue un intervalo libre de síntomas de 36 a 48 horas, para luego manifestarse en la clínica. Los hematomas y equimosis son característicos,

así como los sangrados gastrointestinales o genitourinarios, como ocurrió en el paciente. También pueden aparecer sangrado digestivo masivo o hemorragia intracranéa con riesgo vital. En raras ocasiones los pacientes pueden asociar fenómenos tromboticos secundarios a una fase inicial de hipercoagulabilidad, como sucede con warfarina, al haber deficiencia de proteína C y proteína S (anticoagulantes endógenos) antes de instalarse el déficit de los factores de la coagulación, inclinando la balanza hacia la protrombicidad.¹

Con respecto a las pruebas de laboratorio, la prolongación del TP y el TTPA dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la ingesta de superwarfarinas es característica. La demostración del déficit de factores de la coagulación vitamina K dependientes es fundamental para acotar el diagnóstico diferencial.¹ La determinación específica de superwarfarinas en sangre y orina es útil para confirmar el diagnóstico, en especial en casos en los que se niegue la ingesta como sucedió en este paciente.

Existen diferentes técnicas de detección de superwarfarinas como por ejemplo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en fase reversa, el radioinmunoensayo (RIA) o el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Estos métodos también pueden ser útiles para guiar el tratamiento con vitamina K y estimar su duración.⁵ En el caso expuesto, no fue posible realizar el diagnóstico de certeza de intoxicación por no contar con estas pruebas, sin embargo su resultado positivo hubiera tenido solo implicaciones epidemiológicas, sin cambiar la conducta terapéutica adoptada. En la actualidad, un laboratorio de referencia en Uruguay realiza la determinación de brodifacum, bromadiolona, clorofacinona, difenacoum y difacinona.

El abordaje terapéutico inicial de los pacientes intoxicados con superwarfarinas requiere un equipo multidisciplinario, con interconsulta temprana a los especialistas en toxicología y en hemoterapia. Las medidas generales dependen de la gravedad de las manifestaciones. Aquellos casos con sangrado activo o mayor requieren ingreso hospitalario. Si la hemorragia es significativa y/o existe compromiso hemodinámico, debe realizarse tratamiento de soporte, incluyendo trasfusión de glóbulos rojos. El empleo de carbón activado puede considerarse en las primeras dos horas tras la ingesta.⁶ El lavado gástrico por lo general no es necesario si se logra administrar carbón activado a tiempo, mientras que la emesis inducida no es aconsejable. De existir coingesta de otras sustancias debe valorarse su tratamiento específico y hay que evitar el uso de medicamentos que puedan potenciar el sangrado o disminuir el metabolismo de las superwarfarinas. La ingesta con fines suicidas como en el caso analizado, requiere de evaluación psiquiátrica. El tratamiento específico se basa en la administración de vitamina K por vía oral, subcutánea o intravenosa, siendo la primera suficiente en casos sin hemorragia activa.^{1,2} El paciente presentaba sangrados con compromiso hematimétrico, se utilizó vitamina K intravenosa dado que

esta vía ha demostrado superioridad para revertir el efecto anticoagulante a las 4 horas posadministración.⁷

Es probable que el uso de vitamina K sea por sí solo insuficiente para normalizar el INR en pacientes con sangrado activo. En estos casos se ha sugerido emplear plasma fresco congelado (PFC) o factor 4 del concentrado de complejo protrombínico (CCP) de manera concomitante⁸, sin que existan estudios que comparen en forma directa la efectividad entre ambos. En algunos pacientes también se ha utilizado factor VII activado recombinante.

El manejo terapéutico con vitamina K a largo plazo no está bien definido en lo que respecta a dosis, frecuencia y duración. Por lo general se requieren dosis altas entre 50 y 200 mg/día. La vitamina K vía oral tiene una vida media de 6 horas por lo que se recomiendan dosis múltiples para asegurar la cobertura diaria.⁹ Las intoxicaciones severas pueden requerir tratamiento por varias semanas como en el caso expuesto.

Por último, el rol de la determinación de niveles sanguíneos de superwarfarinas para guiar el tratamiento tampoco está establecido. En la práctica clínica el tratamiento se suspende a menudo en forma arbitraria para luego monitorizar las pruebas de coagulación, si vuelven a mostrar alteraciones se restituye. Otra estrategia es suspender la terapia y monitorizar la actividad de los factores de la coagulación, cuyo descenso indica la necesidad de reinstalarlo.¹⁰

CONCLUSIONES

Las superwarfarinas son compuestos raticidas muy utilizados, peligrosos por su efecto anticoagulante potente y duradero. Pueden provocar intoxicaciones agudas con riesgo vital, relacionadas principalmente con intentos de suicidio o exposición accidental. El diagnóstico debe sospecharse en casos de coagulopatía de causa no aclarada, con déficit de factores de coagulación vitamina K dependiente y que no responden al tratamiento con dosis estándar de vitamina K. El interrogatorio exhaustivo es importante para identificar la sustancia involucrada, esclarecer las circunstancias de la exposición y orientar el tratamiento y seguimiento correspondientes.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Chong YK, Mak TW. Superwarfarin (Long-Acting Anticoagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev.* 2019;40(4):175-185. doi: 10.33176/AACB-19-00029
2. Godwin PO, Unterman S, Elfessi ZZ, Bhagat JD, Kolman K. Management of Rodenticide Poisoning Associated with Synthetic Cannabinoids. *Fed Pract.* 2019;36(5):237-241.
3. Lynch Mejía, MF. Intoxicación con rodenticidas anticoagulantes de larga duración. *Med. leg. Costa Rica* 2019; 36(2):76-81.
4. Ng WY, Ching CK, Chong YK, Ng SW, Cheung WL, Mak TWL. Retrospective Study of the Characteristics of Anticoagulant-Type Rodenticide Poisoning in Hong Kong. *J Med Toxicol.* 2018;14(3):218-228. doi: 10.1007/s13181-018-0660-x
5. Nosal DG, van Breemen RB, Haffner JW, Rubinstein I, Feinstein DL. Brodifacoum pharmacokinetics in acute human poisoning: implications for estimating duration of vitamin K therapy. *Toxicol Commun.* 2021;5(1):69-72. doi: 10.1080/24734306.2021.1887637
6. Gallardo Ferrada A, Lizan a Gajardo E, Gutiérrez Torres W. Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos. *Acta Toxicol Argent.* 2015;23(1):44-52.
7. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001;115(1):145-149. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x
8. Doyle RJ, Elfessi Z, Kolman K. Fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for bleeding caused by long acting anticoagulant rodenticides. *Am J Emerg Med.* 2018;36(10):1922.e3-1922.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.040
9. Anderson SL, Kattappuram RS, Marrs JC, Joseph NM. Intentional brodifacoum ingestion. *Am J Med.* 2017;130(1):e27-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.010
10. Yip L, Stanton NV, Middleberg RA. Vitamin K1 Treatment Duration in Patients with Brodifacoum Poisoning. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1764-1765. doi: 10.1056/NEJMc1916199