

Intoxicación por rodenticidas superwarfarínicos en adultos: bromadiolona, brodifacoum y difetialona

MARÍA LUISA IGLESIAS LEPINE^{1,2}, FRANCISCO EPELDE GONZALO¹, FRANCISCO CASAÑAS FERRER¹, EMILI GENÉ TOUS^{1,3}

¹Servicio de Urgencias, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España. ²Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal (UAB), Barcelona, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

María Luisa Iglesias Lepine
Servicio de Urgencias
Hospital de Sabadell
Parc Taulí, s/n
08208 Sabadell
Barcelona, España
E-mail: miglesias@tauli.cat

Se presentan tres casos clínicos de tentativas suicidas por ingesta de rodenticidas superwarfarínicos (bromadiolona, brodifacoum y difetialona) en tres pacientes adultos. Ningún paciente presentó alteraciones en la coagulación ni problemas clínicos relevantes, por lo que fueron dados de alta desde urgencias (2 casos a domicilio y 1 caso con ingreso en psiquiatría). Se realiza una puesta al día del plan de actuación a seguir, en base a los casos clínicos publicados en los últimos diez años. [Emergencias 2013;25:201-203]

Palabras clave: Rodenticidas superwarfarínicos. Bromadiolona. Brodifacoum y difetialona.

FECHA DE RECEPCIÓN:

7-9-2011

FECHA DE ACEPTACIÓN:

20-10-2011

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Introducción

En España, actualmente, están registrados 416 formulados rodenticidas¹, y los anticoagulantes fueron los más utilizados. Se clasifican según su composición química en dos grupos: derivados cumarínicos (brodifacoum, bromadiolona, cumatetralilo, difenacoum, difetialona, flocoumafen y warfarina) que son el 87,4% y derivados indandiónicos (difacinona y clorofacinona) que son el 12,6%. No obstante, a nivel clínico es más útil clasificarlos por su semivida de eliminación: rodenticidas de primera generación o de corta duración (ej.: warfarina) y rodenticidas de segunda generación o de larga duración (ej.: bromadiolona). El objetivo de esta nota clínica es presentar tres casos clínicos de ingesta de rodenticidas superwarfarínicos en adultos, así como realizar una puesta al día en el plan de actuación a seguir.

Casos clínicos

El primer caso es un paciente de 21 años de edad con antecedentes de embarazo no deseado

de 8 semanas, crisis disociativas y dificultades para el manejo de estresores. Consultó por ingesta de dos bolsas de bromadiolona 0,005% con intención autolítica. La dosis total ingerida fue de 2,5 mg entre 6-8 horas (h) antes de su llegada a urgencias. La presión arterial (PA) era de 154/86 mmHg y la frecuencia cardiaca (FC) de 83 latidos por minuto (lpm). La exploración, la analítica y las pruebas de coagulación fueron normales. Se administró profilácticamente 20 mg fitomenadiona (VK₁) intravenosa (IV) y se dejó en observación durante 48 h con controles seriados de la tasa de protrombina (TP) cada 24 h. Al no aparecer alteraciones significativas, se decidió el alta.

El segundo caso es a un paciente de 57 años de edad con antecedentes de trastorno bipolar en tratamiento con litio. Consultó por ingesta de 8 bolsas de brodifacoum 0,01% con intención suicida. La dosis total ingerida fue de 5 mg en la última semana. Las constantes mostraban una PA de 100/60 mm/Hg, y una FC de 70 lpm y una saturación de O₂ (con fracción inspirada del 26%), del 99%. A la exploración, se evidenció una epistaxis

que requirió la realización de un taponamiento anterior. La analítica, las pruebas de coagulación, los niveles de litio y el ECG fueron normales. Se administró 20 mg de VK₁ IV cada 24 h y se dejó en observación durante 48 h con controles seriados de TP cada 12 h. Al no aparecer alteraciones significativas, se valoró que la epistaxis no estaba en relación con un trastorno de la coagulación, por lo que se ingresó en la planta de psiquiatría.

El tercer caso es un paciente de 43 años de edad con antecedentes de trastorno de personalidad y dependencia a alcohol y a benzodiazepinas. Consultó por ingesta de cuatro bolsas de 25 g de difetialona 0,0025% con intención autolítica. La dosis total ingerida fue de 2,5 mg en los últimos 3 días. El último consumo fue 8 h antes de su llegada a urgencias. Las constantes mostraban una PA de 110/73 mm/Hg, una FC de 112 lpm y una saturación de O₂ (con fracción inspirada del 26%), del 97%. La exploración, la analítica, las pruebas de coagulación, el ECG y la radiografía de tórax fueron normales. Se administró 20 mg VK₁ IV profilácticamente y se dejó en observación durante 48 h con controles seriados de TP cada 24 h. Al no aparecer alteraciones significativas, se decidió el alta.

Discusión

Las intoxicaciones por rodenticidas superwarfarínicos han aumentado en los últimos diez años en países como EEUU y China^{2,3}, en contraposición con España donde tienen escasa prevalencia⁴. Estos productos se caracterizan por tener una absorción digestiva rápida y total y una semivida de eliminación larga. Como antagonistas de la VK₁ inhiben las enzimas de la VK₁ 2-3-epóxido reductasa y VK₁ reductasa, y disminuyen la producción de los factores de coagulación de la vitamina K dependientes (II, VII, IX y X)⁵⁻⁷. Se unen a proteínas en un 99% y tienen un volumen de distribución del 11-12% del peso corporal. Se acumulan a nivel hepático por su alta solubilidad en lípidos, presentan circulación enterohepática y se eliminan por heces y orina^{5,6}.

La actitud en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) ante una probable/posible intoxicación se detalla a continuación. El primer paso a seguir es conocer el producto y la dosis ingerida. En los catálogos de los productos sólo se especifican las dosis tóxicas para animales y no para humanos. En la revisión de los casos clínicos publicados, la dosis tóxica del brodifacoum es de 0,1-0,27 mg/Kg^{1,8} y de la bromadiolona de 0,17 mg/Kg⁹. No hay datos de los valores tóxicos de difetialona. En países como EEUU que cuentan con la *Ameri-*

*can Association of Poison Control Center*⁸, los SUH disponen del test de cribaje de compuestos warfarínicos (*ratio* VK₁-2,3 epóxido/K₁)¹⁰ y además identifican, cuantifican y ponderan los diferentes compuestos superwarfarínicos mediante técnicas cromatográficas^{5,8,9,11-14}. La metabolización individual (variabilidad genética intrapoblacional) de cada producto marca al clínico la pauta de actuación. Así, el modelo cinético de eliminación en sangre de la bromadiolona es bicompartmental, con una fase inicial de eliminación rápida (3,5/6 días en plasma/sangre, respectivamente), seguida de una fase terminal más lenta (10-13/24 días plasma/sangre)^{9,13,15}. En cambio, el del brodifacoum, es de 20-209 días en suero^{2,12,16,17}. Al ser multicompartmental, sigue un modelo cinético de primer orden que se convierte en orden cero^{7,18} cuando la ingesta es importante. Se ha demostrado que valores de 10 ng/mL en plasma de la bromadiolona y 4-10 ng/mL en suero del brodifacoum no precisan de tratamiento específico^{7,9,18}, por lo que no todas las dosis ingeridas requieren tratamiento. El segundo paso a seguir es averiguar el tiempo transcurrido desde la última ingesta para prever las posibles manifestaciones que aparecen a las 24-48 h si la TP baja por debajo del 20%^{2-6,8-20}: epistaxis, gingivorragias, hematuria, equimosis, hemoptisis, hemorragia vaginal, pulmonar, gastrointestinal, etc.

El tratamiento específico y adyuvante, como cualquier tipo de intoxicación aguda, se debe realizar mediante una descontaminación digestiva con carbón activo o solución de polietilenglicol dependiendo del tiempo transcurrido tras la ingesta. En el caso que existan alteraciones de la TP (50-80%), se aconseja administrar 10 mg vía oral (VO) o IV de VK₁ 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 VK₁ cada 6-8 h VO/IV^{2-4,7-10,12,16,19,20}. Bruno *et al*¹⁸ demuestran en un modelo animal, la dosis ideal de tratamiento con VK₁, es de 3,5 mg/kg/día cada 6 h, durante al menos 48 h VO. Hoy en día se puede administrar vía IV al haber sido modificado el solvente que ocasionaba anafilaxia. Si existiera riesgo vital, se puede añadir complejo protrombínico^{6,13} y/o plasma fresco congelado²⁻²⁰. 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 VK₁ cada 24 h VO²⁻²⁰ durante semanas/meses, con control semanal de la TP⁸.

En la revisión de los casos publicados hemos constatado que se necesita una ingesta importante del producto para producir síntomas en humanos,

por lo que sólo se debe iniciar una actuación si la dosis es tóxica²⁻²⁰ y no se recomienda administrar VK₁ profiláctica, si no hay alteraciones significativas de la TP a las 48 h postingesta^{8,11,18}. En los tres casos que presentamos, se desconocía si la dosis era tóxica para humanos. Se solicitó una TP cada 12-24 h durante 48 h, se administró una terapia profiláctica con VK₁ y se dejó en observación 48 h. En el segundo caso se justificó además la profilaxis por el episodio de epistaxis y el consumo prolongado. En ninguno de los tres casos, a la vista de esta revisión, hubiera sido necesaria la profilaxis con VK₁ al no existir alteraciones TP y además la dosis administrada fue el doble de la recomendada.

Concluimos que los rodenticidas superwarfarínicos son productos de venta libre a pesar de su potencial mortífero. El concepto de dosis tóxica formulada por Paracelso (1493-1541), *dosis sola facit venenum*, hoy en día prevalece, por lo que ante una dosis no tóxica, no se debe de instaurar ningún tipo de terapia. El tratamiento con VK₁ debe ajustarse en base a los valores de las pruebas de coagulación. En todo paciente que acuda a un SUH con un trastorno de la coagulación de origen desconocido, se recomienda realizar el test de cribaje de los compuestos warfarínicos. Y si se dispusiera de técnicas cromatográficas, también la cuantificación del producto para evitar terapias inútiles y desenlaces fatales.

Bibliografía

- 1 Moreno J, López J, Jiménez R. El control de los roedores: revisión de los rodenticidas registrados en el ámbito de la sanidad ambiental en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:5-16.
- 2 Nelson AT, Hartzell JD, More K, Durming SJ. Ingestion of Superwarfarin Leading to Coagulopathy: A Case Report and Review of the literature. *Med Gen Med*. 2006;8:41.
- 3 Shu-Lei Z, Peng L, Ming J, Ye Z, Shu-Tian Z. Upper gastrointestinal hemorrhage caused by superwarfarin poisoning. *World J Gastroenterology*. 2010;16:1680-2.
- 4 Rodrigo P, Rodríguez V, García JM, Aguilera I. Intento autolítico con superwarfarinas. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2005;52:506-7.
- 5 Olmos V, Lenzen SC, Paz MC, Olivera NM, Clara SD, López M, et al. Cuantificación de brodifacoum, bromadiolone y difenacoum en suero humano por HPLC con detección ultravioleta y fluorométrica. *Acta Toxicol Arg*. 2004;12:9.
- 6 Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev*. 2005;24:259-69.
- 7 North Dakota Poison Center. Long-Acting Anticoagulant Rodenticides. Newsletters and Reviews. (Consultado 10 Julio 2011). Disponible en: <http://www.ndpoison.org/index.asp?pageID=150>.
- 8 Dolin EK, Baker DL, Buck SC. A 44-year-old woman with hematemesis and cutaneous hemorrhages as a result of superwarfarin poisoning. *J Am Osteopath Assoc*. 2006;106:280-4.
- 9 Lo VM, Ching CK, Chan AY, Mak TW. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:703-10.
- 10 Tsutaoka BT, Miller M, Fung SM, Patel MM, Olson KR. Superwarfarin and glass ingestion with prolonged coagulopathy requiring high-dose vitamin K₁ therapy. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1186-9.
- 11 Chua JD, Friedenberg WR. Superwarfarin Poisoning. *Arch Intern Med*. 1998;158:1929-32.
- 12 Olmos V, López CM. Brodifacoum poisoning with toxicokinetics data. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:487-9.
- 13 Grobosch T, Angelow B, Schönberg L, Lampe D. Acute bromadiolone intoxication. *J Anal Toxicol*. 2006;30:281-6.
- 14 Jin MC, Ren YP, Xu XM, Chen XH. Determination of bromadiolone in whole blood by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int*. 2007;17:52-6.
- 15 Vindenes V, Karinen R, Hasvoid I, Bernard HP, Morland JG, Christophersen AS. Bromadiolone poisoning: LC-MS method and pharmacokinetic data. *Forensic Sci*. 2008;53:993-6.
- 16 Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2007;82:656-60.
- 17 Pavlu J, Harrington DJ, Voong K, Savidge GF, Jan-Mohamed S, Kaczmarek R. Superwarfarin poisoning. *Lancet*. 2005;365:628.
- 18 Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman R. Long-Acting Anticoagulant Overdose: Brodifacoum Kinetics and Optimal Vitamin K. *Ann Emerg Med*. 2000;36:262-7.
- 19 Laposata M, Van Cott E, Lev MH. Case 1-2007: A 40 years-Old Woman with Epistaxis, Hematemesis and Altered Mental Status. *N Engl J Med*. 2007;356:174-82.
- 20 Conte G, Torres C, Alfaro J, Marianela V. Intoxicación por rodenticida-superwarfarina: Descripción de un caso clínico. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2004;15:209-12.

Superwarfarin rodenticide intoxication in adults: an update on bromadiolone, brodifacoum, and difethialone

Iglesias-Lepine ML, Epelde Gonzalo F, Casañas Ferrer F, Gene Tous E

We report 3 cases in which adults used a superwarfarin rodenticide (bromadiolone, brodifacoum, or difethialone) to attempt suicide. No patient developed coagulation abnormalities or significant clinical problems, and all were discharged alive from the emergency department (2 to home, 1 to a psychiatric facility). An updated action plan based on case reports published in the last 10 years is also provided. [*Emergencias* 2013;25:201-203]

Keywords: Superwarfarin rodenticides. Bromadiolone. Brodifacoum. Difethialone.