

INTOXICACIÓN POR ANTICOAGULANTES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Blai Signes Fort, Tania Galicia Flores, Pamela Millacoy Austenrittt, Andrea Torres López y Nerea Ariezaga Atela. Servicio de Hematología y Hemoterapia (Complejo Hospitalario de Navarra)

1. Consideraciones generales

1.1 Anticoagulantes orales.

Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, son ampliamente conocidos ya que su uso está implicado en la prevención y en el tratamiento antitrombótico^{1,2}.

Tipos

Comercializados bajo los nombres de:

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Sintrom® (acenocumarol) | Aldocumar® (Warfarina) |
|-------------------------|------------------------|

Su dosificación y administración es individualizada para cada paciente de acuerdo a la respuesta particular del paciente al fármaco.

La dosificación debe ajustarse basándose en el valor de INR (Índice Internacional Normalizado), entre unos valores de INR de 2.0 y 3.5, según sea el cuadro clínico.

1.2 Rodenticidas/Raticidas cumarínicos/dependientes de vitamina K.

En este capítulo se va a hacer referencia a los rodenticidas^{3,4,5,6} cumarínicos, el resto de raticidas que tienen otras implicaciones serán descritos en otros capítulos.

El uso de rodenticidas anticoagulantes es el método más frecuentemente utilizado para el control de plagas de roedores.

Debido a sus características físico-químicas y particular mecanismo de acción, la utilización de estos compuestos puede suponer un riesgo de intoxicación que en determinadas ocasiones puede tratarse de un cuadro grave y por ende con riesgo vital.

Todo ello estará determinado por el agente involucrado, la dosis y el tiempo de exposición.

Clasificación y nombres comerciales más conocidos:

| HIDROXICUMARINAS | | IDANDIONAS |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Primera generación | Segunda generación (Superwarfarinas) | |
| Warfarina (Raticida Ibys®) | Brodificuoma (Klerat®...) | Difaciona |
| Cumacloro | Bromadiolona (Termixan®...) | Clorofacinona |
| Cumaferil | Difetialona | Pindona |
| Cumatetralilo (Racumin®) | Difenacoum (Ratak®, Racumis®..) | Valona |
| | Flocumafen | |

2. Mecanismo de acción

Los antagonistas de vitamina K actúan sobre los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), inhibiendo fundamentalmente la vía extrínseca y vía común de la coagulación.

3. Toxicidad, absorción, eliminación (generalidades)

- **Anticoagulantes orales**

Los anticoagulantes orales son medicamentos que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones, por ello es preciso tener en cuenta sobre todo en pacientes con polifarmacia alguno de ellos esté potenciando su efecto anticoagulante y con ello aumento del riesgo de toxicidad. También tener en cuenta pacientes que presenten disfunción hepática ya que los anticoagulantes dependientes de vitamina K se metabolizan extensamente en el hígado.

- **Warfarina (Aldocumar)**

La warfarina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente y se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 9 horas. El volumen de distribución de la warfarina se aproxima al espacio albuminar y más del 97% de fármaco total se une a las proteínas, siendo activo sólo el fármaco libre.

- **Acenocumarol (Sintrom)**

El acenocumarol se absorbe rápidamente por vía oral con una disponibilidad sistémica mínima del 60%. La concentración plasmática máxima de $0,3 \pm 10$ de $12 \pm 0,05$ mg/ml se alcanza al cabo de 1 a 3 horas después de una dosis única de 10 mg.

- **Rodenticidas**

Se absorben con facilidad en el estómago, duodeno y yeyuno, en menos de 6 h; circulan en un 99% unidas a la albúmina y son metabolizadas en el hígado.

Tras la ingesta oral, después de un intervalo libre de 36-48h pueden iniciar los síntomas hemorrágicos.

El tiempo prolongado de la protrombina (PT) por una dosificación tóxica de cumarinas o indandionas puede hacerse evidente durante 24 horas, pero puede llegar a un máximo de 36 a 72 horas

Los raticidas a base de hidroxycumarinas (superwarfarinas) tienen una vida media muy larga, que producen una coagulopatía rápida e intensa que puede prolongarse semanas. En concreto el brodifacum, puede causar intoxicación con una dosificación lo suficientemente baja como de 1 mg en un adulto ó 0,014 mg/kg en un niño.

Se puede observar los efectos de estos agentes generalmente después de varios días de la ingestión, debido a la larga vida-media que tienen los factores. Si el envenenamiento es severo el paciente puede progresar a shock y muerte.

4. Diagnóstico y manifestaciones clínicas.

1. **Historia clínica**

- a. Confirmar la cantidad ingerida, indagar en la dosificación en caso de anticoagulantes orales y el producto rodenticida si es posible.
- b. La mortalidad asociada tanto a sobredosificación como a intoxicación es excepcional, sin embargo, el riesgo de muerte puede elevarse si se asocia a traumatismos o accidentes por el consiguiente riesgo de sangrado.

2. Exploración clínica

- a. Los síntomas son muy variados, pero dependerá de la dosis, el agente involucrado y el tiempo de exposición.
- b. La mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos, pero pueden presentar taquicardia, hipotensión, alteraciones de la circulación periférica, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
- c. El efecto adverso más importante es la aparición de un evento hemorrágico, puede manifestarse desde presencia de diátesis hemorrágica en forma de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, hematurias hasta riesgo de hemorragias internas.
- d. En una ingesta agua de rodenticidas los primeros síntomas pueden ser náuseas y vómitos. Las primeras manifestaciones incluyen hemorragia nasal, encías sangrientas, hematuria, melena y equimosis severa. También pueden presentar síntomas astenia y disnea bajo esfuerzo.

3. Pruebas complementarias

- a. Analítica sanguínea completa con hemograma, bioquímica (iones, enzimas hepáticas y función renal) y parámetros de coagulación (Tiempo de protrombina, INR, aPTT, aPTT ratio, Fibrinógeno).
- b. Una vez confirmada la ingesta deben establecerse controles del tiempo de protrombina cada 12-24 h durante 48-72 h. Y se ampliarán las determinaciones en dependencia de la gravedad, dosis, clínica (por ej Hb...)
- c. Según clínica que presente el paciente pruebas complementarias dirigidas → pruebas de imagen.

5. Tratamiento

Existen varios supuestos:

5.1 Sobredosificación en paciente anticoagulado previamente

- 1 Si el TP o INR sobreexceden el nivel de anticoagulación deseado para su patología de base y no existe evento hemorrágico asociado →
 - INR hasta 5 no dar dosis del día y control de INR al día siguiente donde se realice controles habituales, si es tras toma habitual
 - INR entre 5 y 8 administración de una ampolla pediátrica 2 mg de vitamina K o 0.5 ampolla (5 mg) de vitamina K de 10 mg por vía oral y control al día siguiente.
 - INR > 8 administración de ampolla de fitomenadiona (Konakion®) 10 mg y control INR día siguiente.
- 2 Si presencia de evento hemorrágico que no cede o que provoca anemización independientemente de la cifra de INR, reversión de la coagulación con fitomenadiona 10 mg/IV.

Si diátesis importante o anemización marcada puede precisar de administración de Plasma Fresco Congelado (PFC) a razón de 10-15 ml/Kg, siempre y cuando no exista contraindicación como paciente con edema agudo de pulmón, cardiopatía, datos de sobrecarga hídrica o Concentrado de Complejo Protombínico (octaplex®) si riesgo u urgencia vital previa consulta con el servicio de hematología, se precisa en la llamada tener

valor del INR medido y el peso aproximado del paciente. Es importante su consulta con el servicio de Hematología para valoración de riesgo hemorrágico frente al riesgo trombótico.

5.2 Intoxicación accidental u intento autolítico por:

1 Anticoagulantes orales:

- Independientemente del TP o INR inicial administración de una ampolla de Fitomenadiona 10mg intravenosa lenta mientras siga en observación.
- Si presencia de evento hemorrágico además administraremos Plasma Fresco Congelado (PFC) a razón de 10-15 ml/Kg, siempre y cuando no exista contraindicación como paciente con edema agudo de pulmón, cardiopatía, datos de sobrecarga hídrica o Concentrado de Complejo Protombínico (octaplex®) si riesgo u urgencia vital previa consulta con el servicio de hematología.
- Observación durante 48-72 horas y posterior alta con control ambulatorio.

2 Rodenticidas:

- Las opciones de tratamiento incluyen el tratamiento con vitamina K, plasma fresco congelado si no existe contraindicación y complejo protrombínico si riesgo vital.

| | |
|---|---|
| Paciente sintomático con diátesis hemorrágica sin riesgo vital | Vitamina K/ 8-12 horas/ IV lento según coagulopatía + PFC (si no existe contraindicación) |
| Paciente asintomático pero con alteración de la coagulación (INR prolongado y TP acortado) | Vitamina K /8-12 horas/ IV lento según alteración de la coagulación |
| Paciente asintomático sin alteración de la coagulación No sospecha de ingesta importante | Observación durante 72 horas y si alteración coagulación valorar inicio de tratamiento con vitamina K. |
| Paciente asintomático sin alteración de la coagulación Sospecha de ingesta significativa | Observación durante 72 horas y administrar 1 ampolla de vitamina K y valorar su continuidad o otras opciones de tratamiento |

- En la ingesta aguda se puede administrar carbón activado por vía oral, estando CONTRAINDICADOS los eméticos y el lavado gástrico.
- Tener en cuenta los rodenticidas "Superwarfarinas" que en las intoxicaciones significativas pueden estar los parámetros de coagulación dentro de la normalidad en un inicio (por su vida media larga), que pueden producir coagulopatía intensa y que también pueden requerir tratamiento a largo plazo con vitamina K dado que la coagulopatía puede persistir durante meses.

INTOXICACIÓN POR ACODS

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban y Dagibatran, están actualmente aprobados para el tratamiento de la Fibrilación Auricular no Valvular (FANV), para el tratamiento y/o prevención secundaria de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

Principales características:

| | APIXABAN | RIVAROXABAN | EDOXABAN | DAGIBATRAN |
|-----------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Mec. Acción | Inhibidor directo del Factor Xa | Inhibidor directo del Factor Xa | Inhibidor directo del Factor Xa | Inhibidor directo de la Trombina |
| Biodisponibilidad | 50% | 80-100% | | 6'5% |
| Aclaramiento Renal | 27% | 33%(el 50% es metabolizado por el hígado) | 35% | 85% |
| Vida Media | 12 horas | 9-13 horas | 10-14 horas | 12-14 horas |
| T.Max | 3-4 horas | 2-4 horas | 1-2 horas | 0'5-2 horas |
| Dializable | No | No | No | Sí |
| Metabolismo Hepático | Glicoproteína-P CYP 3A4 25% | Glicoproteína-P CYP 3A4 33% | Glicoproteína-P CYP 3A4 4% | Glicoproteína-P |

La intoxicación por ACODs hasta ahora ha sido anecdótica, debido a que son fármacos de reciente comercialización. La mortalidad asociada a la intoxicación es excepcional. Sin embargo puede ser un factor de riesgo importante si coexiste con la ingesta de más fármacos y, sobretudo, si se asocia a traumatismos o accidentes por el consiguiente riesgo de sangrado activo.

La clínica que puede presentar un paciente ante una intoxicación por un ACOD es muy inespecífica, pudiendo estar completamente asintomático o presentar cualquier efecto adverso común de estos fármacos: náuseas, dispepsia, mareo, etc.

La mayor preocupación ante una intoxicación aguda por un ACOD es la aparición de un evento hemorrágico, aunque no está demostrado que el incremento de dosis se asocie con un incremento del riesgo de sangrado.

TRATAMIENTO

Independientemente del ACOD⁷ ingerido, se deben realizar las siguientes medidas generales:

1.- Historia clínica del paciente junto con exploración física. Es de suma importancia conocer cuando se ha ingerido la última dosis para cuantificar el tiempo que ha pasado desde la ingesta del ACOD.

2.- Monitorización continua del paciente, realizar en todos los pacientes hemograma Bioquímica y coagulación, seguimiento de los parámetros de coagulación con análisis sanguíneo cada 2-3 horas. En las intoxicaciones por Dagibatran el parámetro que se puede alterar es el APTT, un incremento de éste podría indicarnos un mayor riesgo de sangrado. En las intoxicaciones por Edoxaban y

Rivaroxaban, se podría incrementar el INR y el TP. Si la intoxicación es por Apixaban^{8,9} no se ha visto una clara correlación entre el riesgo hemorrágico y ninguno de éstos parámetros.

3.- Si la ingesta del ACOD ha sucedido en las últimas 4-6 horas se procederá a la administración de carbón activado, siempre y cuando no haya ninguna contraindicación para la toma de éste. Con ello se intenta reducir la absorción del fármaco, el mayor efecto beneficioso del carbón activado se produciría si la ingesta del ACOD ha sucedido en las 2 últimas horas. Junto con el carbón activado puede administrarse sorbitol, que por su efecto laxante, aumenta la rapidez del tránsito intestinal.

4.- Mientras el paciente esté asintomático o incluso cuando se produzca un episodio de sangrado menor, la mejor estrategia de tratamiento de los pacientes intoxicados por ACODs, debido a la baja vida media de éstos, es “watch and wait” (observar y esperar), aplicando si fuera necesario, medidas locales para el sangrado menor.

5.- En caso de sangrados mayores o que amenacen la vida del paciente debemos actuar de manera distinta según el ACOD ingerido por el paciente:

- a) Si la intoxicación ha sido por Apixaban, Edoxaban o Rivaroxaban, se administrará Concentrado de Complejo Protrombínico (“OCTAPLEX”) a razón de 30-50 UI/Kg, debiendo tener en cuenta su efecto protrombótico y además que no se ha demostrado la reversión del efecto anticoagulante de estos ACODs.

Se espera que a finales del año 2017 o principios del año 2018 esté disponible una proteína recombinante modificada humana del factor Xa, llamada “Adexanet Alfa”¹⁰ que revierte el efecto de los anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa. Además también revierte los efectos de otros inhibidores del factor Xa como el Fondaparinux y las Heparinas de Bajo Peso Molecular. El “Adexanet Alfa” se administra en bolo intravenoso y su acción es casi inmediata.

- b) Si la intoxicación ha sido por Dagibatran^{11, 12, 13} está disponible un antídoto llamado “Idarucizumab”. Idarucizumab^{14, 15, 16} es un agente monoclonal humano del factor Fab que se une al Dagibatran con una afinidad 350 veces más alta que la afinidad del Dagibatran por la trombina, imposibilitando de esta manera la acción del Dagibatran. Se administra en un bolo intravenoso lento de 5 g (separado en 2 viales) y, además, tiene la ventaja de no tener el efecto protrombótico de los Concentrados de Complejo Protombínicos.

En centros donde no exista la posibilidad de administrar Idarucizumab, se podría administrar Concentrado de Complejo Protrombínico ya que ha demostrado revertir mínimamente el efecto del Dagibatran en estudios con animales.

Además, debido a que el Dagibatran tiene un aclaramiento renal del 80% podría ser beneficioso en algunos casos realizar hemodiálisis¹⁷, con la que se podría eliminar hasta el 40-50% del Dagibatran circulante.

- c) Para ayudar a la inhibición de la fibrinólisis, pero no para revertir el efecto anticoagulante de los ACODs¹⁸, en sangrados mayores, puede administrarse 1 g intravenoso de Ácido Tranexámico (“Amchafibrin”).

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Sans-Sabrafen, J. Hematología Clínica
- 2.- Nogué Xarau S. Intoxicaciones agudas: bases para el tratamiento en un servicio de urgencias
- 3.- Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning : an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicology*. 2007 : 45(1) :1-22.
- 4.- Santamaría A, Escobar IE. Intoxicación por raticidas anticoagulantes. *Toxicología Clínica*. 2010 : 151-155
- 5.- Sphar JE, Scott J, Rodgers GM. Superwarfarin Poisoning : a report of two cases and review of literature. *American Journal of Hematology*. 2007 ; 82 :656-660.
- 6.- Iglesias Lepine ML, Epelde Gonzalo F, Casañas Ferrer F, Gené Tous E. Superwarfarin rodenticide intoxication in adults : an update on bromadiolone, brodifacoum and difethialone. *Emergencias*. 2013 ; 25 :201-203.
- 7.- Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Critical Care* (2016); 20:249.
- 8.- S.M Leikin et al. The X factor: lack of bleeding after an acute Apixaban overdose. *American Journal of Emergency Medicine* 2016
- 9.- Barton J, Wong A, Graudins A. Anti-Xa activity in Apixaban overdose: a case report. *Clinical Toxicology* 2016
- 10.- Siegal DM, Curnutte JT, Conolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24
- 11.- Vlad I, Armstrong J, Ridgley J, Pascu O. Dagibatran deliberate overdose: two cases and suggestions for laboratory monitoring. *Clinical Toxicology* (2016)
- 12.- Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dagibatran *Emerg Med J* (2012)
- 13.- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dagibatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Pharmacol* 2007;64:292-303
- 14.- Glund S et al. Safety, tolerability, and efficacy of Idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of Dagibatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* (2015) 386:680-90.
- 15.- Alhashem HM, et al, Persistent life-threatening haemorrhage after administration of idarucizumab, *Am J Emerg Med* (2016)
- 16.- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dagibatran reversal. *N Eng J Med*. 2015;373:511-520
- 17.- Chang DN, Dager WE, Chin AW. Removal of dagibatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:487-489
- 18.- Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelets agents: risk factors and management. *Neth J Med*. 2010;68(2):68-76