

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNAN-MANAGUA



TRABAJO MONOGRÁFICO
PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

**TÍTULO: CARACTERÍSTICAS DEL MANEJO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS
DE LAS INTOXICACIONES POR RODENTICIDAS EN EL HOSPITAL DEL
NIÑO DE PANAMÁ, PERIODO 2010-2015.**

AUTORES: DR. ALEXIS BASO CISNEROS
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DRA. JOHANA TORRES FLORES
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PANAMÁ, 2016

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 3. JUSTIFICACIÓN..... | 5 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 6 |
| 5. OBJETIVOS..... | 7 |
| 4.1 Objetivo general..... | 7 |
| 4.2 Objetivos específicos..... | 7 |
| 6. MARCO TEÓRICO..... | 8 |
| 5.1 Antecedentes..... | 8 |
| 5.2 Epidemiología..... | 8 |
| 5.3 Características generales..... | 8 |
| 5.3.1 Descripción y utilización..... | 8 |
| 5.3.2 Clasificación de los rodenticidas..... | 9 |
| 5.4 Toxicocinética y Toxicodinamia..... | 11 |
| 5.5 Diagnóstico..... | 15 |
| 5.5.1 Clasificación del cuadro clínico..... | 16 |
| 5.5.2 Pruebas de laboratorio..... | 16 |
| 5.6 Tratamiento..... | 17 |

| | |
|--|----|
| 7. METODOLOGÍA..... | 26 |
| 6.1 Tipo de estudio..... | 26 |
| 6.2 Universo y muestra..... | 26 |
| 6.3 Criterios de inclusión..... | 26 |
| 6.4 Criterios de exclusión..... | 26 |
| 6.5 Método de recolección de la información..... | 26 |
| 6.6 Plan de análisis de los resultados..... | 27 |
| 6.6 Variables..... | 27 |
| 6.7 Definición operacional de las variables..... | 28 |
| 6.7 Aspectos éticos..... | 29 |
| 8. RESULTADOS..... | 30 |
| 9. DISCUSIÓN..... | 40 |
| 10. CONCLUSIONES..... | 43 |
| 11. RECOMENDACIONES..... | 44 |
| 12. REFERENCIAS..... | 45 |
| 13. ANEXOS | 46 |

RESUMEN

Introducción: Los rodenticidas son uno de los compuestos más tóxicos y de fácil acceso por los niños en el hogar. Su ingestión produce manifestaciones clínicas variables, desde hemorragias graves y muertes, hasta pacientes asintomáticos dependiendo de la dosis. Existe poca información en los países de América Latina sobre las intoxicaciones por rodenticidas en niños, y no hay ningún estudio en Panamá, por lo que nuestro objetivo es determinar las características del manejo clínico-epidemiológicas de dichas intoxicaciones en la edad pediátrica.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo que incluye a todos los pacientes del Hospital del Niño José Renán Esquivel, con diagnóstico de egreso de intoxicación por rodenticida, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015. Se revisaron expedientes clínicos y se aplicó una encuesta para la recolección de la información. Los datos fueron analizados por técnicas estadísticas descriptivas convencionales y el programa Excel.

Resultados: Revisamos 50 casos de intoxicación por rodenticida durante el periodo de estudio. El grupo etario mayormente afectado correspondió a los pacientes lactantes mayores con un 56%, seguido por los niños en edad preescolar (34%), lactantes menores (6%) y escolares (4%). El sexo masculino predominó (56%), razón de masculinidad de 1,3. El 76% de los pacientes provenían de la Provincia de Panamá y en el mes de abril se registró el mayor número de pacientes (16%). En el 50% de los pacientes se pudo determinar el principio activo del rodenticida, y todos correspondían a rodenticidas anticoagulantes, predominando las hidroxicumarinas de segunda generación, siendo el más frecuente Brodifacoum (24%). Se logró determinar el lugar donde ocurrió el evento en el 66% de los pacientes, la mayoría ocurrió dentro de su hogar (46%). El 98% de las intoxicaciones fueron de modo accidental. La mayoría (76%) permanecieron asintomáticos, sólo se registró algún síntoma o signo en el 24% de ellos, predominando los de tipo gastrointestinal, siendo más frecuente el vómito (8%). De los 13 pacientes que mostraron alguna alteración en las pruebas de coagulación, ninguno presentó manifestaciones de sangrado. Se registraron dos casos de epistaxis, uno de ellos asociado a la colocación de sonda nasogástrica y tres casos descritos de sangrado en vía digestiva, dos de ellos a nivel prehospitalario (un sangrado bucal durante intento de extracción, otro con salida de sangre durante el lavado gástrico en centro de atención primaria) y un caso de sangre oculta positiva en heces asociado a uncinaria, todos con pruebas de coagulación normales y asintomáticos durante su hospitalización. El método de descontaminación digestiva más utilizado fue el lavado gástrico en un 52%. El antídoto (vitamina K1), fue utilizado en el

52% de los casos, siendo la vía más frecuente de administración, la intravenosa. Durante el periodo de estudio se encontró un 0% de letalidad y todos los pacientes fueron dado de alta, con un promedio de estancia hospitalaria de 1.98 días.

Conclusiones: Las intoxicaciones son más frecuentes en lactantes mayores, del sexo masculino, Brodifacoum es el principal rodenticida involucrado, casi todas son de modo accidental y ocurren en el hogar, la mayoría de los casos permanecen asintomáticos, no se registraron casos severos, a más de la mitad de los casos se les aplicó alguna medida de descontaminación digestiva y vitamina K.

Discusión: El estudio demuestra coincidencia con la literatura revisada en cuanto a edades pediátricas más afectadas, lugar donde ocurrió la intoxicación y la presencia de superwarfarinas como principal rodenticida responsable de los casos, así como la ausencia de manifestaciones clínicas severas. Hubo diferencias en relación a la mayor frecuencia de medidas de descontaminación y uso de vitamina K en los pacientes en nuestro estudio, pero similar a otros estudios no se registraron muertes.

INTRODUCCIÓN

El contacto con una sustancia potencialmente tóxica, en la mayoría de las consultas de pacientes pediátricos, 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. 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 oportunamente en los casos que sea preciso.

Entre los productos del hogar, los rodenticidas son uno de los compuestos potencialmente más tóxicos. La ingestión de rodenticidas por niños representa un significativo número de intoxicaciones reportadas al Sistema de Vigilancia de Exposición Tóxica (TESS) datos recopilados por la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC). Entre 1992 y 2001, TESS reportó un total de 161,355 intoxicaciones por rodenticidas en pacientes menores de 19 años ⁽¹⁾.

Los rodenticidas 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; 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. Estos compuestos producen su efecto tóxico al inhibir las enzimas vitamina K 2,3-epóxido reductasa y vitamina K quinona reductasa. Impiden así la activación de la vitamina K y, secundariamente, la de los factores de coagulación dependientes de ésta (II, VII, IX, X) ⁽²⁾.

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.

Según datos de la AAPCC, 10.822 exposiciones a anticoagulantes superwarfarínicos y 2.838 exposiciones a warfarina fueron reportados a los centros de toxicología de EE.UU. en 2009. Más del 79% (10.847) de estas exposiciones ocurrió en niños menores de 6 años. Más del 94% (12.875) de todas las exposiciones de warfarina o superwarfarina involucró la exposición involuntaria al rodenticida. A pesar de la gran cantidad de exposiciones ocurren pocos casos de gravedad o muerte por estos productos ⁽³⁾.

El rodenticida ideal sería aquel que sea tóxico para los roedores y no para los humanos, sin embargo, aún no ha sido desarrollado. De esta forma, el riesgo de intoxicación en las ingestiones no intencionales en niños es importante ya que la toxicidad es similar para humanos y el objetivo (roedores); y el riesgo de exposición a cebos para roedores es elevado por compartir el entorno con humanos y otros mamíferos. El riesgo relativo de intoxicación luego de probar una cantidad no intencional de rodenticida está determinado principalmente por su composición y concentración de ingredientes activos. La EPA actualmente aprueba cuatro rodenticidas para uso interior: anticoagulantes, colecalciferol, brometalina y fosforo de zinc. Otros en desuso, ilegales o productos no aprobados para uso interior poseen más peligro para niños aun con ingestas de pequeñas cantidades (Ej. estricnina, arsénico, fosforo blanco y monofluoracetato de sodio) ⁽⁴⁾.

Su presentación comercial es variada, encontrándose formulaciones tales como pellets, pasta, minibloques, bloques o granos. Suelen estar coloreados lo que aumenta el riesgo de ingesta en niños por ser llamativos visualmente. Algunos fabricantes añaden a la formulación del rodenticida compuestos amargantes, como el benzoato de denatonio (Bitrex), sin alterar su efectividad en roedores. Las intoxicaciones asociadas a dichas exposiciones en su mayoría son de tipo accidental, sin embargo, los adolescentes pueden consumirlos intencionalmente con fine suicidas, siendo más propensos a intoxicaciones graves.

En la actualidad existe una utilización masiva de estos productos, relacionado a su fácil acceso, escasa regulación y conocimiento insuficiente de la peligrosidad de dichos agentes. Si bien, los productos anticoagulantes, son los rodenticidas más comunes reportados a los centros de control de intoxicaciones, el médico no debe asumir que todas las exposiciones envuelven a estos productos.

JUSTIFICACIÓN

Existe una natural inclinación de los niños a explorar el medio que les rodea y llevarse todo lo que encuentren a la boca, fundamentalmente en las edades en que las intoxicaciones son más frecuentes. En un estudio llevado a cabo por la APCC, 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 ⁽²⁾.

Las frecuentes consultas reportadas a los centros de intoxicaciones de niños con ingestiones agudas de rodenticidas, la poca información existente en los países de América Latina, así como la no existencia de estudios anteriores sobre este aspecto en nuestro medio, nos motivaron a realizar esta investigación para conocer el comportamiento de algunas variables clínicas y epidemiológicas de dichas intoxicaciones en la edad pediátrica.

Es necesario conocer y actualizar las características de las intoxicaciones por rodenticidas, su magnitud y su dinámica a nivel local, a fin de tener los elementos objetivos para la formulación de programas efectivos de educación y prevención acerca de dichas intoxicaciones; conducentes a disminuir la accesibilidad a estos productos potencialmente tóxicos, aumentar la vigilancia de los grupos más vulnerables y hacer que la comunidad acceda a centros de información y de urgencia, a fin de solicitar orientación acerca del manejo inmediato del niño expuesto a estas sustancias.

Con el propósito de contribuir a estos fines, nos planteamos como objetivo determinar las características del manejo clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de intoxicación por rodenticidas, egresados del Hospital del Niño José Renán Esquivel durante los años 2010 al 2015.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El envenenamiento por plaguicidas es un serio problema de salud que afecta a los niños en forma desproporcionada. Los plaguicidas están diseñados para matar, reducir o repeler los insectos, hierbas, roedores, hongos y otros organismos que puedan amenazar la salud pública y las economías de las naciones. Pero cuando se manejan o depositan inadecuadamente, estos químicos pueden afectar la salud humana. El uso residencial de rodenticidas representa para los niños un alto riesgo de intoxicación accidental y es conocido por la EPA que más de 10,000 exposiciones a rodenticidas ocurren cada año en EE.UU, prácticamente todas las llamadas a los Centros de Control de Intoxicaciones conciernen a niños menores de 6 años. Las intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes pueden provocar equimosis, petequias y hematomas en diferentes partes del cuerpo, principalmente aquellas sometidas a roces; otras alteraciones son epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melena, hematuria y en casos graves, cuadro de shock con sangrado en órganos internos, hemorragia subaracnoidea, epidural, adrenal, articular, retroperitoneal o pericárdica, provocando hasta la muerte.

En el estudio de Shepherd G et al. 2002, de 10,762 casos de ingestión accidental aguda de brodifacoum, aunque 67 pacientes evidenciaron coagulopatía, no hubo intoxicaciones graves ni muertes, 38 con efectos leves y 54 moderados, el 50% fue manejado ambulatoriamente y aproximadamente la mitad de los niños recibieron algún forma de descontaminación gastrointestinal la cual no tuvo efectos en los resultados ⁽⁴⁾.

En otro estudio Ingels et al. 2002, examinó 545 niños con ingestión accidental de rodenticidas superwarfarínicos sin descontaminación, no reportando coagulopatía con manifestaciones clínicas graves; dos pacientes tuvieron un INR de ≥ 1.5 (1.5 y 1.8) sin síntomas, dos pacientes presentaron epistaxis con un INR normal a las 48h y otro tuvo una costra con pequeño sangrado en la nariz sin otro síntoma del cual no se disponía laboratorios ⁽⁵⁾.

Smolinske S. et al. en su estudio de 110 niños con ingestión accidental de superwarfarinas, 8 tuvieron un TP (paciente/control) >1.2 indicativo de anticoagulación y la intoxicación aguda fue evidenciada por dolor abdominal transitorio, vómitos y sangre positiva en heces en 2 pacientes ⁽⁶⁾.

Se desconoce el número de niños que están involucrados en este tipo de intoxicaciones en nuestra región, pero basándonos en la experiencia, gran cantidad de casos y consultas a los centros toxicológicos de otros países por exposiciones a rodenticidas, consideramos que es importante conocer cuáles son las características del manejo clínico epidemiológicas de las intoxicaciones por Rodenticidas en los pacientes pediátricos en el Hospital del Niño José Renán Esquivel de Panamá.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características del manejo clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos egresados del Hospital del Niño José Renán Esquivel con diagnóstico de intoxicación por rodenticida durante el periodo de 2010 a 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Describir las características epidemiológicas de los pacientes en estudio.
- 2- Determinar el cuadro clínico de los pacientes en estudio.
- 3- Identificar el manejo médico de los pacientes en estudio.

MARCO TEÓRICO

I. Antecedentes.

A inicios del siglo XX se descubrieron los anticoagulantes al investigar la muerte por enfermedad hemorrágica de un ganado vacuno en Wisconsin, Estados Unidos, que se produjo por la ingestión de heno de trébol dulce descompuesto. En 1939, Campbell y Link identificaron a la bishidroxicumarina o dicumarol como el agente tóxico. En 1948 se introdujo como un rodenticida extremadamente efectivo a la warfarina, cuyo nombre se derivó del acrónimo del titular de la patente, Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) (1). En 1951 se presentó un caso de intento autolítico en un integrante del ejército, el cual sobrevivió a una dosis masiva de este rodenticida. Desde ese momento, los anticoagulantes han sido utilizados como agentes terapéuticos, fundamentalmente para la prevención de la enfermedad tromboembólica.

Posteriormente en los años 70, fueron desarrollados anticoagulantes de acción más prolongada, mejor conocidos como superwarfarinas (hidroxicumarinas e indandionas). En la actualidad, la mayoría de los cebos disponibles para ratas y ratones contienen este anticoagulante de acción prolongada.

II. Epidemiología.

Según datos de la Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento (AAPCC), 10.822 exposiciones a anticoagulantes superwarfarínicos y 2.838 exposiciones a warfarina fueron reportados a los centros de toxicología de EE.UU. en 2009. Más del 79% (10.847) de estas exposiciones ocurrió en niños menores de 6 años. Más del 94% (12.875) de todas las exposiciones de warfarina o superwarfarina involucró la exposición involuntaria al rodenticida. Ocurren pocos casos de gravedad o muerte por estos productos (3).

Las exposiciones a rodenticidas suelen ser más frecuente en niños y mujeres. Son causantes importantes de intoxicaciones accidentales en niños menores de cinco años, después de medicamentos (acetaminofén, antihipertensivos, antitusígenos), hidrocarburos y alimentos con cuadros clínicos tan severos que pueden llevar a la víctima a un colapso agudo, requiriendo ingreso a unidad de cuidado crítico (7).

III. Características generales.

1. Descripción y utilización:

Los rodenticidas anticoagulantes son sustancias derivadas de la 4-hidroxicumarina y de la indano-1,3-diona (o indandionas), que son utilizados para el control de roedores, provocándole la muerte por diferentes mecanismos: inhibiendo sus sistemas de coagulación sanguínea, bloqueando la enzima acetil colinesterasa, alterando el ciclo de Krebs y por inhibición de sistemas enzimáticos con desplazamiento celular de iones (3,7).

A las hidroxycumarinas que se usaron inicialmente se les clasifica como anticoagulantes de primera generación, perteneciendo a este grupo compuestos tales como warfarina, coumaclor y coumatetralil; en el grupo de los de segunda generación o superwarfarínicos se encuentran sustancias derivados de la cumarinas y de la indandionas. En el grupo de las hidroxycumarinas se encuentran: difenacoum (Ratak), bradifacoum (Klerat), bromadiolona (Contrac, Lanirat, Ratex) y cumatetralil (Racumin); en el grupo de las indandionas están: difacinona (Matex), clorofacinona (Ramucide) y pindona.

Su presentación comercial es variada, encontrándose formulaciones tales como pellets, pasta, minibloques, bloques o granos. Suelen estar coloreados lo que aumenta el riesgo de ingesta en niños por ser llamativos visualmente. Algunos fabricantes añaden a la formulación del rodenticida compuestos amargantes, como el benzoato de denatonio (Bitrex), sin alterar su efectividad en roedores. Las intoxicaciones asociadas a dichas exposiciones en su mayoría son de tipo accidental, sin embargo, los adolescentes pueden consumirlos intencionalmente con fine suicidas, siendo más propensos a intoxicaciones graves.

En la actualidad, la mayoría de los compuestos anticoagulantes en los rodenticidas disponibles son de acción prolongada (superwarfarinas). Brodifacouma es el ingrediente activo más común en los rodenticidas disponibles en el comercio en Estados Unidos; se encuentra en una concentración de 0.005% ⁽⁸⁾. Es utilizado en la agricultura, en el medio urbano y los hogares para el control de roedores, se encuentran listos para usarlos en forma de sólida, granulada, pellets y cebos. Por lo que la presente literatura está orientada a la descripción, toxicodinamia, toxicocinética, cuadro clínico provocado por estos compuestos (superwarfarinas); así como su tratamiento.

2. Clasificación de los rodenticidas.

a. **Rodenticidas sintéticos orgánicos.**

- ✓ Ácido fluoroacético y sus derivados:
 - Fluoroacetato de sodio
 - Fluoroacetamida
 - Fluoroetanol
 - Otros
- ✓ Derivados de ureas: { Piriminyl (Vacor ®)
- ✓ Tioureas: { Antu

✓ Compuestos relacionados con la vitamina D: } Ergocalciferol
Colecalciferol

✓ } Warfarina
Coumatetrail (Racumin)
Compuestos anticoagulantes:
Difacinona
Bradifacoum (Klerat)
Clorofacinona (Ramucide)
Difenacoum (Ratak)

b. Otros rodenticidas: } Sulfato de talio
Estricnina

Tabla1. Clasificación de los rodenticidas anticoagulantes.

| Hidroxicumarinas | | INDANDIONAS |
|--------------------|--------------------------------------|---------------|
| Primera Generación | Segunda Generación (Superwarfarinas) | |
| Warfarina | Brodifacouma | Clorofacinona |
| Cumaclor | Bromadiolona | Difacinona |
| Cumafuril | Difenacoum | Pindona |
| Coumatetrail | Difetialona | Valona |
| | Flocumafen | |

Las intoxicaciones asociadas a dichas exposiciones en su mayoría son de tipo accidental observándose alteraciones en las pruebas de coagulación en contados casos.

Tabla 2. Algunos productos comerciales a base de rodenticidas anticoagulantes:

| Nombre Químico | Nombre Comercial |
|----------------------|------------------------------------|
| Brodifacoum | Klerat, Talon |
| Bromadiolona | Contrat, Lanirat, Ratex |
| Clorofacinona | Ratomet |
| Coumatetralil | Racumin |
| Difacinona | Matex, Ramix |
| Flocoumafen | Storm |
| Warfarina | Raticin, Rodex, Ratoxin, Warfatodo |

IV. Toxicocinética y toxicodinamia.

1. Absorción, distribución, biotransformación y excreción.

La biodisponibilidad oral de la warfarina es cercana al 100%. Otra vía importante es la respiratoria, para quienes preparan las formulaciones. La proporción de lo que se absorbe a través de la piel intacta es muy baja.

Usualmente la warfarina se detecta en sangre a la hora después de su ingestión y el pico de concentración plasmática ocurre entre 2 a 8 horas. Posee una alta unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente 97-99%), principalmente a la albúmina. Este alto grado de unión a la proteína plasmática es uno de los muchos mecanismos de interacción con otros fármacos.

La warfarina se distribuye al hígado, pulmones, bazo y riñones. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,14 l/Kg (volumen equivalente al espacio de la albúmina). Cruza la placenta y se conoce que es teratogénica. Se metaboliza por múltiples isoenzimas hepáticas (incluyendo CYP1A2, 3A4 y 2C9) predominantemente a metabolitos hidroxilados inactivos, los cuales son excretados en la bilis y subsecuentemente en las heces. También se metaboliza por reductasas a metabolitos reducidos (alcoholes de warfarina), los cuales son excretados vía los riñones en la orina. El metabolismo de la warfarina se puede alterar por la disfunción hepática o la edad avanzada, pero no es afectado cuando hay deterioro renal.

La vida media después de una sola dosis es aproximadamente 1 semana; sin embargo, el rango efectivo de vida media está entre 20 a 60 horas (promedio aproximado de 40 horas). En uso terapéutico, el efecto anticoagulante de la warfarina ocurre dentro de las 24 horas después de la administración del medicamento.

Las superwarfarinas o warfarinas de segunda generación poseen una buena absorción oral. También se absorben por la vía dérmica y la inhalatoria. Brodifacouma se absorbe en el estómago con facilidad en las primeras 6 horas.

Son más liposolubles y alcanzan una mayor concentración en el hígado que las de primera generación ya que se unen fuertemente a sitios lipofílicos. Estas sustancias saturan las enzimas hepáticas en concentraciones muy bajas. En casos de sobredosis se ha evidenciado una eliminación de orden cero.

La vida media terminal es mayor: en un caso de sobredosis en el que se realizaron mediciones séricas se encontró una vida media de brodifacouma de 56 días ⁽³⁾. Los superwarfarínicos se acumulan en hígado y en grasas; presentan circulación enterohepática y son eliminados en las heces y en la orina.

Estos factores hacen que las superwarfarinas sean 100 veces más potentes que la warfarina y muestren una duración de acción más prolongada, la cual puede ir de semanas a meses después de una sola dosis. Se reportó letalidad de ratas luego de 21 días después de ingerir estas sustancias y se han informado vidas medias en animales que van de 6 a 160 días ⁽³⁾. En la actualidad, la mayoría de las intoxicaciones son causadas por superwarfarinas.

2. Toxicodinamia:

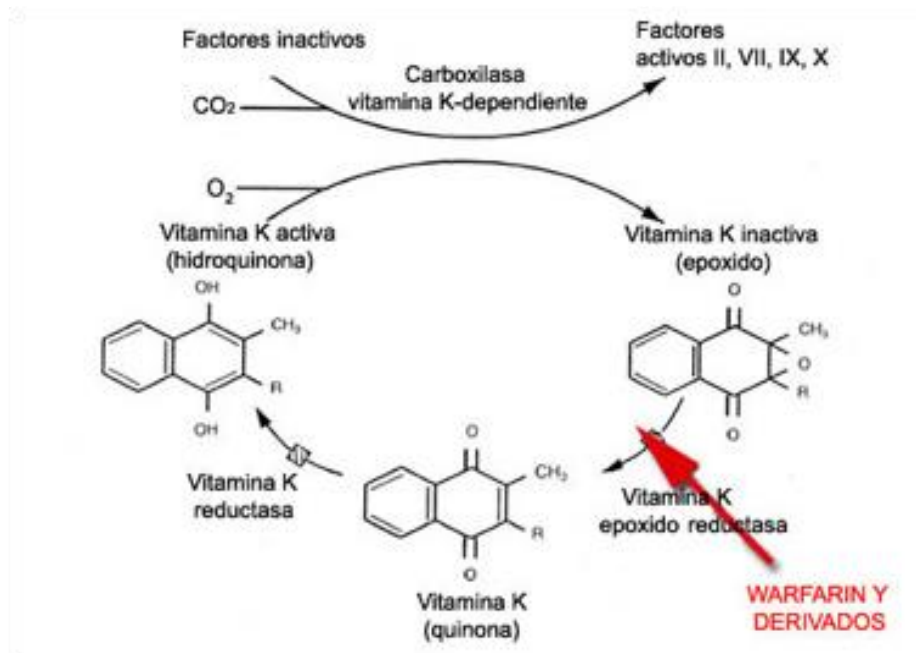
Estos compuestos producen su efecto tóxico al inhibir las enzimas vitamina K 2,3-epóxido reductasa y vitamina K quinona reductasa. Impiden así la activación de la vitamina K y, secundariamente, la de los factores de coagulación dependientes de ésta (II, VII, IX, X, Proteína C y S), sintetizados en el hígado.

La depleción de los factores de la coagulación vitamina -K dependientes por debajo de 25-30% de lo normal, resulta en una prolongación del Tiempo de Protrombina (TP), el cual es frecuentemente expresado como INR (International Normalized Ratio). TPP (Tiempo Parcial de Tromboplastina puede estar también prolongado) ⁽⁸⁾.

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 ⁽²⁾. 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.

En la Figura 1 se muestra el esquema del metabolismo de la vitamina K y el lugar de acción de los rodenticidas anticoagulantes.

Figura1.



➔ **Mecanismo de acción:** Antagonistas de la vitamina K.

Como consecuencia de la reducción de la actividad anticoagulante de las proteínas C y S, puede ocurrir un estado de hipercoagulabilidad transitorio después de una dosis inicial. Esto se debe a que la rápida pérdida de la proteína C desplaza temporalmente el balance en favor de la coagulación hasta que transcurra el tiempo suficiente para la depleción de los factores de coagulación dependientes de vitamina K.

Estos agentes también incrementan la permeabilidad capilar. El efecto definitivo de estas acciones es la inducción de una hemorragia interna generalizada.

Estas sustancias no afectan la actividad de los factores de coagulación sintetizados y circulantes, por lo que el inicio de acción se retrasa hasta agotar los depósitos de estos factores, lo cual depende de la vida media de degradación de cada factor. El factor II requiere 60 horas; el factor VII requiere de 4-6 horas (es el que se depleta con mayor rapidez); el factor IX requiere 24 horas y el factor X requiere 48-72 horas. La vida media de las proteínas C y S son aproximadamente 8 y 30 horas, respectivamente. Como resultado, se requiere de 3 a 4 días para observar la respuesta clínica de una dosis.

El grado de este efecto anticoagulante depende de la dosis, el tiempo de exposición y el tipo de agente involucrado.

Dosis menores generalmente no producen intoxicación grave. La ingesta crónica y repetida de pequeñas cantidades puede generar anticoagulación profunda con alto riesgo de

sangrado. En pacientes con falla hepática, desnutrición o alteraciones de la coagulación, dosis mínimas son capaces de producir sangrado importante. La dosis letal de la warfarina es de 14-20 mg/kg. La dosis letal del brodifacoum es de 0,27 mg/kg.

3. Dosis letal y dosis tóxica.

Dosis letal

Warfarina: 14-20 mg/Kg

Brodifacoum: 0.27 mg/Kg

Dosis tóxica:

Warfarina:

Agudo: 14-20 mg VO: no causa intoxicación grave.

Crónico: 2-5 mg/día: disfunción hepática, desnutrición, toxicidad.

Superwarfarinas:

1 mg en adultos

0.014 mg/Kg niño

Los pacientes pediátricos son el grupo etario más expuesto a las intoxicaciones por rodenticidas de forma accidental, numerosos estudios han intentado estimar una dosis tóxica para este grupo de pacientes. En 1998 se propuso que la dosis tóxica de superwarfarina en niños era mayor a 0,1 mg/kg (Lai 2007), mientras que otros autores concluyeron que la dosis tóxica en niños es superior a 0,0125 mg/kg (Burkhart 2001), es decir, 8 veces menos que la dosis propuesta anteriormente. En el año 2004 se sugirió que la cantidad de rodenticida necesaria para que un niño presentara sintomatología era de más de 10 a 14 g/kg (Yip 2004). En contraste, Watt y col. (2005) refieren que un niño de 10 kg de peso debiera ingerir 30 g de rodenticida (1,5 mg del activo) para evidenciar alteraciones en la coagulación, es decir, entre 3 a 4,5 veces menos a la propuesta previamente ⁽⁹⁾.

Se mencionó anteriormente que el uso de rodenticidas de acción prolongada (superwarfarinas) ha sido reportado en la literatura por más de 30 años; y la exposición a los mismos es un problema de salud creciente, con más de 10,000 casos reportados en el 2010 Los compuestos de las superwarfarinas incluyen bromadiolona, brodifacouma, difenacoum y flocoumafen; siendo el más común brodifacouma. La toxicidad de brodifacouma puede conllevar a una significativa morbilidad y mortalidad debido a que su incrementada potencia 100 veces mayor a la warfarina, su prolongada vida media, y su extendida inhibición de la vitamina K 2,3 epóxido-reductasa ⁽¹⁰⁾. La toxicidad ocurre vía ingestión, inhalación o tópica a brodifacoum. La mayoría de las exposiciones son accidentales, e involucra niños menores de 12 años.

V. Diagnóstico.

Aunque la mayoría de los casos cursan sin ninguna sintomatología, por tratarse de intoxicaciones accidentales con dosis bajas, en otros casos, con sobredosis o exposiciones crónicas, aparecen signos de sangrado como equimosis, epistaxis, hematemesis, hematuria, hemoptisis, melenas, petequias, sangrado vaginal o incluso la muerte por afectación de varios órganos o sistemas. Ante un paciente que presenta coagulopatía de etiología incierta y prolongada, signos de sangrado y disminución de factores de coagulación dependientes de vitamina K siempre hay que sospechar este diagnóstico ⁽¹¹⁾.

La realización del diagnóstico de las intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes requiere la integración de una adecuada y exhaustiva historia clínica, un examen físico completo; así como su correlación con los resultados de laboratorio.

Historia clínica

Se debe recopilar la información para responder a las preguntas: Qué, ¿cómo, ¿cuándo, ¿cuánto, ¿dónde, por qué?

El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición al rodenticida, cuadro clínico y pruebas de laboratorio. Es importante obtener una historia lo más exacta posible del tipo de rodenticida (qué), la cantidad de warfarina o superwarfarina ingerida, cuándo y durante cuánto tiempo. Además, preguntar sobre la circunstancia de la ingestión para determinar la disposición del paciente. Si la ingestión fue suicida u homicida.

Recabar una lista exacta de los medicamentos que toma el paciente es muy importante debido a que muchos fármacos presentan interacciones con los anticoagulantes, lo cual puede traducirse en un aumento o disminución del efecto tóxico.

La dosis tóxica de la warfarina es altamente variable. En general, una ingestión oral de warfarina (10-20 mg) no causa intoxicación grave. Por el contrario, la ingesta crónica o recurrente de incluso pequeñas cantidades de warfarina (2-5 mg/día) con el tiempo puede conducir a la disfunción hepática, desnutrición; o pacientes con predisposición o diátesis hemorrágica corren el mayor riesgo de toxicidad por el uso de warfarina.

Las superwarfarinas son extremadamente potentes y pueden producir efectos prolongados, incluso después de una pequeña ingestión; tan poco como 1 mg en un adulto ó 0,014 mg/kg en un niño son suficientes para causar toxicidad ⁽³⁾.

Examen físico

Los efectos anticoagulantes no son observables hasta que los niveles de vitamina K1 disminuyen y los factores de coagulación activos son removidos de la circulación. Por ello, a pesar que el pico plasmático del rodenticida es entre 2-8 horas post-ingesta, la anticoagulación puede demorar por lo menos 15 horas, presentándose usualmente a las 24

horas con un máximo de efectos clínicos observables a partir del segundo o tercer día post ingesta ⁽⁹⁾.

El sangrado es el síntoma de importancia que se espera. El sangrado interno puede presentarse con una amplia gama de síntomas o estar oculto. La evidencia física de sangrado después de una ingesta aguda puede aparecer pocos días o semanas después de la ingestión repetida de la sustancia.

Las complicaciones potencialmente mortales incluyen hemorragia digestiva masiva y hemorragia intracraneal. Los hallazgos más comunes de anticoagulación excesiva son: equimosis, petequias y hematomas alrededor de las articulaciones y los glúteos, palidez, hematemesis, sangrado de las encías o gingivorragia, sangre en la orina (hematuria) o en las heces (melena), hemorragia subconjuntival, epistaxis, hemorragia vaginal, aborto espontáneo, hemorragia del sistema nervioso central, etc. En casos más graves, aparecen signos de parálisis secundaria a hemorragia cerebral, choque hemorrágico y muerte. En un estudio (Hsin et al. 2013) se reportó que los pacientes intoxicados con brodifacoum presentaron mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas tales como equimosis (50.0% versus 0%, P=0.006) y hematuria (50.0% versus 0%, P=0.006), que los intoxicados por bromadiolona ⁽¹²⁾.

Clasificación del cuadro clínico

Se considera intoxicación leve a la presencia de efectos locales, con irritación del tracto gastrointestinal, caracterizados por: dolor abdominal, diarrea y vómitos.

La intoxicación moderada hace referencia a la aparición de sangrados que no ponen en riesgo la vida del paciente, tales como: equimosis, hematomas, hematrosis, epistaxis, gingivorragia, hematoquecia, melena, hematuria, menometrorragia, hematemesis, hemoptisis.

Finalmente, se define como intoxicación severa cuando existen hemorragias graves que pueden comprometer la vida del enfermo, como: hemorragias gastrointestinales masivas, pulmonar o intracraneal ⁽⁹⁾.

Pruebas de laboratorio

A continuación, se enumeran las pruebas de laboratorio que se recomienda efectuar para este tipo de intoxicación:

- ✓ Tiempo de Protrombina (prolongado)
- ✓ INR (prolongado)
- ✓ Tiempo de coagulación (prolongado)
- ✓ Citoquímico de orina (hematuria)
- ✓ Heces (melenas)

- ✓ Determinación de sustancias anticoagulantes o sus metabolitos en sangre
- ✓ Para la warfarina se puede utilizar la cromatografía de capa delgada

El efecto anticoagulante se cuantifica mejor con línea de base y la medición repetida diaria del TP y el INR, que se evidenciará elevado hasta 1-2 días postingestión. Valores anormales de TP 48-72 horas después de la ingestión indica una ingestión significativa.

Si se determinaran los niveles sanguíneos de los factores de coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X), se encontrarán reducidos; pero rara vez están disponibles en el momento oportuno. Sin embargo, los niveles de depresión pueden aportar información en caso de sospecha de intoxicación por warfarina o superwarfarinas, particularmente en casos donde no haya una adecuada historia clínica.

Otras pruebas de laboratorio que pueden ser útiles incluyen la determinación de hemoglobina inicial y/o el hematocrito para evaluar la anemia si la ingestión es más remota. El tipo y Rh y las pruebas cruzadas o de detección de anticuerpos se indica si se presenta una pérdida de sangre importante.

Examen toxicológico está indicado cuando se sospecha la ingesta de otras sustancias asociadas que agraven el cuadro clínico. Si hay sospecha de hemorragia intracraneal, obtener una Tomografía Axial Computarizada (TC) sin contraste de cráneo.

Los niveles específicos de rodenticidas superwarfarínicos (por ejemplo, brodifacouma) pueden ser útiles en los casos en que se niegue la ingestión o para estimar la duración de la terapia de la vitamina K1. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios no realizan este análisis ⁽³⁾.

El examen de elección, para determinar alteraciones de coagulación, es el INR, que en caso de presentar variaciones y según factores de riesgo, dará lugar a que se programe el seguimiento bioquímico a cumplir ⁽⁹⁾.

VI. Tratamiento

Consideraciones Generales

El manejo clínico de estos pacientes estará indicado sólo para aquellos que posean factores de riesgo asociados o que hayan consumido al menos 1 mg de brodifacoum. Debiendo tenerse en cuenta, que la ausencia de signos o síntomas no excluye una potencial ingesta tóxica, por lo que se debe acudir a un servicio médico de urgencia, si algunos de los dos criterios antes mencionados se cumplen ⁽⁹⁾.

El envenenamiento significativo con superwarfarínicos puede requerir varias semanas de terapia de vitamina K1. Todos los pacientes con signos de sangrado activo o en situación de riesgo significativo de hemorragia peligrosa para la vida requieren ingreso en el hospital. Ingestiones suicidas requieren de una evaluación psiquiátrica, así como 48 a 72 horas de observación para monitorizar la anticoagulación.

1. Medidas de soporte de las funciones vitales.

Las medidas de soporte juegan un rol muy importante para la atención de pacientes con intoxicación aguda por plaguicidas. Muchas veces de su adecuada aplicación depende la vida del paciente. Si se sospecha que existe intoxicación aguda por plaguicidas, debe brindarse atención médica inmediata.

Vigile las vías respiratorias

- a. Garantice permeabilidad de las vías respiratorias, retire cuerpos extraños, restos de vómitos y aspire secreciones.
- b. Si el paciente está inconsciente colóquelo en posición de decúbito lateral izquierdo.
- c. Vigilar la respiración, si ésta se encuentra deprimida debe administrarse oxígeno húmedo a un flujo de 4 - 6 L/min., o aplicar ventilación pulmonar asistida.
- d. En falla respiratoria severa, debe mantenerse la ventilación mecánica pulmonar durante el tiempo necesario. La mejoría clínica y la concentración de los gases arteriales son parámetros útiles para determinar cuándo retirar el ventilador.

Vigile la función cardiopulmonar

- a. En los casos en que se presente depresión cardiorrespiratoria deben realizarse las maniobras de resucitación, monitoreo de funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria).
- b. Canalice vena para administrar líquidos (solución salina isotónica, suero glucosado etc.), evitar el desequilibrio hidroelectrolítico y administrar medicamentos, ejemplo diazepam para tratar las convulsiones.

2. Determine la cantidad ingerida.

Si se sabe con certeza que el paciente no ha ingerido más de dos bocados o dos carnadas de warfarina o carnadas tratadas con indandionas, o ha ocurrido simplemente una deglución, o la cantidad ha sido menos de una carnada tratada con brodifacouma más tóxico o compuestos de bromadiolona, es probable que no se necesite tratamiento médico.

Después de conocer las características del cuadro clínico de los rodenticidas, es importante que se realicen las correspondientes pautas para el tratamiento en relación a:

3. Disminuir la absorción y aumentar la eliminación de la sustancia tóxica.

El objetivo del rescate de una sustancia tóxica está dirigido a dos aspectos fundamentales.

- a) Disminuir o evitar la absorción por medio de las medidas de descontaminación.
- b) Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

Descontaminación: Va a depender de la vía de penetración, tiempo transcurrido desde el momento de la exposición, tipo de formulación etc.

Vía inhalatoria.

Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado.
Administrar oxígeno.

Vía cutánea.

Quitar la ropa, lavar el cabello y la piel contaminada con abundante agua y jabón, haciendo énfasis en los espacios interdigitales y debajo de las uñas. Utilizar guantes impermeables y evitar friccionar con violencia. Debe evitarse la manipulación de ropas y otros objetos contaminados sin tomar las debidas precauciones.

En caso de contacto ocular, irrigar con abundante agua o solución salina isotónica a baja presión durante 15 minutos o más.

Vía digestiva.

Si el intoxicado es visto mucho tiempo después de la ingestión, omita la emesis, pero administre el carbón activado.

Lavado gástrico.

En los casos de alteración del estado de consciencia debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la entubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico.

De la aplicación adecuada de la técnica depende el éxito de esta maniobra.

Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico, posteriormente realizar el lavado con solución salina normal (0.9%) a razón de 5-10ml/Kg por ciclo; y hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico.

La máxima utilidad del lavado gástrico es en las primeras 4 horas posteriores a la ingesta, aunque otras literaturas indican realización del mismo en la primera hora posterior a la ingesta.

En la revisión bibliográfica realizada por Gallardo Ferrada y colaboradores, describen que la realización de lavado gástrico puede ser considerada en caso de ingestas masivas y solo dentro de la primera hora posterior a ésta, no existiendo evidencia disponible que indique que esta medida reduzca su absorción por lo que su indicación no debe ser una práctica de rutina. Mientras que la administración de carbón activado en dosis única, sí evidencia *in vitro* que la warfarina y el brodifacoum son adsorbidos cuando se administra hasta 1 hora post-ingesta ⁽⁹⁾.

***Dosis inicial del carbón activado.**

Niños 0.5 g/kg de peso corporal diluidos en 100 ml de agua.

Concluido el lavado gástrico se debe administrar una dosis inicial de carbón activado (*), que puede repetirse cada 4 horas de ser necesario a 0.25 g/kg de peso corporal.

Cuando se administra carbón activado éste debe ir asociado al uso de catárticos (si el paciente no presenta diarrea) las dosis de los más conocidos son:

Sulfato de Magnesio o de Sodio (Tener precaución con los pacientes que presentan alteración de la función renal y cardíaca).

Mayores de 12 años: 20 - 30 g

Menores de 12 años: 250 mg/kg de peso corporal.

Sorbitol

Mayores de 12 años: 1 g/kg de peso corporal

Niños: 0.5 g/kg de peso corporal.

Manitol en dosis de 3 - 4 ml/kg de peso corporal.

b. Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

Para favorecer la eliminación del tóxico absorbido debe mantenerse una diuresis adecuada de por lo menos 1cc/Kg/h.

4. Opciones de tratamiento

Las opciones de tratamiento incluyen vitamina K₁, plasma fresco congelado, complejo de protrombina concentrado y factor VIIa recombinante ⁽¹³⁾. Esto está en función de las posibilidades presentadas en la Tabla 3.

Tabla 3. Opciones de tratamiento de acuerdo al cuadro clínico e INR.

| Condiciones posibles | Tratamiento recomendado |
|---|---|
| a. Paciente sintomático (con hemorragia severa) | Plasma fresco congelado + Vitamina K ₁ |
| b. Paciente asintomático, pero con tiempos de coagulación prolongado e INR aumentada | Vitamina K ₁ oral |
| c. Pacientes asintomáticos con valores normales de tiempo de coagulación e INR. No se sospecha de ingesta importante. | Observación por 72 horas. No se recomienda el uso profiláctico de Vitamina K ₁ . |

5. Antídoto: Vitamina K₁

El tratamiento y antídoto, es con suplementos de vitamina K₁ (fitonadiona), ya que las vitaminas K₃ (menadiona) o la vitamina K₄ (menadiol) no se consideran antídotos para estos anticoagulantes. Se debe realizar monitoreo del TP para confirmar su normalización, y durante un tiempo prolongado dado que las superwarfarinas son sustancias lipofílicas acumulables en el organismo y con una vida media de semanas o meses ⁽¹¹⁾.

Tabla 4. Dosis recomendadas de Vitamina K:

| Adultos | Niños |
|----------------------------------|--------------------------|
| INR 5-9: 1 – 2.5 mg, VO, una vez | 1 – 5 mg; VO, SC, IM, IV |
| INR 10-20: 3 – 5 mg VO. una vez | |
| INR > 20: 5 – 10 mg IV | |

La dosis oral puede ser repetida en 12–48 horas; la parenteral, en 6–8 horas, si es necesaria. La ruta oral es usualmente suficiente en pacientes sin hemorragia activa ⁽¹⁴⁾.

La velocidad de infusión intravenosa debe ser lenta y no debe exceder 1 mg/min, de preferencia disuelta en solución salina o suero glucosado.

Si la víctima está sangrando, aplicar la vitamina K por vía intravenosa a la dosis indicada, lentamente no más de 1 mg/minuto, de preferencia disuelta en solución salina o suero glucosado.

Precaución: Se han presentado reacciones adversas, algunas de ellas fatales, tras la aplicación intravenosa de la fitonadiona, por lo cual **esta ruta sólo se recomienda en los casos severos de intoxicación**. Las reacciones adversas se caracterizan por rubor, desvanecimiento, hipotensión, disnea y cianosis. En algunos casos se ha presentado choque anafiláctico.

Los casos de hemorragia severa la vitamina K1 debe acompañarse de transfusiones de sangre fresca o plasma fresco. El uso de sangre o plasma es el método más rápido y efectivo para controlar hemorragias causadas por estos anticoagulantes, aunque su efecto no perdura.

El tratamiento se ajustará de acuerdo con los resultados del tiempo de protrombina y el INR (Índice Internacional Normalizado). Se debe tener en cuenta que en casos de intoxicación por superwarfarínicos, los valores de estas pruebas pueden dar resultados normales aún después de 72 horas de la ingestión, por lo cual su determinación debe realizarse a las 24, 48 y 72 horas. Si en este lapso aparecen alteraciones en estas pruebas, el seguimiento del paciente debe ser por tiempo prolongado (hasta tres meses o más).

Se debe dar seguimiento al paciente durante 4-5 días después de la ingestión, especialmente si se trata de niños y si la ingesta ha sido de superwarfarínicos.

Las intoxicaciones con superwarfarínicos requieren un tratamiento a largo plazo. La coagulopatía puede persistir por meses; por lo que grandes dosis de vitamina K oral (meses-años) para mantener un TP cerca de lo normal pueden revertir la coagulopatía asociada a superwarfarinas ⁽¹⁵⁾. Algunos pacientes han muerto por haber sido dados de alta en forma temprana.

Plasma fresco congelado (PFC), factor VIIa recombinante (rFVIIa) y complejo de protrombina concentrado (CPC).

Si la competencia hemostática inmediata es necesaria debido a una hemorragia grave o una importante sobredosis de warfarina (INR > 20), las concentraciones adecuadas de los factores de coagulación dependientes de vitamina K pueden ser restauradas por la transfusión de plasma fresco congelado (10-20 ml/kg), suplementado con vitamina K1 de 1-5mg administrada por infusión intravenosa lenta.

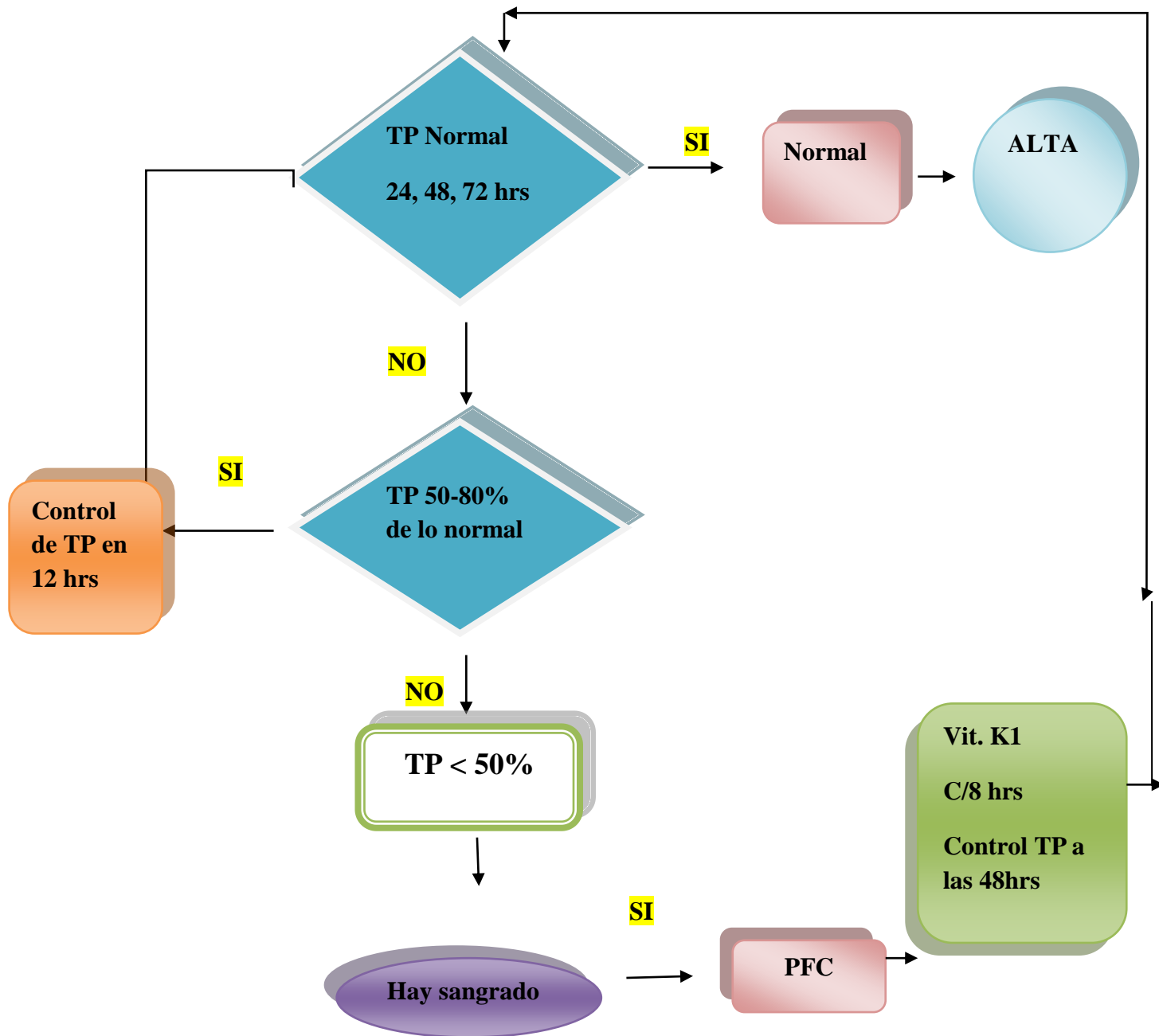
El uso de sangre o plasma es el método más rápido y efectivo para controlar hemorragias causadas por estos anticoagulantes, aunque su efecto no perdura. Es posible que sea necesario repetir la transfusión de plasma porque los factores transfundidos (en particular el factor VII) se eliminan de la circulación más rápidamente que el anticoagulante oral residual. Los concentrados que contienen tres o cuatro de los factores de coagulación dependientes de vitamina K están disponibles en algunos países, los cuales restauran rápidamente el INR a la normalidad.

Si bien estas alternativas son costosas, una ventaja esencial que confieren a la atención de emergencia es que, en contraste con el PFC, no requieren la descongelación o la tipificación del grupo sanguíneo. Además, han reducido el riesgo de sobrecarga de volumen, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, reacciones transfusionales y transmisión de enfermedades infecciosas. A pesar de estas ventajas, no se ha demostrado que brinde reducción en la mortalidad cuando se usa rFVIIa o CPC en comparación con PFC.

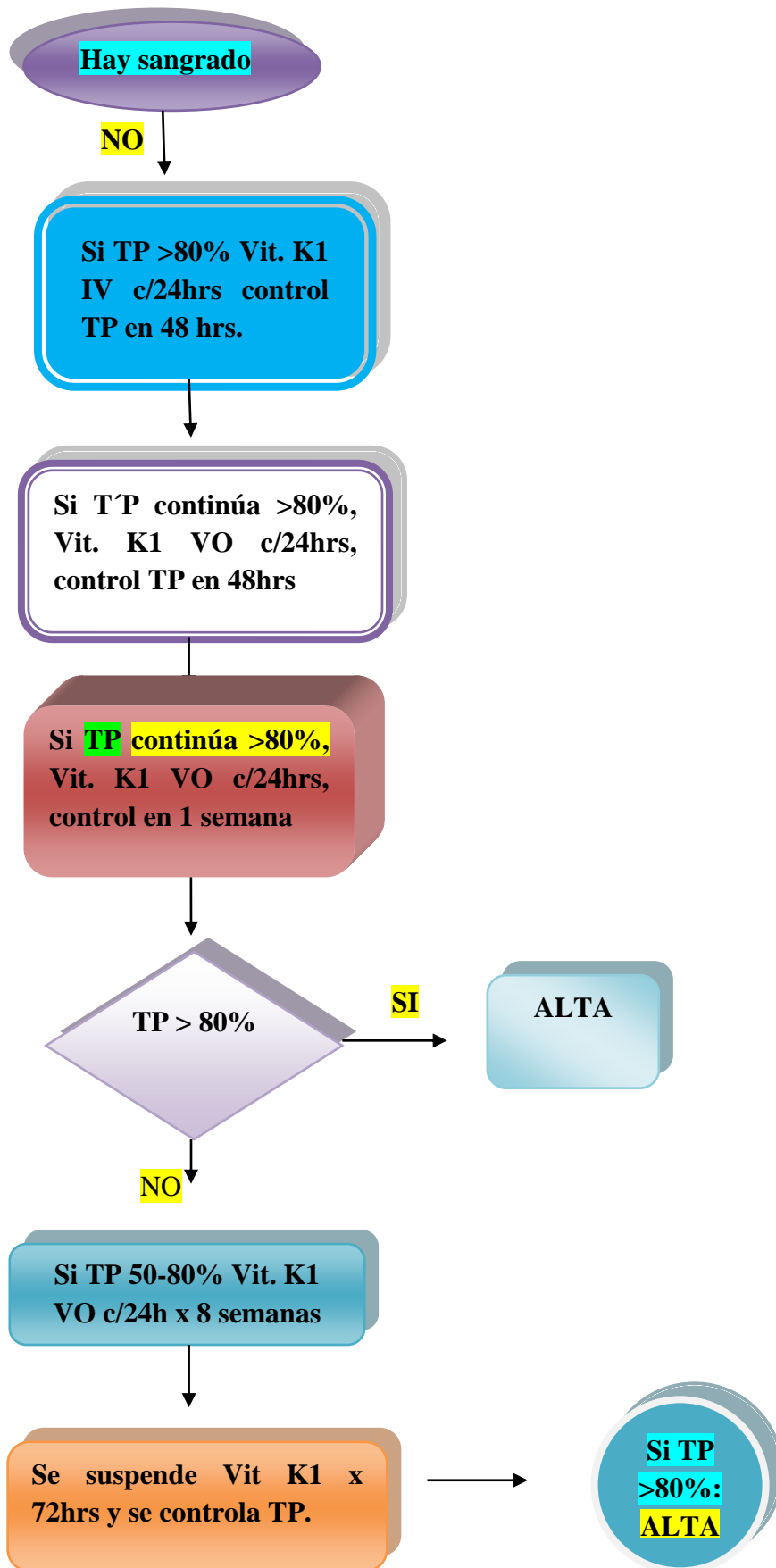
El tratamiento del sangrado agudo con Vitamina K1 parenteral y Plasma Fresco Congelado (PFC), seguido del tratamiento a largo plazo con fitonadiona oral; ha sido efectivo en un significativo número de pacientes intoxicados por superwarfarinas ⁽¹⁰⁾.

La terapia con Vitamina K1 oral, puede prolongarse por varias semanas e incluso meses, basado en los parámetros de la coagulación como INR y TP. Una vez que se discontinúa la terapia los exámenes de la coagulación mencionados deben ser reevaluados. Esto tomando en cuenta que es una medida para reducir el riesgo de sangrados posteriores en pacientes expuestos a superwarfarinas, ya que estos componentes pueden circular incluso por meses en el torrente sanguíneo. Si el caso fuese específicamente exposición a brodifacouma, se debe realizar además mediciones periódicas del mismo, hasta que los niveles sean normales ⁽¹⁰⁾.

Figura. 2. Pautas para la administración de vitamina K1 (vit. K1) y el seguimiento con tiempo de protrombina (TP) en intoxicaciones con superwarfarínicos:



Continuación:



6. Tratamiento de complicaciones.

Convulsiones:

Si se presentan convulsiones, debe administrarse diazepam a dosis de 0.25 mg a 0.4 mg/kg de peso corporal, repitiendo la dosis cada 5-10 minutos hasta controlar la convulsión con un máximo de 3 dosis.

Anemia:

En casos de sangrado inminente considerar el uso de plasma fresco. Durante el período de convalecencia, ordene un tratamiento con sulfato ferroso para tratar la anemia que puede ser una consecuencia de la hemorragia.

VII. Pronóstico y seguimiento.

El seguimiento del paciente intoxicado con este tipo de rodenticidas se debe hacer a través de una buena revisión de sistemas, un examen físico exhaustivo, la determinación del tiempo de protrombina y el INR.

El seguimiento debe aprovecharse para educar al paciente y sus familiares sobre la prevención de casos similares y sobre los riesgos relacionados con el uso y manejo de los plaguicidas y las formas más efectivas de prevenirlos: especialmente porque la mayoría de las intoxicaciones agudas con rodenticidas ocurren en niños. Por lo tanto, se deben remover los rodenticidas a lugares inaccesibles para ellos.

Pronóstico y efectos crónicos

Se considera un buen pronóstico si las hemorragias subdurales o las lesiones vasculares en otros tejidos no dejan secuelas.

No existe información disponible acerca de efectos crónicos en el organismo a causa de sustancias empleadas como rodenticidas anticoagulantes.

La ingestión crónica de rodenticidas superwarfarínicos puede ser intencional (por ejemplo, el síndrome de Münchhausen) o pueden ocurrir en el contexto de abuso de menores. Estos pacientes deben ser admitidos para su evaluación psiquiátrica.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio descriptivo retrospectivo, tiene como fuente los expedientes clínicos de todos los pacientes egresados del Hospital del Niño con diagnóstico de intoxicación por rodenticidas, en un periodo de 6 años (comprendido desde enero del 2010 a diciembre del 2015).

UNIVERSO:

Incluye todos los expedientes clínicos que se encontraron en el departamento de Archivos Clínicos del Hospital del Niño, con diagnóstico de egreso de intoxicación por rodenticida, de los años 2010 a 2015.

MUESTRA:

Está constituida por todos los pacientes egresados del Hospital del Niño, con historia de intoxicación por rodenticida durante el periodo establecido del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 15 años de edad.
2. Todos los expedientes clínicos con diagnóstico de egreso de intoxicación por rodenticidas encontrados que se encuentren en el departamento de Archivos Clínicos del Hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 15 años de edad
2. Expedientes clínicos con diagnóstico de egreso de intoxicación por rodenticida asociada a otra sustancia tóxica (intoxicación mixta).
3. Antecedente de coagulopatía.
4. Estar bajo medicación con anticoagulantes.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

La información se integró mediante una Hoja de Recolección de datos, la cual consistió en una encuesta referente a la sustancia tóxica, donde se consignaron los datos clínicos necesarios para el análisis de las variables del estudio.

La Hoja de Recolección de datos fue cumplimentada por los médicos autores del protocolo de investigación, a través de la información tomada de los expedientes clínicos disponibles en el departamento de Registros Médicos del Hospital. Para localizar los expedientes clínicos, se siguió la lista de códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (C.I.E.-10), desde el código T60.4: Efecto tóxico de los rodenticidas (raticidas).

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa Excel de Microsoft Windows y técnicas estadísticas descriptivas convencionales. Los resultados están expuestos en forma de tablas, gráfica de barras o histograma, y gráfica de pastel con la información de las variables definidas.

VARIABLES:

Cualitativas:

Características Epidemiológicas
Cuadro Clínico
Manejo del Paciente.

Cuantitativas:

Edad
Fecha del evento
Tiempo de evolución
Estancia hospitalaria.

Dimensiones de las variables:

Sexo
Procedencia
Lugar donde ocurrió
Agente causal y Principio Activo
Vía de exposición
Modo de intoxicación
Manifestaciones clínicas
Tratamiento pre y hospitalario
Severidad
Destino del paciente.

Definición operacional de las variables.

| Variable | Concepto | Valores |
|-------------------------------------|---|--|
| Edad | Tiempo en años de vida desde el nacimiento | < 1 año: lactante menor o infante 1 año-1 año 11 meses: lactante mayor 2 años-4 años: preescolar 5 años-9 años: escolar 10 años-15 años: adolescente |
| Sexo | Caracteres sexuales secundarios | Masculino Femenino |
| Fecha | Indicación del mes en que ocurrió el evento | Enero Febrero Marzo Otros |
| Procedencia | Corregimiento donde reside | Betania, Bella Vista, Curundú, Chilibre, Chorrillo, Las Cumbres, Río Abajo, otros. |
| Principio Activo | Sustancia biológicamente activa | Warfarina Brodifacoum Difenacoum Coumatetralil Otros |
| Modo de Intoxicación | Situación en la que se produjo la intoxicación | Accidental Intencional |
| Vía de exposición | Ruta por medio del cual el tóxico ingresa en el organismo | Oral Ocular Dérmica Otras |
| Manifestaciones Clínicas | Síntomas y signos por sistemas | Hematológicas Digestivas Neurológicas Otras |
| Severidad de la intoxicación | Grado de afectación orgánica | Leve Moderada Grave |
| Tratamiento | Medidas de descontaminación, antídoto, o de sostén aplicadas. | Lavado gástrico Carbón activado Vitamina K1 Plasma fresco congelado Otros |
| Estancia Hospitalaria | Tiempo durante el cual estuvo hospitalizado | Días |
| Destino final | Condición de egreso del paciente | Alta Fallecido Fuga |

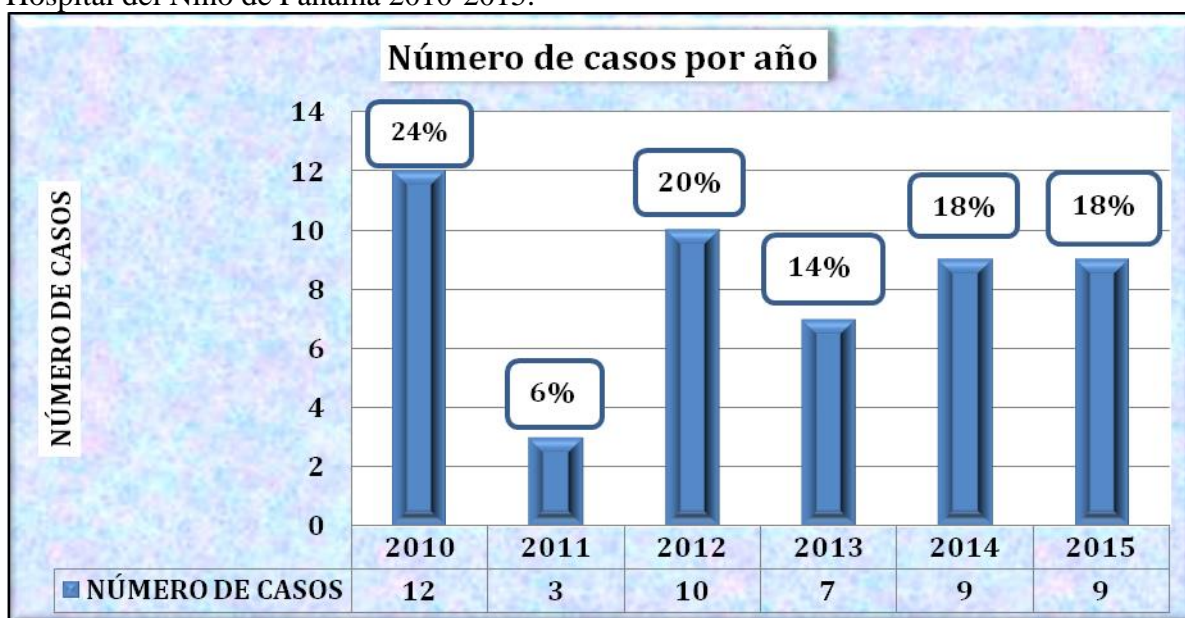
ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio se condujo con estricto apego a las guías institucionales e internacionales que rigen la investigación clínica observacional. Por su característica, el estudio no permite ni requiere de la aplicación de un consentimiento informado, sin embargo, los investigadores se comprometen a salvaguardar en todos los casos los datos confidenciales de los pacientes.

RESULTADOS

Se registraron 55 casos con diagnóstico de intoxicación por rodenticida en la sección de Archivos del Hospital del Niño durante el periodo de estudio de enero 2010 a diciembre de 2015, de los cuales fueron encontrados 51 expedientes, sin embargo, un caso fue excluido ya que su diagnóstico de egreso fue intoxicación por insecticida, siendo revisados un total de 50 expedientes.

Figura 1. Distribución de casos por año de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

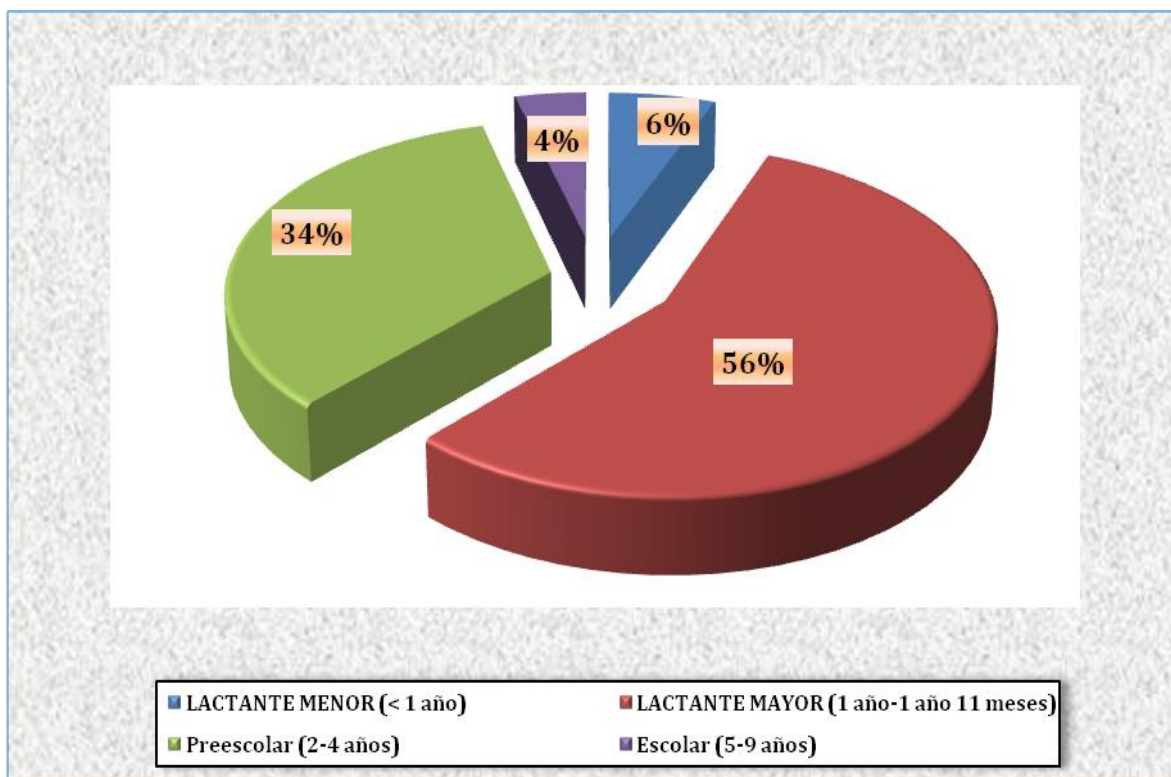


Fuente: Expediente clínico.

N: 50

Durante los 6 años del periodo de estudio, el mayor número de casos correspondió al año 2010 con un total de 12 (24%), seguido por el año 2012 con 10 (20%). Se presentaron 9 casos (18%) tanto en el año 2014 como en el 2015, 7 casos (14%) en el año 2013 y solo 3 casos (6%) en el año 2011. **(Figura 1)**

Figura 2. Distribución según edad de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.



Fuente: Expediente clínico.

N: 50

El grupo etario mayormente afectado correspondió a los pacientes lactantes mayores con un 56%, seguido por los niños en edad preescolar (34%), y en menor frecuencia los lactantes menores (6%) y escolares (4%). El valor de la Moda fue de 1 año. (**Figura 2**)

Figura 3. Distribución de casos según sexo de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.



Fuente: Expediente clínico.

N: 50

El 56% de los casos se presentó en el sexo masculino, predominando sobre el femenino (44%), con una razón de masculinidad de 1,3 (promedio de 1,3 pacientes masculinos por cada una del sexo femenino). (Figura 3)

Tabla 1. Distribución según Provincias de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

| PROVINCIA | NÚMERO DE CASOS | % |
|--------------|-----------------|-------------|
| PANAMÁ | 38 | 76 |
| PANAMÁ OESTE | 8 | 16 |
| COLÓN | 2 | 4 |
| COCLÉ | 1 | 2 |
| VERAGUAS | 1 | 2 |
| TOTAL | 50 | 100% |

Fuente: Expediente clínico.

N: 50

La mayoría de los pacientes (76%) provenían de la Provincia de Panamá, y de éstos, el 56% correspondían al Distrito de Panamá. La Provincia de Panamá Oeste representó el 16% de los casos, Colón 4%, Coclé (2%) y Veraguas (2%). Con respecto a los corregimientos de la Región Metropolitana, de los corregimientos de Chilibre, Pacora y Alcalde Díaz provenían el 42.9% de los casos (14.3% de cada corregimiento), seguidos de Las Mañanitas (10.7%) y Pedregal (10.7%). (Tabla 1 y 2)

Tabla 2. Distribución según Corregimiento de procedencia de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

| CORREGIMIENTOS | NÚMERO DE CASOS | % |
|------------------------|------------------------|-------------|
| Chilibre | 4 | 14.3 |
| Pacora | 4 | 14.3 |
| Las Mañanitas | 3 | 10.7 |
| Pedregal | 3 | 10.7 |
| Alcalde Díaz | 4 | 14.3 |
| Tocumen | 2 | 7.1 |
| 24 de Diciembre | 1 | 3.6 |
| Curundú | 2 | 7.1 |
| Las Cumbres | 1 | 3.6 |
| Juan Díaz | 1 | 3.6 |
| Ancón | 2 | 7.1 |
| El Chorrillo | 1 | 3.6 |
| TOTAL | 28 | 100% |

Fuente: Expediente clínico.

N: 50

Tabla 3. Distribución por principio activo en pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

| PRINCIPIO ACTIVO | NÚMERO DE CASOS | % |
|----------------------------|-----------------|-------------|
| Brodifacoum | 12 | 24 |
| Bromadiolona | 4 | 8 |
| Difacinona | 3 | 6 |
| Cumatetralil | 3 | 6 |
| Difenacoum | 1 | 2 |
| Cumarínico no especificado | 2 | 4 |
| Desconocido | 25 | 50 |
| TOTAL | 50 | 100% |

Fuente: Expediente clínico.

N: 50

En el 50% de los pacientes se pudo determinar el principio activo del rodenticida, y todos correspondían a rodenticidas anticoagulantes, predominando las hidroxicumarinas de segunda generación, siendo el más frecuente Brodifacoum (24%) seguido de la Bromadiolona (8%) y Difenacoum (2%). De las Indandionas, la Difacinona fue responsable del 6% de los casos y en igual porcentaje los casos por hidroxicumarinas de primera generación (Cumatetralil). En 16 pacientes se registró el nombre comercial del rodenticida, siendo el más frecuente (50%) el Klerat® (brodifacoum). (Tabla 3)

En el mes de abril se registró el mayor número de pacientes (16%), seguido por los meses de agosto, septiembre y noviembre (12% en cada uno de ellos). La distribución en el resto de meses fue la siguiente: 10% en julio, febrero y diciembre (8% en cada mes), marzo y mayo (6% en cada mes), 4% tanto en enero como en octubre y 2% en junio.

La mayoría de las intoxicaciones (78%) ocurrieron durante el día, 20% en horario nocturno y en un caso (2%) se desconocía la hora de la ingestión.

Tabla 4. Distribución de pacientes según el lugar donde ocurrió la exposición de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

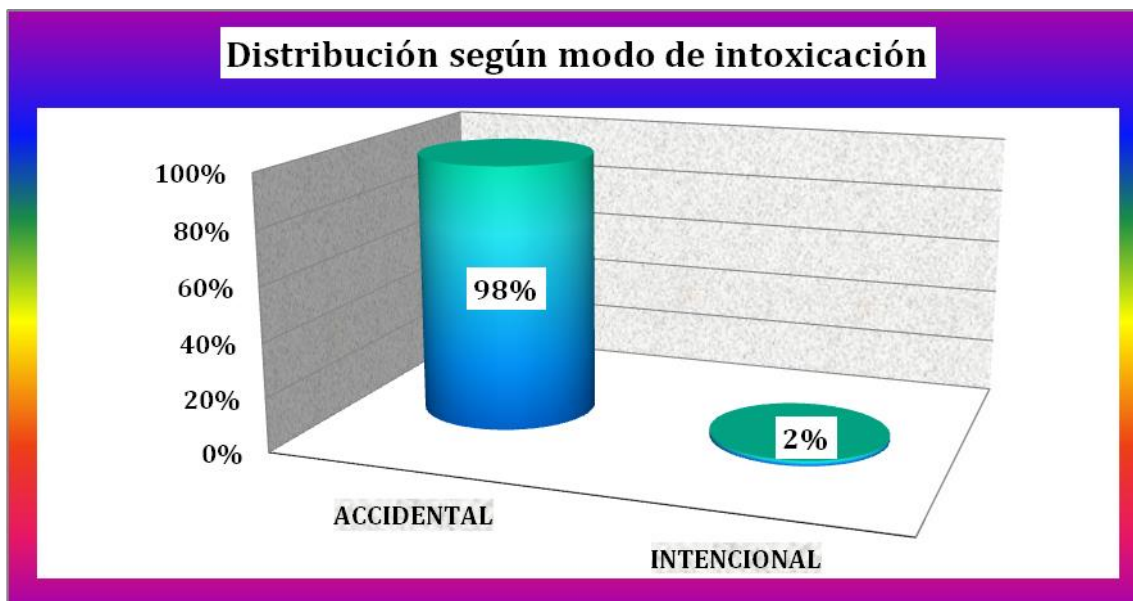
| LUGAR | NÚMERO DE CASOS | % |
|---------------------|-----------------|-------------|
| EN SU HOGAR | 23 | 46 |
| CASA DE UN FAMILIAR | 9 | 18 |
| NO ESPECIFICADO | 17 | 34 |
| OTRO (SUPERMERCADO) | 1 | 2 |
| TOTAL | 50 | 100% |

Fuente: Expediente clínico.

N: 50

Se logró determinar el lugar donde ocurrió el evento en el 66% de los pacientes, la mayoría dentro de su casa (46%), en la casa de un familiar 18% y un paciente (2%) tuvo lugar en un supermercado. (Tabla 4)

Figura 4. Distribución según modo de intoxicación de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.



Fuente: Expediente clínico.

N: 50

A excepción de un caso, en el cual se sospechó Maltrato al Menor, por notar la madre la presencia de posible rodenticida dentro de la fórmula infantil de donde se preparó el biberón del niño e ingirió, todos los casos fueron de modo accidental (98%). **(Figura 4)**

Tabla 5. Frecuencia de signos y síntomas que presentaron los pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

| SIGNOS Y SÍNTOMAS | NÚMERO DE CASOS | % |
|---|------------------------|-------------|
| Vómitos | 4 | 8 |
| Sialorrea | 1 | 2 |
| Naúseas +Dolor abdominal | 1 | 2 |
| Epistaxis + Petequias en cara | 1 | 2 |
| Diarrea | 1 | 2 |
| Rash eritematoso generalizado+ Epistaxis | 1 | 2 |
| Sangrado digestivo | 3 | 6 |
| Asintomáticos | 38 | 76 |
| TOTAL | 50 | 100% |

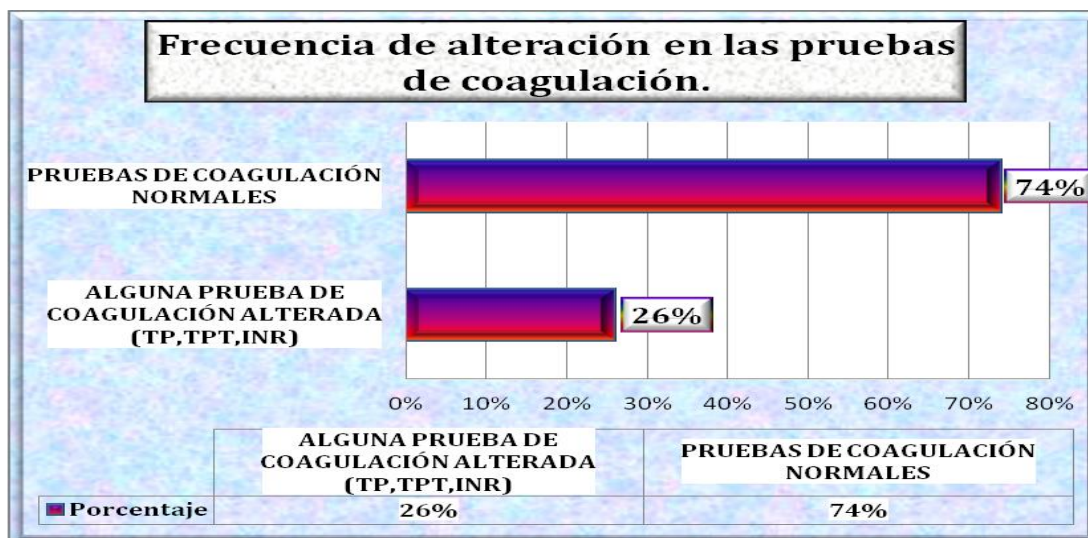
Fuente: Expediente clínico.

N: 50

De los 50 pacientes, sólo se registró algún síntoma o signo en el 24% de ellos (12 casos), la mayoría (76%) permanecieron asintomáticos (38 casos). Los síntomas predominantes fueron de tipo gastrointestinal, siendo el de mayor frecuencia el vómito (8%). De los 3 pacientes (6%), en los cuales se describió sangrado digestivo; uno de ellos presentó sangrado bucal durante el intento de extracción del veneno de la boca a nivel prehospitalario, en otro se describió salida de sangre durante el lavado gástrico en referencia traída de un centro de atención primaria y el tercer caso presentó sangre oculta en heces asociado a la presencia de parasitosis (uncinaria). **(Tabla 5)**

Durante su estancia hospitalaria los tiempos de coagulación fueron normales en los 3 casos. La epistaxis estuvo presente en 2 pacientes (4%), uno de los cuales ocurrió en un hospital de segundo nivel de donde fue referido y estuvo asociado a la colocación de la sonda nasogástrica (previo a su consulta al hospital de segundo nivel consultó a un centro de atención primaria en donde se describen varios intentos de colocación de la sonda nasogástrica y posterior a estos intentos, le aparecieron petequias en la cara); el otro caso fue un episodio de epistaxis al quinto día de hospitalización que cedió espontáneamente, estando su TP y TPT normales al momento del sangrado.

Figura 5. Frecuencia de la alteración de las pruebas de coagulación en los pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.



Fuente: Expediente clínico.

N: 50

En 13 pacientes (26%) se encontró alteración en las pruebas de coagulación. La alteración encontrada con mayor frecuencia fue el TPT prolongado, seguido del TP prolongado y el INR aumentado. De los 3 casos con INR aumentado, el valor más alto fue de 1.9; los otros dos casos presentaron valores de 1.8 y 1.46, de los cuales ninguno presentó manifestaciones de sangrado. (Figura 5)

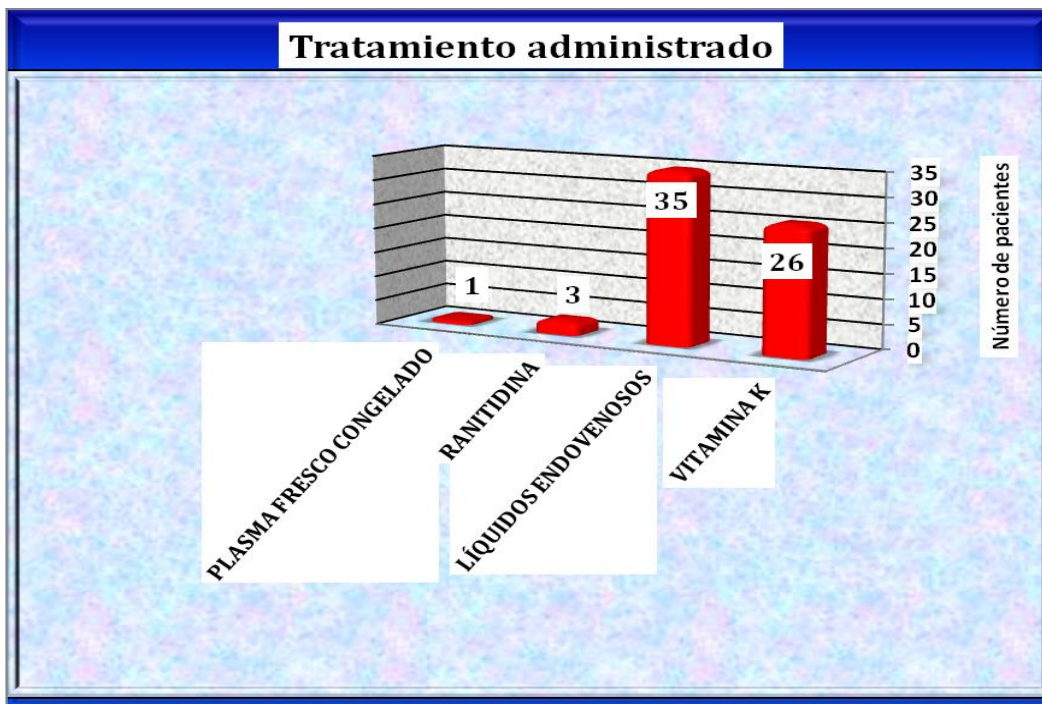
De los 13 pacientes con alteración en las pruebas de coagulación, en 6 casos el principio activo fue un anticoagulante de segunda generación (4 casos de Brodifacoum y 2 casos de Bromadiolona), en los otros 7 pacientes se desconocía el nombre del rodenticida.

Tabla 6. Frecuencia de los métodos de descontaminación en pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.

| MÉTODO DE DESCONTAMINACIÓN | NÚMERO DE CASOS | PORCENTAJE |
|---------------------------------------|-----------------|-------------|
| LAVADO GÁSTRICO | 19 | 38 |
| LAVADO GÁSTRICO + CARBÓN ACTIVADO | 6 | 12 |
| INDUCCIÓN DEL VÓMITO | 4 | 8 |
| INDUCCIÓN DEL VÓMITO +LAVADO GÁSTRICO | 1 | 2 |
| NINGÚN TRATAMIENTO | 20 | 40 |
| TOTAL | 50 | 100% |

El método de descontaminación digestiva más utilizado fue el lavado gástrico en un 52% de los casos, seguido por el uso de carbón activado en un 12% y la inducción del vómito en 10% de los pacientes. (Tabla 6)

Figura 6. Tratamiento utilizado en pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015

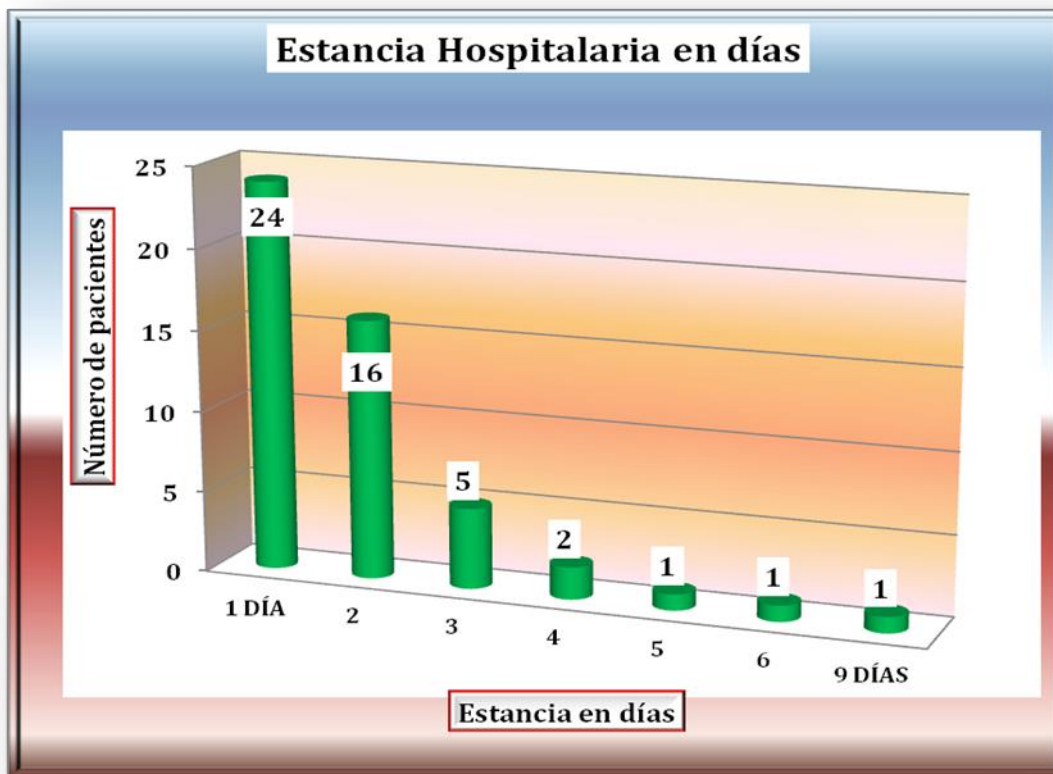


Fuente: Expediente clínico.

N: 50

El antídoto (vitamina K1), fue utilizado en el 52% de los casos y a un paciente (2%) se le transfundió plasma fresco congelado, el cual presentaba TPT prolongado, con TP e INR normales. A la mayor parte de los pacientes se les administró líquidos endovenosos (70%). La vía de administración de Vitamina K más frecuente, fue la intravenosa (se documentó su uso en 16 pacientes = 32%). A 22 pacientes de los 26 que recibieron vitamina K, se les administró en el Hospital del Niño, siendo la dosis utilizada variable. En lactantes mayores (11 pacientes) la dosis mínima administrada fue de 1mg y la máxima utilizada 12mg. En preescolares (11 pacientes) la dosis mínima fue de 1mg y la máxima utilizada 7.5mg. No se reportó el uso de vitamina K en lactantes menores y escolares. En promedio los pacientes recibieron 1.8 dosis de vitamina K, siendo la Moda 1 dosis por cada paciente. (Figura 6)

Figura 7. Estancia hospitalaria en días de pacientes intoxicados por Rodenticidas en el Hospital del Niño de Panamá 2010-2015.



Fuente: Expediente clínico.

N: 50

El promedio de estancia hospitalaria fue de 1.98 días. (**Figura 7**)

Durante el periodo de estudio se encontró un 0% de letalidad y el 100% de los pacientes fue dado de Alta.

Limitaciones en Resultados:

Sobre Cantidad Ingerida:

La gran mayoría de los pacientes fueron ingresados con historia de haber sido encontrados comiendo o sorprendidos con pellet de rodenticida o restos de pellet dentro de su boca, o con el rodenticida en sus manos sin poder confirmar su ingesta o simplemente con historia de ingestión sin poder cuantificar con exactitud la cantidad ingerida.

Sobre tiempo transcurrido desde la exposición y llegada al Hospital:

Debido a que en los expedientes clínicos no se encuentra anexada la hoja de atención en el cuarto de urgencias, no fue posible evaluar el tiempo transcurrido entre la ingestión y su llegada al hospital.

DISCUSIÓN

Los rodenticidas incluyen un amplio espectro de compuestos, y entre ellos destacan los derivados cumarínicos e indandiónicos, siendo los rodenticidas 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. En el estudio encontramos que de los pacientes en donde se logró determinar el tipo de rodenticida la totalidad de los casos eran rodenticidas anticoagulantes y la mayoría formaban parte de las denominadas superwarfarinas, destacando el brodifacoum (24% de casos).

En nuestro estudio el 96% de los niños eran menores de 6 años, lo que concuerda con datos de la APCC en donde cerca del 90% de las exposiciones o intoxicaciones reportadas en 1995 ocurrieron en menores de 6 años.

La mayoría de los casos (56%) fueron del sexo masculino, sin embargo, el sexo del huésped en pediatría no ha demostrado que sea un factor determinante en los primeros seis años de vida, pero sí en la pubertad y adolescencia, grupos de edad en los cuales no se reportó ningún caso.

Los pacientes pediátricos son el grupo etario más expuesto a las intoxicaciones por rodenticidas de forma accidental. Encontramos que en el 98% de los casos el modo de intoxicación fue accidental, porcentaje parecido a la información obtenida de la AAPCC en donde de 10.822 exposiciones a anticoagulantes superwarfarínicos y 2.838 exposiciones a warfarina fueron reportados a los centros de toxicología de EE.UU. en 2009, más del 94% (12.875) de todas las exposiciones de warfarina o superwarfarina fue de modo accidental ⁽³⁾.

En los casos en donde se registró el lugar donde ocurrió la intoxicación (66%), la mayor parte de los casos ocurrió en el hogar (46%). En un estudio llevado a cabo por la APCC, en un período de 4 años (2000-2003) el 98% de los casos sucedieron en el hogar ⁽²⁾.

Se considera intoxicación leve a la presencia de efectos locales, con irritación del tracto gastrointestinal, los cuales estuvieron presentes en un 16%. En el estudio de Smolinske S. et al. ⁽⁶⁾, de 110 niños con ingestión accidental de superwarfarinas la intoxicación aguda fue evidenciada por dolor abdominal transitorio, vómitos y sangre positiva en heces en 2 pacientes.

De los 3 casos de sangrado digestivo que encontramos, dos se reportaron previo a su ingreso hospitalario y durante su estancia hospitalaria permanecieron asintomáticos, con pruebas de coagulación normal; en otro caso se evidenció sangre oculta en heces, asociada a uncinaria. Un caso de epistaxis se asoció a la colocación de la sonda nasogástrica (se describen varios intentos de colocación) y otro durante su estancia en sala de hospitalización, ambos casos con pruebas de coagulación normal al momento del sangrado. No hubo pacientes con cuadro clínico de intoxicación severa. Tampoco en el estudio Ingels

et al. ⁽⁵⁾, que incluyó 545 niños con ingestión accidental de rodenticidas superwarfarínicos sin descontaminación, reportaron coagulopatía con manifestaciones clínicas graves, en ese estudio dos pacientes presentaron epistaxis con un INR normal a las 48h y otro tuvo una costra con pequeño sangrado en la nariz sin otros síntomas, del cual no se disponía laboratorios. En el estudio de Shepherd G et al. ⁽⁴⁾, de 10,762 casos de ingestión accidental aguda de brodifacoum, aunque 67 pacientes evidenciaron coagulopatía, no hubo intoxicaciones graves, 38 con efectos leves y 54 moderados. Por su parte, Caravati y col. ⁽⁸⁾, analizaron múltiples estudios donde fueron reportados casi 20.000 exposiciones en niños menores de 6 años, de los cuales solo 14 presentaron signos de toxicidad mínima, es decir, cuadros irritativos gastrointestinales y prolongación del TP, sin sangrados.

El examen de laboratorio de referencia es la detección de alteraciones en el INR. Se reportó un INR aumentado en 3 pacientes (6%), de los cuales todos estuvieron asintomáticos, comparable con el estudio de Ingels et al. 2002, en donde dos pacientes tuvieron un INR de ≥ 1.5 (1.5 y 1.8) sin síntomas. El 12% de nuestros pacientes presentó un TP prolongado, en cambio, en el estudio de Smolinske S. et al. ⁽⁶⁾, 8 de 110 casos (7.3%) tuvieron un TP (paciente/control) > 1.2 indicativo de anticoagulación.

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. A pesar de no haberse reportado casos de intoxicación graves, un 16% de nuestros pacientes tuvieron un TPT prolongado.

Dentro de las medidas de descontaminación digestiva, las cuales se reportaron en un 74%, la más utilizada fue el lavado gástrico (52%), en el estudio de Shepherd G et al. ⁽⁴⁾, aproximadamente la mitad de los niños recibieron alguna forma de descontaminación gastrointestinal la cual no tuvo efectos en los resultados.

Dado que los anticoagulantes interrumpen el ciclo de síntesis de vitamina K1, ésta debe ser administrada de forma exógena hasta que el anticoagulante sea eliminado. Su administración debe estar basada en evidencia de laboratorio o de coagulopatía, por lo que no debe ser administrada profilácticamente.

La terapia con antídoto se indica ante la evidencia de sangrados activos o INR alterado. En nuestro estudio, el 52% de los pacientes recibieron vitamina K y solo el 26% de los pacientes mostraron alguna alteración en las pruebas de coagulación, porcentaje más alto que el descrito en el estudio de Chua J. et al. ⁽¹⁶⁾, que incluyó 11 pacientes de los cuales 7 eran niños con ingesta accidental de superwarfarina, todos menores de 6 años, en donde sólo un niño (14.2%) recibió vitamina K y en ninguno de ellos se documentó alteración en el tiempo de protrombina, signos clínicos de coagulopatía o complicaciones.

No hubo mortalidad y todos los pacientes fueron dados de Alta, similar al estudio de Chua J. et al ⁽¹⁶⁾, donde en el grupo de niños no se reportó mortalidad. De igual manera, en el estudio de Shepherd G et al. 2002 no hubo muertes.

CONCLUSIONES

1. Durante los 6 años del periodo de estudio, se registró un promedio de 8.3 casos por año, registrándose el mayor número de casos en el año 2010.
2. El grupo etario mayormente afectado correspondió a los lactantes mayores seguido por los niños de edad preescolar, con predominio del sexo masculino.
3. La mayoría de los pacientes provenían de la Provincia de Panamá, siendo el mes de abril donde se registró el mayor número de pacientes.
4. Las hidroxycumarinas de segunda generación, fueron responsables de la mayoría de las intoxicaciones y en los casos donde se logró determinar el principio activo, el más frecuente fue Brodifacoum, bajo el nombre comercial Klerat.
5. Las intoxicaciones ocurrieron con mayor frecuencia dentro del hogar y de modo accidental.
6. La mayoría de los pacientes estuvieron asintomáticos. En los niños que presentaron manifestaciones clínicas, predominaron los síntomas de tipo gastrointestinal, principalmente el vómito. No se presentaron casos severos, y los pacientes con alteración en alguna prueba de coagulación no presentaron síntomas de sangrado.
7. A más de la mitad de los pacientes se les aplicó medidas de descontaminación digestiva y recibieron vitamina K. El método de descontaminación digestiva más utilizado fue el lavado gástrico.
8. No se registraron defunciones y todos los pacientes fueron dados de Alta con una estancia hospitalaria promedio de 1.98 días.

RECOMENDACIONES

1. Impulsar campañas de educación para la prevención de las intoxicaciones por rodenticidas, promoviendo el uso, manipulación y almacenamiento adecuado de los rodenticidas usados en el hogar, dirigidas a los padres de familia, para disminuir la accesibilidad de los niños a estos productos, así como charlas educativas sobre tratamiento domiciliar y primeros auxilios en el hogar, haciendo énfasis en la necesidad de acudir inmediatamente a un centro de salud en caso de intoxicación. Se debe sobre todo concientizar a los padres sobre el riesgo que corren sus hijos, sobre la colocación de sustancias tóxicas como los rodenticidas en sitios inadecuados, para evitar la ingestión de éstas por los niños.
2. Desarrollar programas periódicos de actualización y capacitación al personal de salud del primer y segundo nivel de atención sobre intoxicaciones por rodenticidas, y de esta manera contribuyan a realizar un adecuado abordaje de los casos y apliquen las medidas terapéuticas en los casos que lo ameriten, antes de su traslado al Hospital del Niño.
3. Implementar Normas de Manejo de los pacientes intoxicados por rodenticidas, que deben ser establecidas en conjunto por comisión integrada por personal del Ministerio de Salud, Hospital del Niño y Centro de Toxicología, realizando también capacitaciones serias para mayor vigilancia del cumplimiento de la misma, así como procurar el llenado correcto y completo de una historia clínica toxicológica y de ser posible anexar una ficha de notificación epidemiológica obligatoria, lo que además facilitaría la realización de estudios de investigación, con información más clara y objetiva en la descripción del tratamiento y manifestaciones clínicas de los casos.
4. Debe existir una labor coordinada de todos los profesionales encargados de garantizar la salud, sobre todo en los grupos más vulnerables a intoxicación por estos productos, como son los niños, para garantizar el éxito en las medidas de prevención y las entidades encargadas de la regulación minimicen la comercialización de rodenticidas prohibidos o no registrados.

REFERENCIAS

1. Burda AM., Wahl MS. Rodenticides. In Erickson T. et al. Pediatric Toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child. 1st ed. New York. McGraw-Hill; 2005.p. 359-369.
2. Beriain M, Gómez B, Benito J, Mintegi S. Ingesta accidental de superwarfarinas. *An Pediatr* 2008; 68:503-6
3. De Patiño H. Rodenticidas - anticoagulantes. Curso tutorial con expertos regionales en diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas. Disponible en: <https://cursos.campusvirtualesp.org/course/view.php?id=97>
4. Shepherd G., et al. Acute, Unintentional Pediatric brodifacoum ingestions. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18:174-178.
5. Ingels M., et al. A prospective study of acute, unintentional Pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med* 2002; 40:73-78.
6. Smolinske SC. et al. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 84: 490-4.
7. Galofre M, Padilla E. Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e investigación en toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2014; 62:27-32.
8. Caravati E, Erdman A, Scharman E, Woolf A, Chyka p, Cobaugh D, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2007; 45: 1–22
9. Gallardo A, Lizana F, Gutiérrez W. Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos. *Acta toxicol. argent.* 2015; 23: 44-52.
10. Underwood E, Sutton J, Keith I, Qualls B, Zamber J, Walker B. Prolonged coagulopathy after brodifacoum exposure. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71:639-42
11. Crecente P, Torres J, Macías R, Sánchez L. Intoxicación por superwarfarinas. *Galicía Clin* 2012; 73: 121-122
12. Hsin Y. et al. Outcomes of patients with rodenticide poisoning at a far east poison center. *Springerplus.* 2013; 2:505.

13. Spahr J, Maul J, Rodgers G. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literatura. *American Journal of Hematology* 2007; 82:656–660
14. Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. *Clinical Toxicology* 2011; 49: 385–390
15. Schulman S, Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood*. 2015; 125:438-42
16. Chua JD. et al. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1929-32

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

¿Quién?:

Número de Expediente: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Dirección: _____

Enfermedades conocidas: _____

Medicamentos actuales: _____

¿Qué?:

Rodenticida (especifique el nombre): _____

Principio activo: _____

Vía de exposición:

Digestiva (oral) Inhalación Cutánea

Ocular no determinada

¿Cuánto?:

Número de pellets: _____

Desconocido

¿Cuándo?

Hora de la exposición:

____ AM ____ PM

Tiempo transcurrido entre la exposición al tóxico y su llegada al hospital:

_____ Minutos

_____ Horas

¿Dónde?

- Hogar (dormitorio de los padres, cocina, sala, comedor, baño, otro _____, desconocido)
- Casa de un familiar Lugar público Escuela
- Otros (especifique): _____

Modo:

- Accidental:
- Intencional:
- No determinada

Tratamiento pre hospitalario:

- Inducción del vómito
- Dilución (agua, leche, otro (especifique) _____
- Descontaminación externa
- Ninguno
- Otros (especifique): _____

Existencia de Síntomas:

- Sí
- No

Descripción de síntomas predominantes:

- Neurológicos: (alteración de la conciencia, somnolencia, convulsión
 Ataxia, disartria, Otros (especifique)

- Gastrointestinal: (Nauseas, Vómitos, Dolor abdominal, hematemesis
 Otros (especifique): _____
- Respiratorios: (Tos, Disnea, otros
(especifique): _____
- Dermatológicos
(especifique): _____
- Hematológicos
(especifique): _____
- Cardiovasculares (especifique): _____
- Otros (especifique): _____

Prueba de Coagulación (TP, TPT, INR):

Al ingreso _____

24h _____

48h _____

72h _____

Otras _____

Tratamiento Hospitalario:

Lavado gástrico

Carbón activado

Antídoto: Vitamina K1

Dosis inicial y vía de administración _____

Dosis subsecuentes y días de tratamiento _____

Plasma fresco congelado

Otros (especifique): _____

Estancia Hospitalaria: ____ días

Destino Final: Alta Fallecido Traslado Fuga