

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 3, núm. 3 · octubre – diciembre de 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Uso de la fitomenadiona como antídoto en sospecha de intoxicación por rodenticida superwarfarínico.

Uso de la fitomenadiona como antídoto en sospecha de intoxicación por rodenticida superwarfarínico ■

Abelardo Hurtado Ganoza. Médico adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.

Ariadna de Genover Gil. Médico residente. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.

Gabriel González Suárez. Médico residente. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.

■ Introducción

En 1929, Henrik Dam observó que los pollos mal alimentados desarrollaban una enfermedad carencial

caracterizada por una diátesis hemorrágica y un déficit de protrombina en la sangre. Dam y colaboradores observaron, 6 años más tarde, que esta deficiencia se corregía alimentando a las aves con una sustancia liposoluble, hasta entonces no identificada, a la que denominaron “vitamina K” (de koagulation en danés).¹

La vitamina K es esencial tanto en los mamíferos como en los organismos fotosintéticos (bacterias, algas, plantas). De ahí que las “hojas verdes” sean una fuente de vitamina K para los seres humanos. Se distinguen dos formas de vitamina K: la vitamina k1 (fitomenadiona, denominada también “fitonadiona” y “filoquinona”) y la vitamina k2 (menaquinona). La primera es la utilizada como antídoto y es a la que haremos referencia.

Aunque puede tener diversas indicaciones, su función como antídoto se desarrolla frente a la sobredosificación por dicumarínicos (acenocumarol, warfarina) y frente a las intoxicaciones por rodenticidas warfarínicos o superwarfarínicos.

A continuación presentamos el caso de un paciente con alteración persistente de la coagulación y sospecha de intoxicación voluntaria o inadvertida por

raticidas anticoagulantes, que precisó tratamiento con fitomenadiona durante más de seis meses.

■ Presentación del caso

Hombre de 42 años, natural de China, residente en Catalunya desde 2007, que acudió al Servicio de Urgencias por sangrado gingival y hematuria macroscópica de 48 horas de evolución. No refería episodios previos similares.

Sin alergias medicamentosas conocidas, refería tabaquismo y consumo de alcohol importante en el último mes, reactivo a un episodio depresivo. Sin consumo de otras sustancias tóxicas. De profesión, cocinero. Como antecedente relevante, enfermedad de Graves en 2012 tratada con yodo radioactivo.

A su llegada a Urgencias el paciente estaba hemodinámicamente estable. En la exploración física destacaba gingivorragia, con abundantes coágulos adheridos a la mucosa oral y lesiones costrosas en miembros inferiores, con signos de sangrado reciente. El resto de la exploración física era normal.

Se realizó analítica que mostraba hemograma y bioquímica sin alteraciones. A nivel de la coagulación: tasa de protrombina (4%); INR (15,8); TTPA (76 s); TP (198,5 s) y fibrinógeno (640 mg/dl).

Se amplió la determinación del porcentaje de actividad (VN) de los factores de coagulación encontrando (VN: 50-150): factor II 16%, factor V 92%, factor VII 0,1%, factor IX 5,3%, factor X 2%. Se determinaron también los factores XI, VIII, XII, que presentaban actividad normal.

Ante la sospecha de intoxicación voluntaria o inadvertida por rodenticida superwarfarínico, fue valorado por Psiquiatría, diagnosticándose de trastorno adaptativo mixto ansioso depresivo, sin poder dilucidarse la intencionalidad suicida ni el agente causal. Se inició tratamiento endovenoso con vitamina K —a dosis de 10 mg cada 8 horas—, con mejoría del INR hasta rango de 1,5-2, con cambio de posología a la vía oral —a dosis de 40 mg cada 8 horas—. Una vez corregida la actividad de los factores dependientes de vitamina K, tras 23 días de ingreso,

se le dio de alta con fitomenadiona oral —a dosis de 20 mg cada 8 horas—.

Una semana después, el paciente reinicia clínica de gingivorragia leve y en la analítica muestra nuevamente un INR de 23. Se decidió reingreso, consiguiendo la corrección del trastorno de coagulación a las 72 horas del tratamiento endovenoso, y pudiendo ser alta a domicilio con dosis de 30 mg cada 8 horas de vitamina K por vía oral.

Posteriormente, el paciente fue revisado de forma bimensual en Consultas Externas, tiempo en el que presentó una oscilación del INR entre 2 y 6 por lo que, 60 días después del alta hospitalaria, se decidió aumentar la dosis oral de vitamina K a 30 mg cada 6 horas, consiguiendo la normalización del INR a los 6 meses del primer ingreso. Se pudo reducir progresivamente el tratamiento, hasta retirarlo, sin que se observaran en el paciente nuevas alteraciones clínicas o analíticas.

En el caso presentado no se llegó a esclarecer cuál fue la causa del trastorno de coagulación. Valorado el paciente conjuntamente entre los servicios de Medicina Interna, Hematología y Psiquiatría, se descartaron otras causas y se consideró que una alteración tan persistente del INR solo podría ser debida a anticoagulantes y, por el tiempo de duración, se orientó como “intoxicación por rodenticidas superwarfarínicos”.

A pesar de interrogar al paciente en cada ingreso y en cada control en Consultas Externas, siempre negó intencionalidad autolítica, por lo que el diagnóstico final fue “intoxicación inadvertida por cumarínicos”.

■ Discusión

En nuestro entorno, la mayoría de los rodenticidas raticidas son de tipo cumarínico. Los hay con una semivida de eliminación corta o media (warfarina, cumacoloro, vumafeno, cumeno, etc.) y algunos con efecto anticoagulante muy prolongado —de semanas— (brodifacoum, bromadiolona, clorofacinona, etc.).²

La clínica de la intoxicación por dichos principios activos deriva del déficit de factores de coagulación dependientes de la vitamina K, pudiendo presentar una diátesis hemorrágica.

En España no existe la posibilidad de cuantificar analíticamente estos productos. El tratamiento debe ir guiado por los controles indirectos del tiempo de protrombina y el INR.

El antídoto contra la intoxicación por rodenticidas cumarínicos es la fitomenadiona o vitamina K.

En relación con su farmacocinética, la absorción de la fitomenadiona se da en las porciones proximales del intestino delgado. Su absorción requiere la presencia de sales biliares. La fitomenadiona absorbida se concentra en el hígado, se metaboliza rápidamente y se excreta por la bilis y por la orina.

La fitomenadiona tiene una actividad idéntica a la vitamina K natural y actúa como un cofactor de la enzima gamma-glutamil carboxilasa, que está implicada en la carboxilación de los residuos de glutamato (Glu) para convertirlos en gamma-carboxiglutamato (Gla). Estos últimos se encuentran presentes en ciertas proteínas específicas como los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y sus proteínas reguladoras (C y S). Dicha conversión Glu→Gla permite a los factores interactuar de forma adecuada con el calcio (Ca²⁺) y con los fosfolípidos presentes en la membrana plaquetaria, facilitando una correcta coagulación.

Para que pueda realizarse el proceso, primero se requiere la oxidación de la vitamina K (de su forma hidroquinona a su forma epóxida), lo cual suministra la energía necesaria para que pueda realizarse la acción de carboxilación (Glu→Gla). A continuación, la forma epóxida de la vitamina K debe reducirse a su forma activa inicial de hidroquinona. Este "reciclaje" se da a través de la enzima epóxido-reductasa. Los anticoagulantes dicumarínicos inhiben precisamente a la epóxido-reductasa. Sin embargo, existe una segunda enzima (la DT-diaforasa) que es capaz de reducir la vitamina K epóxida a vitamina K hidroquinona, pero que sólo actúa en presencia de concentraciones elevadas de vitamina K. La activación de esta segunda, mediante la administración exógena

de fitomenadiona, explica la reversión por la sobredosificación o intoxicación por dicumarínicos.³

Las indicaciones¹ para la administración de fitomenadiona son básicamente para reducir el riesgo de sangrado o tratar la hemorragia asociada a su deficiencia. La deficiencia de vitamina K puede ser debida a:

- 1) Suplementación inadecuada. En el recién nacido prematuro o en los pacientes con nutrición parenteral.⁴
- 2) Absorción inadecuada. La absorción de la vitamina K requiere bilis, por lo que puede causar una obstrucción intrahepática o extrahepática.

El uso prolongado de antibióticos, salicilatos y sulfonamidas puede causar hipovitaminosis K.

Los síndromes de malabsorción intestinal como la fibrosis quística, el esprúe, la enfermedad inflamatoria intestinal, la disentería y el síndrome de intestino corto quirúrgico pueden causar una deficiencia de vitamina K por una absorción inadecuada, en los cuales estaría indicada su suplementación parenteral.

- 3) Utilización inadecuada. La insuficiencia hepatocelular puede producir un déficit de protrombina. De forma paradójica, la administración de vitamina K en estos pacientes con cirrosis o hepatitis grave puede causar una disminución de la protrombina por un mecanismo desconocido.
- 4) Abuso de antagonistas de la vitamina K. Los anticoagulantes dicumarínicos y los rodenticidas superwarfarínicos actúan como antagonistas competitivos de la vitamina K e interfieren con la biosíntesis hepática de los factores de coagulación carboxilados. En caso de sobredosificación por dicumarínicos, con la suspensión del fármaco (warfarina, acenocumarol) se alcanza la reversión del INR (rango 2-3) hasta 5 días mientras que la administración de la vitamina K reduce el tiempo de corrección a 24 horas o menos.⁵

Entre sus contraindicaciones están la hipersensibilidad conocida a la fitomenadiona, su administración intramuscular en pacientes bajo tratamiento anticoagulante (riesgo de hematomas y efecto depot, hecho que puede dificultar la reinstauración del tratamiento anticoagulante posteriormente), la insuficiencia hepatocelular grave (riesgo de hipoprotrombinemia paradójica). Hay que ir con precaución en su administración a prematuros por riesgo de kernicterus. En las mujeres embarazadas debe valorarse la relación beneficio-riesgo.

La vía de administración dependerá de la gravedad de la deficiencia de protrombina, aunque se recomienda la vía oral siempre que sea posible. La vía intravenosa está indicada en situaciones graves, ya que puede revertir el INR hasta en 8 horas, a diferencia de la vía oral o subcutánea, que puede tardar hasta 24 horas. No se recomienda la vía subcutánea ya que su absorción es errática.

En el caso de una hemorragia grave o potencialmente mortal secundaria a dicumarínicos tras suspenderse los anticoagulantes, debe administrarse vitamina K —5-10 mg por vía intravenosa (lentamente; al menos en 30 segundos)— junto con el complejo protrombínico o plasma fresco congelado. Se puede repetir la administración de vitamina K las veces que sea necesario.

En pacientes adultos con tratamiento anticoagulante crónico, las dosis recomendadas son:⁶

- + Pacientes con una elevación asintomática del INR sin hemorragia:
 - INR 4,5-10. No se recomienda la administración rutinaria de fitomenadiona.
 - INR > 10. Se recomienda su administración por vía oral (10 mg).
- + Pacientes con hemorragia leve, independientemente del INR:
 - Administración por vía oral de 2,5-5 mg.
 - Si no se consigue la corrección del INR, se puede repetir dosis a las 24 horas.
- + Pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal (tabla 1).

Tabla 1. Reversión del tratamiento anticoagulante en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal

Anticoagulante	Vitamina K IV	Tratamiento concomitante
Acenocumarol	5 mg	Plasma fresco congelado, complejo protrombínico
Warfarina	5-10 mg	Plasma fresco congelado, complejo protrombínico

En el caso de pacientes pediátricos, la posología será:

- Si existe una hemorragia leve o un INR > 1,4 deben administrar 0'25 mg/kg por vía oral (dosis máxima 10 mg).
- Si existe una hemorragia grave o potencialmente mortal deben administrar 0'25 mg/kg por vía endovenosa (dosis máxima 5 mg en niños; 10 mg en adolescentes).

La intoxicación por rodenticidas a base de bishidroxicumarinas (superwarfarinas) tiene una vida media muy larga y produce una coagulopatía rápida e intensa que puede prolongarse semanas. Por ejemplo, el brodifacoum posee una vida media de 16 a 34 días y la duración de su acción puede estar entre 46 días y 9 meses. Si el envenenamiento es grave, el paciente puede evolucionar al shock hemorrágico y a la muerte.⁷ En el tratamiento de la intoxicación aguda por superwarfarinas estará indicada la administración de carbón activado para frenar su absorción si su ingesta se ha producido hace menos de 2 horas. Está contraindicado el lavado gástrico y la administración de jarabe de ipecacuana. En cuanto al tratamiento sustitutivo, están indicados el complejo protrombínico, el plasma fresco y la vitamina K. Sin embargo, las dosis no están del todo establecidas y pueden ser muy variables (entre 10-100 mg IV/24 horas, según algunas series).⁸ La recomendación del Grupo de Antídotos sería de 25-50 mg por vía oral cada 6-8 horas durante 1 o 2 días. Será necesario monitorizar el INR y la dosis de vitamina K adaptada, sobretodo si el INR disminuye por debajo de 2.

Tampoco se encuentra establecida la dosis de mantenimiento de vitamina K ni la duración, según las series revisadas entre 25-600 mg/día por vía oral (aconsejable 50 mg/día por vía oral), con una duración media de 140 días (rango 28-730 días), de acuerdo con los controles del tiempo protrombina o INR.⁸

La fitomenadiona puede considerarse un fármaco seguro. Entre sus raros efectos adversos, puede generar una reacción anafiláctica si se infunde demasiado rápida —se recomienda administrarla al menos durante 20 minutos aunque, según su ficha técnica, puede hacerse hasta en 30 segundos en caso de emergencia—. Por vía intramuscular existen riesgos de hematomas. Puede entorpecer el reinicio de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (resistencia a la warfarina).

■ Bibliografía

¹ Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2011.

² Nogué S. Toxicología Clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Barcelona: Elsevier, 2019.

³ Ficha del medicamento Phytonadione, vitamin K1. AquaMEPHYTON. Last revisión december 2020. Disponible en línea en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/drug_monograph/6-s2.0-487>

⁴ Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Rodríguez-López R, et al. La vitamina K como profilaxis para la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Farm Hosp. 2011;35(3):148-55.

⁵ Chai P, Babu K. Toxin-induced coagulopathy. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(1):53-78. Disponible en línea en: <<https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.10.001>>

⁶ Fitomenadiona. Guía de antídotos. Grup d'antídots de la Societat Catalana de Farmacia Clínica. Disponible en línea en: <<https://redantidotos.org/antidoto/fitomenadiona-vitamina-k/>>

⁷ Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Coughlin DJ et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007;45(1):1-22.

⁸ Long J, Peng X, Luo Y, Sun Y, Lin G, Wang Y, Qiu Z. Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period. Medicine (Baltimore). 2016; 95(51):e546.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Subdirectora: Clara Pareja

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Mercè Armelles, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. Angels Gispert, Anna M. Jambriña, Lúcia Martínez, Santiago Nogué, Núria Pi, Manel Rabanal.

Subscripcions: Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica butlletiantidots@gencat.cat, indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>