

# Ingesta accidental de superwarfarinas

M. Beriain Rodríguez, B. Gómez Cortés, J. Benito Fernández y S. Mintegi Raso

Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

**Las denominadas superwarfarinas se desarrollaron a partir de la década de 1970 como solución a las resistencias que habían desarrollado los roedores a los raticidas hasta entonces existentes. Las superwarfarinas motivan hoy en día la mayoría de las intoxicaciones por raticidas, aunque, en nuestro país, han sido excepcionales en edad pediátrica. Se presentan cinco casos correspondientes a ingestas accidentales de superwarfarinas en menores de 4 años atendidos en 1 año en un servicio de urgencias pediátrico y una revisión de la literatura médica.**

## Palabras clave:

*Intoxicación. Niños. Superwarfarina. Raticida.*

## ACCIDENTAL INGESTION OF SUPERWARFARINS

**Superwarfarins were developed around 1970 in order to resolve the resistance developed by the rodents to the previously existing rodenticides. Superwarfarins cause, nowadays, most of the poisonings due to rodenticides. However, in our environment, it has been extremely uncommon to attend children with such poisonings. We present five children aged less than 4 years with unintentional ingestion of a superwarfarin, admitted in a Pediatric Emergency Department in 1 year time, and a revision of the literature.**

## Key words:

*Poisoning. Superwarfarin. Children. Rodenticide.*

## INTRODUCCIÓN

El contacto con una sustancia potencialmente tóxica es un motivo poco frecuente de consulta en un servicio de urgencias pediátrico (SUP)<sup>1,2</sup>, aunque su importancia desde el punto de vista de la salud pública es relevante por la potencial mala evolución de algunos casos. En la mayoría de las consultas se trata de ingestas accidentales debidas a medicamentos o productos del hogar y habitualmente no ocasionan toxicidad, bien por la escasa dosis ingerida o bien por la propia naturaleza no tóxica de la sustancia<sup>3</sup>. Sin embargo, en determinadas ocasiones

puede tratarse de un cuadro grave con riesgo vital para el niño. En estos casos es un punto clave la rapidez con la que se inicien las medidas terapéuticas. En este sentido, es esencial conocer la potencial toxicidad de cada tóxico tanto para evitar tratamientos innecesarios como para actuar con rapidez en los casos que sea preciso. Entre los productos del hogar, los raticidas son uno de los compuestos potencialmente más tóxicos<sup>4</sup>, aunque raramente dan lugar a una verdadera intoxicación.

Los raticidas incluyen un amplio espectro de compuestos, y entre ellos destacan los derivados cumarínicos e indandiónicos. Las denominadas superwarfarinas se desarrollaron a partir de la década de 1970 como solución a las resistencias que habían desarrollado los roedores a los raticidas hasta entonces existentes<sup>5,6</sup>; superando a éstos además al presentar una mayor potencia y una semivida más prolongada. Son por tanto los raticidas en cuya composición entran a formar parte las superwarfarinas los que motivan hoy en día la mayoría de las intoxicaciones por este grupo de productos<sup>5</sup>. En la tabla 1 se recogen los raticidas utilizados actualmente en España y en la tabla 2 su grado de toxicidad. Estos compuestos producen su efecto tóxico al inhibir las enzimas vitamina K 2,3-epóxido reductasa y vitamina K quinona reductasa<sup>7</sup>. Impiden así la activación de la vitamina K y, secundariamente, la de los factores de coagulación dependientes de ésta (II, VII, IX, X). El efecto antiprotrombina (factor II) es el que permite determinar en la práctica si existe o no una verdadera intoxicación, ya que este efecto se traduce en un alargamiento del tiempo de protrombina, y puede verse afectado también en los casos más graves el tiempo parcial de tromboplastina activada. El hecho de que estos anticoagulantes no puedan actuar sobre los factores de la coagulación ya activados circulantes explica que el efecto anticoagulante tarde habitualmente horas o días en comenzar. Las manifestaciones clínicas varían según la dosis ingerida; aunque la mayoría de los casos cursan sin ninguna sintomatología, pueden llegar a producir hemorragias graves e incluso la muerte.

**Correspondencia:** Dr. S. Mintegi Raso.

Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, 12. 48902 Baracaldo. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: santiago.mintegi@osakidetza.net

Recibido en septiembre de 2007.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

**TABLA 1. Rodenticidas inscritos en el Registro Oficial de plaguicidas de uso en salud pública; ingredientes activos técnicos, número de formulados y usos registrados**

	D	A	A/IA	A/D	A/D/IA	Total
<b>Cumarínicos</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>26</b>	<b>50</b>	<b>275</b>	<b>360</b>
Bromadiolona*	1	–	14	32	129	176
Brodifacoum*	–	–	5	8	73	86
Difenacoum*	1	–	3	4	53	61
Warfarina	–	7	–	6	11	24
Difetialona*	–	–	–	–	7	7
Cumatetralilo*	–	–	2	–	2	4
Flocoumafen*	–	–	2	–	–	2
<b>Indandiónicos</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>34</b>	<b>52</b>
Clorofacinona *	–	1	8	8	33	50
Difacinona *	–	–	–	1	1	2

\*Superwarfarinas.

D: doméstico; A: ambiental; IA: industria alimentaria.

Adaptado de Moreno et al<sup>9</sup>.

**TABLA 2. Clasificación toxicológica del ingrediente técnico activo y los diferentes formulados. Todos los formulados se clasifican como nocivos**

Tipos	IAT			Formulados		
	N	T	MT	N	T	MT
<b>Rodenticidas</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>27</b>	<b>416</b>	–	–
<b>Cumarínicos</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>360</b>	–	–
Bromadiolona*	10	3	6	176	–	–
Brodifacoum*	2	4	5	86	–	–
Difenacoum*	6	1	5	61	–	–
Warfarina	–	4	1	24	–	–
Difetialona*	–	–	2	7	–	–
Cumatetralilo *	–	–	1	4	–	–
Flocoumafen	–	–	1	2	–	–
<b>Indandiónicos</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>52</b>	–	–
Clorofacinona*	5	2	4	50	–	–
Difacinona*	–	–	1	2	–	–

\*Superwarfarinas.

IAT: ingrediente técnico activo; N: nocivo; T: tóxico; MT: muy tóxico.

Adaptado de Moreno et al<sup>9</sup>.

En un estudio llevado a cabo por la American Association of Poison Control Centres, en un período de 4 años (2000-2003) se recogieron 65.891 exposiciones a superwarfarinas, de las cuales el 96% fueron no intencionadas y el 89% correspondían a niños menores de 6 años. En el 95% de los casos la exposición fue secundaria a la ingesta del producto y un 98% de los casos sucedieron en el hogar. En casi la totalidad de los casos (99%) se trataba de intoxicaciones agudas<sup>8</sup>.

Durante el año 2006 fueron atendidos en nuestro SUP 201 episodios por contacto con sustancias potencialmen-

te tóxicas, de los cuales el 42% correspondía a productos no medicamentosos, incluyendo cinco casos de ingesta de raticidas. En los cinco, el compuesto implicado era una superwarfarina, tóxico que no se había registrado en series previas de nuestro SUP<sup>2</sup>.

Las superwarfarinas son sustancias anticoagulantes potencialmente muy tóxicas. El hecho de que los episodios de intoxicación en que estén implicadas sean muy poco frecuentes y que su tratamiento en la edad pediátrica varíe con respecto al adulto puede hacer que se tomen medidas equivocadas cuando nos enfrentamos a ellos.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

Varón de 22 meses, sin antecedentes personales de interés, que consulta tras posible ingesta accidental 45 min antes de un raticida que contiene difetialona. La familia refiere haber encontrado al niño con 3-5 pastillas granuladas en la boca. A su llegada a urgencias, el paciente se encuentra asintomático y con una exploración física normal.

Se contacta telefónicamente con el Instituto Nacional de Toxicología, que recomienda la descontaminación con carbón activado y la realización de un estudio de coagulación en el momento de la consulta y un segundo control a las 36 h de la posible ingesta. Se le mantiene en observación 5 h, persistiendo en todo momento asintomático y con exploración física anodina. El paciente recibe el alta domiciliaria, pero se le remite nuevamente a nuestro SUP para control analítico a las 36 h, cuyo resultado es normal.

### Caso 2

Niño de 3 años que acude al SUP tras posible ingesta accidental 1 h antes de un raticida que contiene bromadiolona. No presenta síntomas ni hallazgos físicos de interés.

Se contacta telefónicamente con el Instituto Nacional de Toxicología. Recibe una dosis de carbón activado y se le realiza un primer estudio de coagulación en esa visita y un segundo 36 h después, ambos con resultados normales.

### Casos 3, 4 y 5

Hermanos trillizos de 2 años de edad que acuden al SUP por sospecha de ingesta accidental de un raticida que contiene clorofacinona. La familia refiere haberles encontrado con un sobre del raticida abierto sin poder confirmar la ingesta. Han sido previamente valorados en su centro de salud, y han recibido una dosis de carbón activado a los 10 min de la posible ingesta.

Como única sintomatología asociada, han presentado un vómito transcurridos más de 30 min tras la administración del tratamiento de descontaminación. La explora-

TABLA 3 Características clínico-epidemiológicas y de manejo de los casos presentados

	Edad	Intoxicación	Sustancia implicada	Tiempo tras la ingesta	Síntomas asociados	Descontaminación	Estudio de coagulación	Evolución
Caso 1	22 meses	Accidental, en el hogar	Difetialona	45 min	Ninguno	Sí, carbón activado	Sí, IP 100 %	Buena. Control normal
Caso 2	3 años	No referido	Bromadialona	60 min	Ninguno	Sí, carbón activado	Sí, IP 100 %	Buena. Control normal
Caso 3	2 años	Accidental, en el hogar	Clorofacinona	60 min	Ninguno	Sí, carbón activado	Sí, IP 100 %	Buena. Control normal
Caso 4	2 años	Accidental, en el hogar	Clorofacinona	60 min	Ninguno	Sí, carbón activado	Sí, IP 99,4 %	Buena. Control normal
Caso 5	2 años	Accidental, en el hogar	Clorofacinona	60 min	Ninguno	Sí, carbón activado	Sí, IP 100 %	Buena. Control normal

IP: índice de protrombina.

ción física de los tres es anodina. Se contacta telefónicamente con el Instituto Nacional de Toxicología. Se realizan estudio de coagulación y control a las 36 h, con resultado normal en ambas pruebas.

Los cinco casos evolucionaron bien. Las características clinicoepidemiológicas y de tratamiento se recogen en la tabla 3.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los raticidas utilizados hoy en día en España<sup>9</sup> y Estados Unidos<sup>8,10</sup> contienen como principio activo un anticoagulante de larga acción y se engloban bajo el término de "superwarfarinas". Sus principales ventajas como raticidas frente a la warfarina empleada antiguamente son su mayor potencia y el disponer de una semivida larga, que supera la de los factores de coagulación circulantes. El hecho de que no pueda actuar sobre éstos, ya activos, hace que el inicio del efecto anticoagulante, y en consecuencia la prolongación del índice de protrombina (IP) pueda retrasarse varias horas e incluso días<sup>5,6,8</sup>. El IP es, por tanto, el mejor test de detección siempre que se realice 48-72 h después del supuesto contacto con el raticida (su realización antes de este plazo en pacientes asintomáticos podría infradiagnosticar casos)<sup>8</sup>.

En los cinco casos presentados se realizó un estudio de coagulación a su llegada al SUP para disponer de unos valores de referencia con los que comparar los que se obtuvieran tras el plazo indicado. Todos los niños eran menores de 6 años y la exposición fue accidental y vía oral, aunque sólo en uno de los casos se encontró al niño con pastillas del producto en cuestión en la boca (en el resto, los pacientes se encontraban jugando con el raticida). Se les realizó también un control de la coagulación a las 36 h postexposición con resultado en todos ellos normal.

La técnica de descontaminación gastrointestinal de elección en la edad pediátrica es la administración de carbón activado<sup>11</sup>. En el caso de las superwarfarinas, su absorción puede teóricamente reducirse mediante la administración de este producto; sin embargo, en varios

artículos que comparan el pronóstico de los pacientes tras la administración o no de carbón activado no se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos<sup>10,12</sup>.

Por otra parte, el antídoto lógico de estas sustancias sería un suplemento de vitamina K, pero también en este caso se recomienda que la decisión de administrarla se base en la confirmación de una coagulopatía y que no se realice como medida profiláctica<sup>7,8,12</sup>. La vitamina K<sub>1</sub> sería el tratamiento específico de elección (las formas K<sub>3</sub> y K<sub>4</sub> deben metabolizarse en el hígado para transformarse en vitamina K<sub>1</sub> y no son útiles como tratamiento de mantenimiento). Las intoxicaciones por superwarfarinas podrían requerir en ocasiones hasta 40 mg/kg (en 3-5 dosis) con monitorización del IP para confirmar su normalización<sup>13</sup>.

Según las guías de actuación más recientes, aunque no se ha podido establecer la mínima dosis tóxica, la ingesta accidental por parte de niños menores de 6 años no ha dado lugar a hemorragia clínica en ninguno de los 20.000 casos descritos en la literatura médica<sup>8</sup>, por lo que concluyen que salvo en situaciones extremas (p. ej., pica), estos niños no llegan a ingerir una dosis tóxica y en ellos no sería necesario tan siquiera la realización de estudios de laboratorio<sup>7,8,10,12,14,15</sup>. Sí se recomienda realizar estos estudios pasadas 48-72 h en niños mayores de 6 años, en los cuales la dosis ingerida, aunque sea por un mecanismo accidental, puede alcanzar la teórica dosis tóxica<sup>7,8</sup>. Dada la ya citada larga semivida de estos tóxicos, en este grupo de edad estaría indicado realizar un estudio de coagulación a un paciente asintomático, aunque el contacto referido hubiera sucedido días o semanas antes, ya que cuando el IP comienza a alargarse por efecto de la superwarfarina, el paciente está como norma general asintomático.

También se recomienda el estudio de coagulación en pacientes sintomáticos, sospechas de autólisis o abuso, ingesta crónica o toma asociada de otros anticoagulantes<sup>8,16</sup>.

Dado que en los cinco casos descritos se trataba de pacientes menores de 6 años que consultaban por posi-

ble ingesta accidental y que estuvieron en todo momento asintomáticos, en ninguno de ellos hubiese estado indicada la realización de medidas de descontaminación ni el estudio de la coagulación. El conocimiento de las guías de actuación existentes ante intoxicaciones por tóxicos poco comunes puede ahorrar pruebas complementarias y tratamientos innecesarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: A 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:334-8.
2. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, Vázquez Ronco MA, Fernández Landaluze A, Gortazar Arias P, Grau Boldo G. Intoxicaciones en urgencias: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *An Esp Pediatr.* 2002;56:23-9.
3. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *N Engl J Med.* 2000;342:186-91.
4. Marcus S. Toxicity, Rodenticide. e-Medicine, last updated April 18 2006. Disponible en: [www.emedicine.com/emerg/topic511.htm](http://www.emedicine.com/emerg/topic511.htm) [Acceso: 11 de noviembre de 2007].
5. Long-Acting anticoagulant rodenticides. Iowa Statewide Poison Control Center. Disponible en: [www.iowapoisson.com/index.asp?pageID=150](http://www.iowapoisson.com/index.asp?pageID=150) [Acceso: 5 de noviembre de 2007].
6. Rodenticides. National Pesticide Information Center. Disponible en: [www.npic.orst.edu/RMPP/rmpp\\_ch17](http://www.npic.orst.edu/RMPP/rmpp_ch17) [Acceso: 5 de noviembre de 2007].
7. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. [Abstract]. *Toxicological Reviews.* 2005;24:259-69.
8. Martin Caravati E, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Cobaugh DJ, et al. Long-Acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol.* 2007;45:1-22.
9. 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 Publica.* 2004;785-16.
10. Sheperd G, Klein-Schwartz W, Anderson BD. Acute, unintentional pediatric brodifacoum ingestions. *J Pediatr Emerg Care.* 2003;19:62.
11. Bateman DN. Gastric decontamination. A view for the millennium. *J Accid Emerg Med.* 1999;16:84-6.
12. Ingels M, Lai C, Tai W, Manning BH, Rangan C, Williams SR, et al. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med.* 2002;40:73-8.
13. Mencías Rodríguez E, Mayero Franco LM. Manual de toxicología básica. Madrid: Díaz Santos Editores; 2000.
14. Kendrick DB. Mosquito repellents and superwarfarin rodenticides. Are they really toxic in children? *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:180-3.
15. Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: Do we really need a prothrombin time? *Pediatrics.* 2000;105:402-4.
16. Watts RG, Castleberry RP, Sadowski JA. Accidental poisoning with a superwarfarin compound (brodifacoum) in a child. *Pediatrics.* 1990;86:883-7.