RATICIDAS CON ANTICOAGULANTES

INIT CIENCIAS FORENSES



- **<u>Antiguamente</u>** se empleaban raticidas muy tóxicos y no selectivos: cianuro, arsénico, fósforo, estricnina, talio. Hoy están prohibidos o limitados. Poca eficacia al provocar muerte rápida
- **<u>En la actualidad:</u>** derivados cumarínicos y otros anticoagulantes: más selectivos, dosis múltiples.

Un porcentaje pequeño de intoxicaciones por raticidas no anticoagulantes pueden deberse a:

- **Alfa-cloralosa**
  - 3% de intoxicaciones por raticidas
  - Se metaboliza a ácido tricloroacético y tricloroetanol, depresores del SNC
- **Esctricnina, fosfuro de aluminio, fósforo, cianuros**, etc.
- En otros países como China puede haber raticidas peligrosos: **tetramina o fluoroacetamida**

Clasificación de los anticoagulantes

- **Derivados de 4-hidroxicumarina de primera generación:**
  - Warfarina, cumafeno

DE LARGA DURACIÓN O SUPERWARFARINAS

- **Derivados de 4-hidroxicumarina de segunda generación:**
  - Brodifacoum, bromadiolona, difenacoum
- **Derivados de indano-diona:**
  - Clorfacinona, difacinona, valona

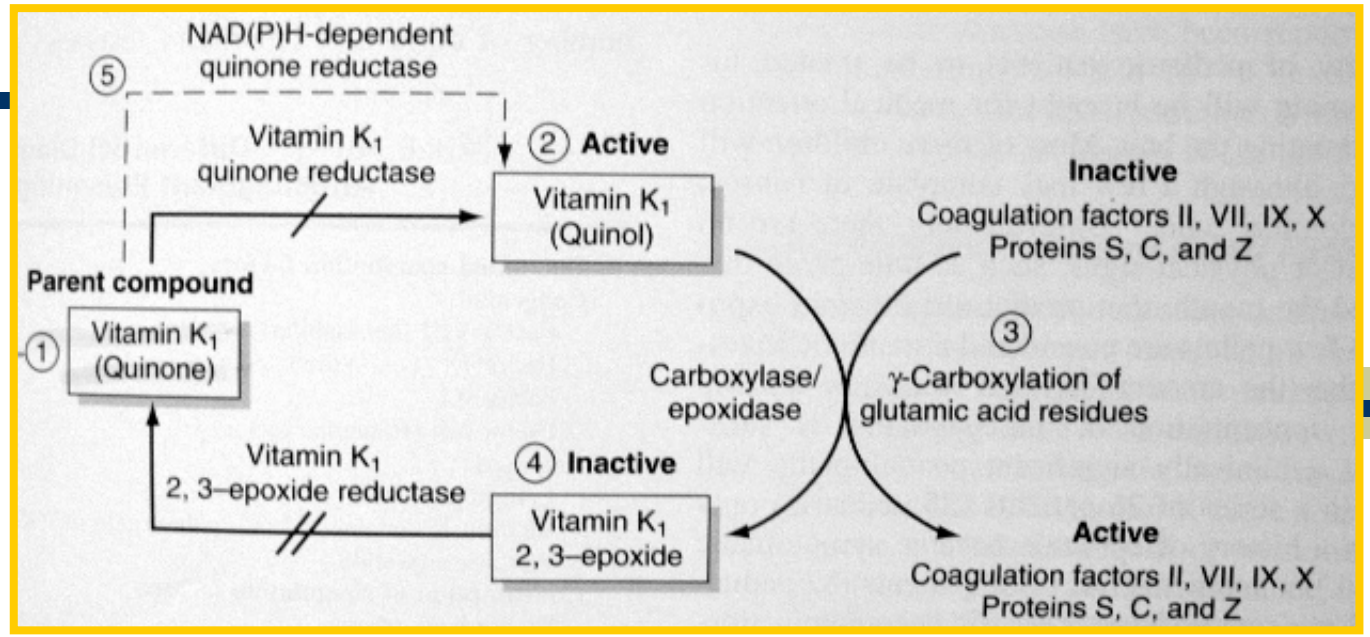
Suelen llevar asociados:
SULFAQUINOXALINA O PROLIN
Es un antibiótico cuyo objetivo es eliminar las bacterias intestinales productoras de vitamina K

Toxicidad

- Las presentaciones suelen tener 0,005% en las formulaciones domésticas.
- Un niño que tome unas pequeñas cantidades de cebo con 0,025% o 0,05% de anticoagulante no estará generalmente en riesgo.

Algunas consideraciones sobre su toxicocinética

- Absorción en estómago en 6 horas, o por exposiciones cutáneas o respiratorias masivas en trabajadores, cutáneas crónicas a formulaciones líquidas o tras fumar los gránulos como abuso
- Presentes en los huevos de gallinas que tomaron raticidas
- Las superwarfarinas son muy liposolubles, gran volumen de distribución y circulación enterohepática.
- Vida media variable: desde 42 h para la warfarina hasta 24 días para el brodifacoum.



- La carboxilasa vitamina K dependiente hepática cataliza la formación de los factores de coagulación para lo que se requiere vitamina K reducida, la vitamina K hidroquinona .
- Durante la carboxilación esta se oxida a vitamina K2,3 epóxido inactiva.
- La **Vitamina K2,3 epoxido reductasa** regenera la vitamina K hidroquinona.
- Está enzima es inhibida por los raticidas anticoagulantes. Consecuentemente, no se activan factores II, VII, IX y X, proteina C y S.

Clínica

- Aparece al día o 2 días de ingestión.
- El paciente puede estar asintomático o presentar hemorragias activas, hematuria, epistaxis, menometroragia, hematomas, hemartrosis, anemia, hemoptisis y hemorragia retroperitoneal e intracraneal

Laboratorio

- Tiempo de protrombina (se expresa como un ratio internacional normalizado o INR)
  - Realizar un control.
  - Se modifica a 18-24 h y pico a 36-72 h.
  - Afectación de 6 semanas a 8 meses en suicidas.
  - Controlarlo cada 12-24 h y si se altera, más a menudo
- Se prolonga el tiempo parcial de tromboplastina
- Niveles de complejo VII-X: más sensible y precoz
- Otros factores de coagulación, plaquetas, etc.: normales

Tratamiento: descontaminación digestiva

- Emesis o lavado gástrico en primeros 30 min, dudoso teniendo en cuenta el riesgo de traumatismo y hemorragia.
- Carbón activado a dosis múltiples

Tratamiento antidótico

- **Vitamina K1 o fitomenadiona (Konakion ®)**
  - Es la forma más potente y de duración más larga.
  - No: en ingestas dudosas o pequeñas
  - No: vitamina K3 (menadiona), forma sintética menos activa, o K4

Vitamina K1. Manejo

- En relación a pacientes tomando warfarinas como Sintrom® (acenocumarol):
  - INR <5.0 y no sangrado significativo: suspender warfarinas y retomar a dosis menores cuando el INR sea terapéutico.
  - INR 5-9 y no sangrado significativo. Lo mismo o saltarse dosis de warfarina y dar vitamina K1 5-10mg.
  - INR >9 y no hemorragia significativa, detener warfarina y dar vitamina K1 5-10mg.
  - Si hemorragia significativa y coagulopatía, plasma fresco congelado, paquete de hematíes y vitamina K1 iv lento 10mg.

Vitamina K1. Manejo

- Se suele considerar que un aumento del INR en relación con los controles indican toxicidad.
- El riesgo de sangrado es mínimo con tiempo de protrombina 1,3 a 1,5 veces el control y aumenta el riesgo exponencialmente por encima de 2 veces el control.

Vitamina K1: vía de administración y dosis

- **Administración subcutánea**.
- Luego **oral:**
  - 1-5 mg en niño ó 5-10 mg en adulto pero se llegan a necesitar muchos comprimidos diarios por corta vida media, a veces se toman hasta 100-300mg diarios, lo que hace que no se siga correctamente la pauta, y no se regenere a forma activa en presencia de superwarfarinas
- **I.V.:** casos graves con tiempo de protrombina <10% o diátesis hemorrágica. Darlo lentamente y diluido.
  - Efectos adversos: Reacciones anafilactoides y anafilácticas, shock y muerte. Si demasiado rápido, flush, cianosis, hipotensión y broncoconstricción.

Vitamina K1: Pauta

- Administración cada 6 h porque la menor vida media de los factores de coagulación es la del factorVII, de 3-5 horas.
- No obstante en la mayoría de los artículos se aprecia que la administración es **diaria** siendo así suficiente para prevenir el sangrado y corregir los factores (lo que se comprueba midiendo INR y tiempo de protrombina)
  - Se debe a que la dosificación de la Vit.K depende más de su duración de acción (que en condiciones estacionarias está cerca o excede las 24 h) que de la vida media de los factores de coagulación.

Vitamina K1: Monitorización y terminación del tratamiento

- Monitorizar hasta tiempo de protrombina normal.
- En ingestas altas monitorizar hasta 2 semanas.
- Se detiene vitamina K de manera progresiva y si aumenta el tiempo de coagulación, retomar.

Tratamiento en caso de hemorragias activas

- Aunque las dosis altas de Vitamina K1 normalizan el INR, no es tan eficaz en pacientes con hemorragias activas.
- En este caso el tratamiento de elección sería:
- **Plasma fresco ó**
- **Factor recombinante VIIa (rFVIIa) ó**
- **Concentrado de complejo trombina.**

Bibliografía consultada

- Micromedex Health Care Series Vol 153 expires 9/2012
- Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. Gunja N. et al Clin Tox 2011, 49: 385–390
- Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome. Hong J et al. J Korean Med Sci 2010; 25: 1754-8
- Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. Berny P et a. Clin Tox 2010; 48: 935–941
- Bromadiolone toxicokinetics: Diagnosis and treatment implications. Lo V et al Clin Tox 2008; 46: 703–710
- Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Caravati JM et a.. Clin Tox 2007; 45: 1-22
- Cutaneous exposure to warfarin-like anticoagulant causing an intracerebral hemorrhage: a case report Abell T et al. Clin Tox, 1994;32: 69-73
- Chlorophacinone intoxication a biological and toxicological study. Burucsa Ch et al. Clin Tox, 1989; 27: 79-89