

# Intoxicación por rodenticida - superwarfarina: Descripción de un caso clínico

Guillermo Conte L<sup>(1)</sup>, Carlos Torres F<sup>(2)</sup>, Jorge Alfaro L<sup>(1)</sup>, Marianela Cuneo V<sup>(1)</sup>.

## Resumen

Los rodenticidas de uso doméstico están fácilmente disponibles en el comercio y, corresponden en general a superwarfarinas, cuyo mecanismo de acción es semejante a los anticoagulantes de uso clínico, pero difiere en una vida media más prolongada (meses) y una potencia cien veces mayor.

Presentamos el caso clínico de una intoxicación con fines suicidas de Rodilon® (difethialone) 10 cajas de 50 g. La paciente ingresa con un tiempo de protrombina (TP) de 6% con un INR de 12.4, requiriendo administración de vitamina K<sub>1</sub> durante varios meses. Las manifestaciones clínicas fueron leves (gingivorragia y petequias) al ingreso.

En caso de no contar con el antecedente de ingesta, la intoxicación debe sospecharse en toda hipoprotrombinemia adquirida, sin antecedentes familiares de diátesis hemorrágica y, con función hepática normal.

## Summary

The rodenticides are easily obtained in food markets. Superwarfarins belongs at this group and they act in similar manner as clinical anticoagulants but with a longer half life and one hundred times stronger effects.

We report a 24 years old female who ingest Rodilon (difethialone), ten boxes of 50 g. with suicidal purpose. The patient was refered from Psychiatric Hospital Ward with prothrombin time (PT) of 6%, INR 12.4. She needed vitamin K1 administration for a long period of months. The clinical manifestation were mild, bleeding gums and petechias at the begining. Had not know the history of intake, the poisoning would have been suspected anyway given the prolonged prothrombin time in a patient with no family history of bleeding disorders and normal liver function test.

<sup>(1)</sup> Sección de Hematología,  
Hospital Clínico Universidad  
de Chile.

<sup>(2)</sup> Servicio de Hematología,  
Hospital Naval Almirante  
Nef, Viña del Mar.

## Introducción

Las superwarfarinas constituyen una clase de rodenticidas desarrolladas en la década de los 70, para solucionar un problema de resistencia de las ratas a las warfarinas. Son moléculas liposolubles que se depositan en el hígado, con una vida media de alrededor de 24 días y, con una potencia cien veces mayor que los anticoagulantes orales de uso clínico. Estos compuestos al igual que el acenocumarol o la warfarina, inhiben específicamente la Vitamina K 2,3 epóxido reductasa, llevando a una acumulación de vitamina K epóxica, resultando en una inhibición de la síntesis de proteínas vitamina K dependientes funcionales (factores II, VII, IX, X)<sup>(1)</sup>. La administración de vitamina K exógena logra revertir este problema, requiriéndose en caso de intoxicación dosis mucho más altas que las habituales y, deben ser mantenidas por meses.

Por su fácil disponibilidad no es extraño que ocurran intoxicaciones, que se manifiestan por una hipoprotrombinemia intensa, asociada a síntomas hemorragíparos que pueden llegar a ser graves.

En ausencia del antecedente de ingesta, el diagnóstico debe ser sospechado en toda hipoprotrombinemia adquirida, sintomática y sin evidencias de daño hepático, considerando que se ha descrito en pacientes psiquiátricos y como manifestación del síndrome de Munchausen<sup>(1)</sup>.

Presentamos un caso clínico de ingesta de altas dosis de difethialone, que evolucionó con hipoprotrombinemia por 8 meses post ingesta, requiriendo altas dosis de vitamina K durante todo el período para corregir su TP y síntomas relacionados.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 24 años, estudiante universitaria, en tratamiento psiquiátrico por un estado depresivo severo. Ingresó al

Servicio de Urgencia derivada por su médico psiquiatra con el antecedente de haber ingerido rodenticida Rodilón® (Difethialone) con fines suicidas, 10 cajas de 50 g con un total de 500 g, diez días previos a su ingreso. La ingesta la realizó durante 4 días consecutivos. Al examen de ingreso se pudo apreciar a una paciente lúcida, eupneica, enflaquecida, peso = 50 kg, talla = 160 cm. Presión arterial 130/60, frecuencia cardiaca 79/min, temperatura axilar 36.8 °C. Gingivorragia, petequias en cara, sin equimosis. Cicatriz de una herida cortante en carpo izquierdo. El resto de su examen físico general y segmentario estaba en límites normales.

Laboratorio. Hematocrito de 36.7%, hemoglobina de 12.2 g %, leucocitos 7.500/uL, plaquetas 246.000/uL, tiempo de protrombina (TP) 6% (VN 70- 100), TTPK 73.5 seg. (VN 26-36), bilirrubina total 0.2 mg %, SGOT 20 U/L, FA 53 U/L, LDH 530 U/L, glicemia 106 mg %, nitrógeno ureico 4 mg %, creatinina 0.8 mg %, uricemia 3.34 mg %, calcemia 9.12 mg %, fosfemia 3.73 mg %, proteínas totales 7.4 g %, albúmina 4.0 g %, colesterol 181 mg %.

La paciente inició tratamiento con 10 mg cada 8 horas (30 mg al día) de fitomenadiona endovenosa (ev), evolucionando en buenas condiciones generales, sin sangrado de mucosas. Control a las 72 horas mostró TP 56% con INR 1.54 y TTPK 31.1 seg. Ya estabilizada, al cuarto día de su ingreso, se decidió su traslado a una Clínica Psiquiátrica. En dicho Centro se administra 10 mg de fitomenadiona al día, disminuyendo su TP a 8%, INR 9.3. Al aumentar la dosis 20 mg/día no se observó corrección re- ingresando al Hospital 23 días después de su primer ingreso, con un TP 6% con INR 13. La paciente no presentó sangrado mucocutáneo, ni hallazgos patológicos en el examen físico de ingreso. Se transfundió con plasma fresco congelado 3 Unidades e inició terapia con vitamina K 20 mg EV cada 8

horas, alcanzando un TP 68%, INR 1.32 por lo que regresa a Clínica Psiquiátrica con indicación de 20 mg EV de fitomenadiona cada 12 hrs.

28 días transcurridos desde su primer ingreso, la paciente se mantuvo con TP 37% con una dosis de fitomenadiona de 20 mg intramuscular (IM) al día.

88 días post ingreso, la paciente tenía TP 90% INR 1.06. Se continuó tratamiento hasta 240 días post ingreso, observándose un TP de 74%. Posteriormente la paciente abandona los controles en este Centro.

### Discusión

El uso de estas superwarfarinas como rodenticidas está ampliamente difundido. En Chile su expendio no posee restricciones y puede ser fácilmente adquirido. Vásquez y Rodríguez<sup>(2)</sup> describieron un caso clínico de exposición accidental a Rodilon (difethialone) en la V Región Chile, en un paciente varón que aplicó el veneno en el entretecho de su casa sin protección de guantes, mascarilla ni lavado de manos, los requerimientos de vitamina K llegaron a 150-200 mg/día. En nuestro paciente los requerimientos fueron variables en el tiempo, administrándose entre 30-160 mg por distintas vías. El compuesto utilizado fue fitomenadiona, que es el único recomendado para uso EV. La vitamina K<sub>1</sub> o fitomenadiona es una molécula liposoluble, diseñada para la suplementación fisiológica o contrarrestar el efecto de anticoagulantes de uso clínico por lo que las dosis prescritas por los fabricantes son bastante menores a las utilizadas en estos casos. A pesar de ello no hemos tenido problemas en administrar hasta 40 mg de fitomenadiona diluida en solución fisiológica y administrada de manera lenta (30 min.) cada 6 horas, hasta obtener un TP adecuado. Estas dosis es considerablemente superior a los requerimien-

tos fisiológicos de vitamina K por un individuo sano que bordea entre 1-2 ug/kg/día<sup>(4)</sup>.

Se recomienda asociar a la terapia fenobarbital, que aumenta el metabolismo de las superwarfarinas por el hígado<sup>(5)</sup>, aunque su rol aún no está validado. Nuestra paciente, considerando los medicamentos asociados a su depresión no recibió fenobarbital.

Respecto al tiempo de tratamiento este debe ser prolongado, debiendo evitarse un alta precoz por el riesgo de recidiva. Se debe mantener al paciente con fitomenadiona por meses hasta la recuperación de sus tiempos de protrombina. De ser factible, se recomienda determinar los niveles del raticida mediante cromatografía líquida, para estimar el tiempo necesario de tratamiento con vitamina K<sup>(6)</sup>.

Al ingreso el paciente puede requerir plasma fresco congelado, 15 ml/kg (3-4 unidades dependiendo del peso), debido a que el efecto de la vitamina K no es inmediato. Aunque no existen datos al respecto, la recuperación esperable del TP es en 48 horas. La vida media de las proteínas vitamina K dependientes es de 6, 24, 30, y 60 horas para los factores VII, IX, X y II respectivamente. Pacientes que requieren cirugía electiva y se encuentran en tratamiento con warfarina, logran un INR de 1.2 después de dos días de haber recibido 2.5 mg de vitamina K<sup>(7)</sup>.

En el caso presentado, no hubo problemas diagnósticos debido a que la paciente llegó a nuestro Centro con el antecedente de la ingesta del rodenticida. Existen sin embargo condiciones en las cuales el antecedente se oculta, ya sea por las características psiquiátricas del paciente o síndrome de Munchausen, en el que es un familiar quien daña al paciente<sup>(1)</sup>. En estas condiciones, la aparición de una hipoprotrombinemia sintomática: metrorragia, epistaxis, hematuria, gingivorragia, equimosis, hemoptisis, dolor abdominal o he-

hemorragia del sistema nervioso central, en ausencia de daño hepático debe hacer sospechar la ingesta de estos productos.

### Referencias

1. Chua J, Friedenberq W. Superwarfarin poisoning. Arch Intern Med. 1988; 158: 1929-1932.
2. Vázquez A, Rodríguez M. Síndrome hemorrágico por exposición a raticida. Comunicación de un caso. Rev Med Chile 2000; 128: 647-649.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 33 ed. Pharmaceutical Press 2002.
4. Martínez F. Capítulo 38: Terapéutica antitrómbica. En: Sans-Sabrafen J. (Ed.) Hematología Clínica. Cuarta edición. Ediciones Harcourt 2001; 597-618.
5. Hollinger B, Pastoor T. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. Arch Intern Med, 1993; 153: 1925-1928.
6. Santamaría J. Capítulo 33. Fisiología y exploración de la hemostasia. En Sans-Sabrafen J. Ed. Hematología Clínica. Cuarta edición. Ediciones Harcourt 2001. 597-618.
7. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J. American Heart Association/American College of Cardiology. Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003; 107: 1692-1711.
8. Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001; 119: 22S-38S.
9. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. New Engl J Med 1997; 336: 1506-1511.
10. Lipton R, Klass E M. Human ingestion of a Superwarfarin Rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. JAMA, 1984; 252: 3004-5.
11. Jones E, Growe G, Naiman S. Prolonged anticoagulation in rat poisoning. JAMA, 1984; 252: 3005-3007.
12. Mullins M, Brands C, Daya M. Unintentional Pediatric Exposures: Do we really need a Prothrombin Time?. Pediatrics, 2000; 105: 402-4.
13. Corke P. Superwarfarin (Brodifacoum) poisoning. Anaesth Intensive Care, 1997; 25: 707-9.
14. Watts R, Castleberry R, Sadowski J. Accidental Poisoning with a Superwarfarin compound (Brodifacoum) in a child. Pediatrics, 1990; 86(6): 883-7.
15. Greeff M, Maschile O, Macdougall L. Superwarfarin (Bromodialone) poisoning in two children resulting in prolonged anticoagulation. The Lancet, 1987, November 28: 1269.
16. Difethialone. Ficha Técnica. Laboratorio LIPHATECH.
17. Bruno G, Howland M, McMeeking A, Hoffman R. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal Vitamin K dosing. Ann Emerg Med, 2000; 36: 262-267.
18. Robben J, Kuijpers E, Mout H. Plasma superwarfarin levels and vitamin K1 treatment in dogs with anticoagulant rodenticide poisoning. Vet Q (Netherlands), 1998; 20(1): 24-27.