

Relato de caso de intoxicación con superwarfarinas: un desafío terapéutico

GIOVANNA ZAVADZKI¹, JOSÉ INZUNZA ROBLES²,
MARÍA FERNANDA SAN MARTÍN³, WALDO GUTIÉRREZ
TORRES⁴, JOSÉ TOMÁS RAMOS-ROJAS⁵, JAMIL
GAUNA-CORDERO⁶, NATALIA BIGOSSO AGUIAR⁷

Managing Superwarfarin Poisoning: A Challenging Case

Human intoxication by long-acting anticoagulant rodenticides, known as superwarfarins, causes coagulopathy that is difficult to manage. We present the case of a 42-year-old man who ingested a toxic dose of rodenticide in a suicide attempt, evolving with epistaxis, INR of 11.6, and needing hospitalization. For seven days, serial controls of coagulation tests were carried out, with optimization of different doses of Vitamin K supplementation. The case highlights this type of anticoagulant's potency and prolonged half-life (approximately six weeks), which requires regular clinical control and satisfactory treatment adherence.

(Rev Med Chile 2023; 151: 797-800)

Key words: Rodenticides; Coumarins; Anticoagulants; Poisoning.

RESUMEN

La intoxicación humana por rodenticidas anticoagulantes de acción prolongada, conocidos como superwarfarinas, provoca coagulopatía de prolongado manejo. Presentamos el caso de un hombre de 42 años que ingirió una dosis tóxica de rodenticida en un intento suicida, evolucionando con epistaxis, INR de 11,6 y necesidad de hospitalización. Durante 7 días se realizaron controles seriados de pruebas de coagulación, con optimización de diferentes dosis de suplementación de Vitamina K. El caso destaca la potencia y vida media prolongada (aproximadamente 6 semanas) de este tipo de anticoagulantes, hecho que requiere un control clínico regular y una adherencia al tratamiento satisfactoria.

Palabras clave: Rodenticidas; Cumarinas; Anticoagulantes; Intoxicación.

Los rodenticidas son plaguicidas diseñados para el control de plagas de roedores y, según su mecanismo de acción, se clasifican en anticoagulantes o no anticoagulantes. Los anticoagulantes de acción prolongada (en inglés, *Long-acting Anticoagulant Rodenticides* - LAARs), no están restringidos comercialmente en Chile, lo que genera frecuentes casos de exposición accidental o intencional. Según datos del Centro de Información Toxicológica de la Universidad

Católica (CITUC), las intoxicaciones por rodenticidas son la segunda causa de consulta (28,5%) del total de consultas médicas por plaguicidas en Chile. Entre los años 2006 y 2013 se reportaron más de 3.500 consultas relacionadas a estos agentes, con predominio en niños menores de 6 años por ingesta accidental y 1.120 casos de intoxicaciones con superwarfarinas con intención suicida¹. A continuación, se presenta un caso de coagulopatía de difícil manejo por intoxicación

¹Hospital Dr. Sótero del Río, Chile; Fundación Epistemonikos, Chile; Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

²Becado Medicina Interna Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina Interna, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Farmacéutico Clínico, Red de Salud Universidad Católica (UC) Christus. Santiago, Chile.

⁵Metodólogo y Kinesiólogo, Fundación Epistemonikos; Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Interno de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁷Académica de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo. Brasil.

Fuente de apoyo financiero: ausente.

Recibido el 26 de agosto de 2022, aceptado el 28 de agosto de 2023.

Correspondencia a:
Giovanna Zavadzki
giovannamelanie@gmail.com

por LAARs por intento autolítico, que llevó al paciente a consultar en diferentes centros asistenciales debido a tratamientos inadecuados, lo que pone en evidencia el escaso conocimiento sobre el manejo de la patología.

Descripción del caso

Hombre de 42 años, con antecedentes de trastorno depresivo mayor en tratamiento con venlafaxina, clonazepam y mirtazapina presenta historia de empeoramiento del estado anímico con pensamientos de muerte, por lo que consume rodenticida 20 mg del activo Brodifacoum con intento autolítico. Fue hospitalizado un día después del evento, tratado con vitamina K endovenosa y transfusión de plasma fresco congelado, siendo dado de alta a las 24 horas tras normalización del INR. En su domicilio presenta a los 5 días epistaxis anterior. Consulta en urgencias donde se objetiva microhematuria e INR incalculable, por lo que se hospitaliza. En los exámenes de ingreso destaca: transaminasa oxaloacética, SGOT 63 U/L (VR 10-40 U/L); transaminasa pirúvica, SGPT 93 U/L (VR 10-55 U/L); fosfatasas alcalinas, FA 139 (VR 45-115 U/L); tiempo de protombina, TP 9% (VR 70-120%); *International normalized ratio*, INR 7; tiempo de tromboplastina parcial activado, TTPA 73.2s (VR 25-37s), concordantes con coagulopatía por ingesta de Brodifacoum.

Durante la hospitalización presenta mediciones de INR variables, con rangos iniciales entre 7 y 11,6 en los tres primeros días. Durante el cuarto día presentó rangos entre 3,6 a 1,8. Posterior a esto, logra rangos terapéuticos estables con INR entre 1,5 y 1,2. Las dosis totales diarias de vitamina K administradas durante el período de hospitalización variaron entre 20 y 40 mg dependiendo de los resultados obtenidos de las mediciones de INR. Finalmente, se alcanzó una dosis óptima de suplementación para la normalización del INR de 10 mg endovenoso cada 8 horas (30 mg al día). En la figura 1 se describe la frecuencia de los controles de coagulograma realizados y las respectivas dosis de vitamina K oral administradas, hasta alcanzada la dosis óptima de suplementación con vitamina K para normalización del INR.

Se indicó el alta hospitalaria y se mantuvo dosis optimizada de vitamina K 10 mg oral cada 8 horas, además de control diario del INR con hematólogo

y orientación sobre la importancia de la adhesión al medicamento y la necesidad de evitar sustancias que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Además, se indicó control período en policlínico de tratamiento anticoagulante, y control ambulatorio con hematología y psiquiatría.

A los 4 meses se contactó al paciente e indicó no haber presentado episodios de sangrado durante este período. Se reporta que mantuvo el tratamiento con Vitamina K de 10 mg con lo que se ha mantenido el nivel INR en rango terapéutico. El paciente no reportó efectos adversos, sin embargo, refiere dificultad para acceder al fármaco debido al costo del tratamiento y a la poca disponibilidad en farmacias.

Discusión

Los anticoagulantes de acción prolongada generan toxicidad por medio de la vía digestiva cuando ingeridos en gran cantidad, generalmente con fines autolíticos. Es necesaria la ingestión de al menos 1 bloque (20 g del producto, o aproximadamente 100 pellets) para consumir 1 mg del principio activo, que se ha definido como la dosis tóxica en adultos².

Estos rodenticidas antagonistas de vitamina K son lipofílicos, cruzan la barrera hematoencefálica, se distribuyen en la grasa corporal y tienen vidas medias en humanos de 2 a 6 semanas³, con síntomas que se extienden por meses siendo su efecto anticoagulante 100 veces más potente que la Warfarina⁴.

Las manifestaciones de intoxicación por LAARs son náuseas, vómitos, dolor abdominal y mareos. Los fenómenos hemorrágicos ocurren al agotarse los factores de coagulación dependientes de vitamina K1, entre 3 a 9 días desde la exposición^{5,6}.

En una revisión de 174 casos de intoxicación por LAARs⁶, las manifestaciones clínicas más comunes fueron hematuria (34%), gingivorragia (30%), epistaxis (24%), sangrado gastrointestinal (23%), equimosis espontánea (22%), dolor abdominal (24%) y hemorragia intramuscular (19%).

Para el diagnóstico de intoxicación por superwarfarina es útil la medición del INR y de los factores dependientes de vitamina K1 (II, VII, IX y X)⁷.

En la literatura se describe que por técnica de

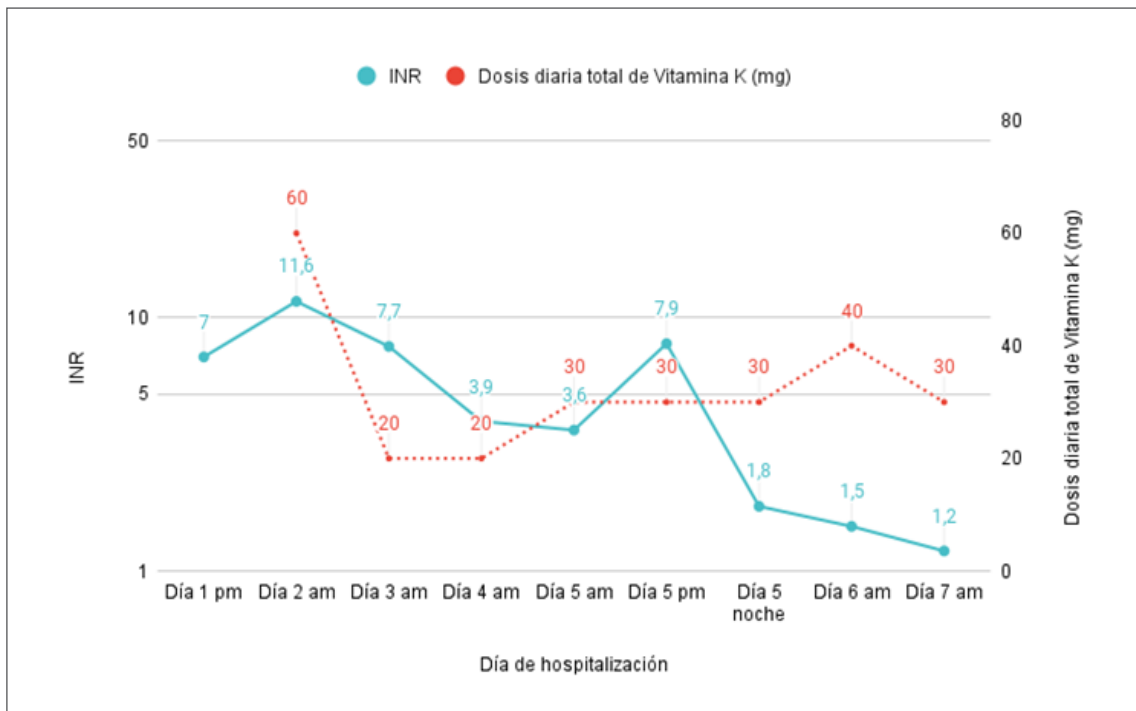


Figura 1. Relación entre mediciones de INR y dosis diaria total de vitamina K. En el eje horizontal se indican los días de hospitalización (día 1 se refiere al primer día) y la hora (am: mañana, pm: tarde y noche) en que se realizaron los controles de INR. Los valores INR correspondientes se indican en el eje vertical izquierdo. La dosis diaria total de vitamina K aplicada en miligramos se indica en el eje vertical derecho.

cromatografía líquida de alta resolución es posible identificar estos agentes en muestras sanguíneas o hepáticas⁶. Sin embargo, este examen no está disponible en nuestro laboratorio ni en la mayoría de los centros asistenciales de nuestro país.

Los factores que causan sobreanticoagulación son alteración de la función hepática, hipoalbuminemia, consumo de alcohol, interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos (CYP2C9 y VKORC1)⁴.

Como diagnóstico diferencial a la intoxicación por superwarfarinas se encuentra el daño hepático crónico, síndrome de malabsorción intestinal, uso prolongado de antibióticos y enfermedades infiltrativas o infecciones de las vías biliares.

Para el tratamiento se debe definir la cantidad de tóxico ingerida, gravedad de los síntomas y causa de la ingesta. Se considera como intoxicación leve cuando solo existen vómitos, náuseas, diarrea y dolor abdominal. Intoxicación moderada corresponde a manifestaciones hemorrágicas que no ponen en riesgo la vida del paciente. Finalmente,

la intoxicación grave presenta hemorragias potencialmente fatales, como digestiva, intracraneal y pulmonar^{2,4}.

El manejo de la hemorragia incluye la transfusión de plasma fresco congelado o administración de complejo protrombínico de cuatro factores (II, VII, IX y X), con el objetivo de corregir rápido la coagulopatía⁸. Dado la vida media prolongada del rodenticida, las manifestaciones clínicas a menudo recurren entre 12 y 16 horas. Por lo que el aporte de vitamina K1 debe iniciarse de inmediato y puede prolongarse por meses, siendo similar la efectividad entre las vías intravenosa y oral en 24 horas. No hay consenso en la literatura sobre las estrategias de dosificación de la vitamina K1, siendo aceptable dosis entre 0,1 y 3 mg/kg/día, divididas en al menos dos dosis diarias, ajustadas según el control de las pruebas de coagulación y signos clínicos de sangrado⁶.

En nuestro caso clínico, durante la hospitalización, se controlaron pruebas de coagulación cada 8 horas con aporte de vitamina K1 endovenosa

con la misma frecuencia logrando normalización del INR. En la literatura médica no existe consenso respecto a la temporalidad del control de las pruebas de coagulación en el período agudo de la intoxicación⁶.

El tratamiento ambulatorio consiste en el control regular de las pruebas de coagulación (INR) y la administración de vitamina K1 por largos períodos, de 28 a 730 días (promedio de 140 días), siendo la dosis de 100 mg diarios la más común⁴. La suplementación por vía oral simplifica el manejo extrahospitalario de la coagulopatía asintomática. En Chile, no hay registro de ninguna formulación en jarabe, cápsulas o comprimidos de vitamina K1, por lo que lo recomendado es la ingesta por vía oral de la ampolla intravenosa de vitamina K1, debido a que presenta biodisponibilidad adecuada. Esta puede mezclarse con jugo de naranja, para enmascarar su sabor amargo. Por el alto costo de la ampolla de vitamina K1 endovenosa (KONAKION®) y su disponibilidad en farmacias, que es escasa, se realizó el cambio a ampolla vitamina K1 intramuscular genérica, pero con administración oral que tiene un costo considerablemente inferior como medida para favorecer adherencia. Hemos utilizado esta estrategia con éxito en nuestro caso clínico.

En paralelo, se debe orientar al paciente sobre drogas que pueden incrementar el INR y potenciar los efectos de la superwarfarina, como los antibióticos y antifúngicos (cotrimoxazol, fluconazol, isoniazida, metronidazol), medicamentos utilizados en el manejo de cardiopatías (amiodarona), analgésicos y antiinflamatorios, antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, y el consumo de alcohol⁹. Además, se debe hacer hincapié en intensificar la vigilancia en pacientes que utilicen antidepresivos, debido a sus efectos en la agregación plaquetaria y sagrados y en aquellos usuarios de terapias antitrombóticas. Ante esto, lo más seguro es evaluar junto con psiquiatría un cambio en la terapia antidepresiva que presente menor riesgo de sangrado.

El pronóstico de la intoxicación por LAARs en general es bueno, teniendo baja mortalidad cuando se realiza un tratamiento adecuado. Para eso, es esencial el seguimiento ambulatorio periódico con control de las pruebas de coagulación durante períodos prolongados y optimización de la suplementación de la vitamina K1. Además, es fundamental garantizar que los pacientes obten-

gan un acceso adecuado a la vitamina K1, dado que se requieren grandes cantidades del fármaco y que a menudo no se encuentra fácilmente en las farmacias comunes.

Agradecimientos

La información que aquí se presenta se obtuvo a través de una entrevista personal, revisión de registros médicos y participación directa en la atención del paciente. Se obtuvo el consentimiento del paciente por escrito para esta publicación.

Referencias

- Gutiérrez W, Cerda P, Plaza-Plaza J, Mieres J, Paris E, Ríos J. 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. *Rev Med Chile* 2015; 143 (10): 1306-13.
- Gallardo A, Lizana F, Gutiérrez W. Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarinicos. *Acta Toxicol. Argent.* 2015; 23 (1): 44-52.
- Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, Moroosse R, Kim H, Mount ME, et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood.* 1990; 76 (12), 2555-9.
- Lynch M. Intoxicación con rodenticidas anticoagulantes de larga duración. *Med. leg. Costa Rica* 2019; 36 (2): 76-81.
- Xiang L, Min Z, Alan Z, Yaohui W. Retrospective study of twenty-four patients with prolonged coagulopathy due to long-acting anti-vitamin K rodenticide poisoning. *Am J Med Sci.* 2014; 347 (4): 299-304.
- King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus Med Rev* 2015; 29 (4): 250-8.
- Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: A report of two cases and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2007, 82 (7): 656-60.
- Herzog E, Kaspereit F, Krege W, Niebl P, Schulte S, Dickneite G. Four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) is superior to three-factor prothrombin complex concentrates (3F-PCC) for reversal of coumarin anticoagulation. *Blood* 2014; 124 (21): 1472.
- Lee HJ, You MR, Moon WR, Sul H, Chung CH, Park CY, et al. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum. *Korean J Intern Med.* 2014 29; (4): 498-508.