

# Butlletí d'Antídots de Catalunya

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



## Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Ús de la fitomenadiona com antídoto en sospita d'intoxicació per rodenticida superwarfarínic.

## Ús de la fitomenadiona com antídoto en sospita d'intoxicació per rodenticida superwarfarínic ■

**Abelardo Hurtado Ganoza. Metge adjunt. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.**

**Ariadna de Genover Gil. Metge resident. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.**

**Gabriel González Suárez. Metge resident. Servei de Nefrologia. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.**

### ■ Introducció

El 1929, Henrik Dam va observar que els pollastres mal nodrits desenvolupaven una malaltia carencial

caracteritzada per una diàtesi hemorràgica i un dèficit de protrombina a la sang. Dam i col·laboradors van observar, 6 anys més tard, que aquesta deficiència es corregia alimentant les aus amb una substància liposoluble, fins aleshores no identificada, la qual van denominar "vitamina K" (de koagulation en danès).<sup>1</sup>

La vitamina K és essencial tant en els mamífers com en els organismes fotosintètics (bacteris, algues, plantes). Per això les "fulles verdes" són una font de vitamina K per als éssers humans. Es distingeixen dues formes de vitamina K: la vitamina k1 (fitomenadiona, denominada també "fitonadiona" i "fil·loquinona") i la vitamina k2 (menaquinona). La primera és la utilitzada com a antídoto i és a la qual farem referència.

Encara que pot tenir diverses indicacions, la seva funció com a antídoto es desenvolupa davant la sobredosificació per dicumarols (acenocumarol, warfarina) i davant les intoxicacions per rodenticides warfarínics o superwarfarínics.

A continuació presentem el cas d'un pacient amb alteració persistent de la coagulació i sospita d'intoxicació voluntària o inadvertida per raticides anticoagulants, que va requerir tractament amb fitomenadiona durant més de sis mesos.

## ■ Presentació del cas

Home de 42 anys, natural de la Xina, resident a Catalunya des de 2007, que arriba al Servei d'Urgències per sagnat gingival i hematúria macroscòpica de 48 hores d'evolució. No referia episodis previs similars.

Sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, referia tabaquisme i consum d'alcohol important l'últim mes, reactiu a un episodi depressiu. Sense consum d'altres substàncies tòxiques. De professió, cuiner. Com a antecedent rellevant, malaltia de Graves el 2012 tractada amb iode radioactiu.

A la seva arribada a Urgències el pacient es trobava hemodinàmicament estable. A l'exploració física destacava gingivorràgia, amb abundants coàguls adherits a la mucosa oral i lesions crostoses en membres inferiors, amb signes de sagnat recent. La resta de l'exploració física era normal.

Es va realitzar una anàlítica que mostrava hemograma i bioquímica sense alteracions. Pel que fa a la coagulació: taxa de protrombina (4%); INR (15,8); TTPA (76 s); TP (198,5 s) i fibrinogen (640 mg/dl).

Es va ampliar la determinació del percentatge d'activitat (VN) dels factors de coagulació i es va trobar (VN: 50-150): factor II 16%, factor V 92%, factor VII 0,1%, factor IX 5,3%, factor X 2%. Es van determinar també els factors XI, VIII, XII, que presentaven activitat normal.

Davant de la sospita d'intoxicació voluntària o inadvertida per rodenticida superwarfarínic, va ser valorat per Psiquiatria, i es va diagnosticar trastorn adaptatiu mixt ansiós depressiu, sense que se'n pogués dilucidar la intencionalitat suïcida ni l'agent causal. Es va iniciar tractament endovenós amb vitamina K —a dosis de 10 mg cada 8 hores—, amb millora de l'INR fins a rang de 1,5-2, i es va fer canvi de posologia a la via oral —a dosis de 40 mg cada 8 hores—. Una vegada corregida l'activitat dels factors dependents de vitamina K, després de 23 dies d'ingrés, se li va donar l'alta amb fitomenadiona oral —a dosis de 20 mg cada 8 hores—.

Una setmana després, el pacient reinicia clínica de gingivorràgia lleu i en l'anàlítica mostra novament un

INR de 23. Es va decidir reingrés, aconseguint la correcció del trastorn de coagulació al cap de 72 hores del tractament endovenós, i va poder ser alta a domicili amb dosis de 30 mg cada 8 hores de vitamina K per via oral.

Posteriorment, el pacient va ser revisat de forma bimensual a Consultes Externes, temps en què va presentar una oscil·lació de l'INR entre 2 i 6 per la qual cosa, 60 dies després de l'alta hospitalària, es va decidir augmentar la dosi oral de vitamina K a 30 mg cada 6 hores, i així es va aconseguir la normalització de l'INR 6 mesos després del primer ingrés. Es va poder reduir progressivament el tractament, fins a retirar-lo, sense que s'observessin en el pacient noves alteracions clíniques o analítiques.

En el cas presentat no es va arribar a aclarir quina va ser la causa del trastorn de coagulació. Valorat el pacient conjuntament entre els serveis de Medicina Interna, Hematologia i Psiquiatria i, després de descartar altres causes, es va considerar que una alteració tan persistent de l'INR només podria ser deguda a anticoagulants i, pel temps de durada, es va orientar com a "intoxicació per rodenticides superwarfarínics".

Malgrat que es va interrogar el pacient a cada ingrés i a cada control a Consultes Externes, sempre va negar intencionalitat autolítica, per la qual cosa el diagnòstic final va ser "intoxicació inadvertida per cumarínics".

## ■ Discussió

En el nostre entorn, la majoria dels rodenticides o raticides són de tipus cumarínic. N'hi ha amb una semivida d'eliminació curta o mitjana (warfarina, cumaclor, vumafè, cumè, etc.) i alguns amb efecte anticoagulant molt prolongat —de setmanes— (brodifacoum, bromadiolona, clorofacinona, etc.).<sup>2</sup>

La clínica de la intoxicació pels principis actius esmentats deriva del dèficit de factors de coagulació dependents de la vitamina K, per la qual cosa es pot presentar una diàtesi hemorràgica.

A Espanya no hi ha la possibilitat de quantificar analíticament aquests productes. El tractament ha

d'anar guiat pels controls indirectes del temps de protrombina i l'INR.

L'antídot contra la intoxicació per rodenticides cumarínics és la fitomenadiona o vitamina K.

En relació amb la seva farmacocinètica, l'absorció de la fitomenadiona té lloc a les porcions proximals de l'intestí prim. La seva absorció requereix la presència de sals biliars. La fitomenadiona absorbida es concentra al fetge, es metabolitza ràpidament i s'excreta per la bilis i per l'orina.

La fitomenadiona té una activitat idèntica a la vitamina K natural i actua com un cofactor de l'enzim gamma-glutamil carboxilasa, que està implicat en la carboxilació dels residus de glutamat (Glu) per convertir-los en gamma-carboxiglutamat (Gla). Aquests últims es troben en certes proteïnes específiques com els factors de la coagulació dependents de vitamina K (II, VII, IX i X) i les seves proteïnes reguladores (C i S). L'esmentada conversió Glu→Gla permet que els factors interactuïn de forma adequada amb el calci (Ca<sup>2+</sup>) i amb els fosfolípids presents a la membrana plaquetària, fet que en facilita una correcta coagulació.

Perquè el procés pugui realitzar-se, primer es requereix l'oxidació de la vitamina K (de la seva forma hidroquinona a la seva forma epòxida), aquesta reacció subministra l'energia necessària perquè l'acció de carboxilació (Glu→Gla) pugui realitzar-se. A continuació, la forma epòxida de la vitamina K s'ha de reduir a la seva forma activa inicial d'hidroquinona. Aquest "reciclatge" es dona a través de l'enzim epòxid-reductasa. Els anticoagulants dicumarínics inhibeixen precisament l'epòxid-reductasa. Tanmateix, hi ha un segon enzim (la DT-diaforasa) que és capaç de reduir la vitamina K epòxida a vitamina K hidroquinona, però que només actua en presència de concentracions elevades de vitamina K. L'activació d'aquesta segona, mitjançant l'administració exògena de fitomenadiona, explica la reversió per la sobredosificació o intoxicació per dicumarols.<sup>3</sup>

Les indicacions<sup>1</sup> per a l'administració de fitomenadiona són bàsicament per reduir el risc de sagnat o tractar l'hemorràgia associada a la seva

deficiència. La deficiència de vitamina K pot ser deguda a:

- 1) Suplementació inadequada. En el nounat prematur o en els pacients amb nutrició parenteral.<sup>4</sup>
- 2) Absorció inadequada. L'absorció de la vitamina K requereix bilis, per la qual cosa pot causar-la una obstrucció intrahepàtica o extrahepàtica.

L'ús prolongat d'antibiòtics, salicilats i sulfonamides pot causar hipovitaminosi K.

Les síndromes de malabsorció intestinal com la fibrosi quística, l'esprue, la malaltia inflamatòria intestinal, la disenteria i la síndrome d'intestí curt quirúrgic poden causar una deficiència de vitamina K per una absorció inadequada, en els quals estaria indicada la seva suplementació parenteral.

- 3) Utilització inadequada. La insuficiència hepatocel·lular pot produir un dèficit de protrombina. De forma paradoxal, l'administració de vitamina K en aquests pacients amb cirrosi o hepatitis greu pot causar una disminució de la protrombina per un mecanisme desconegut.
- 4) Abús d'antagonistes de la vitamina K. Els anticoagulants dicumarínics i els rodenticides superwarfarínics actuen com a antagonistes competitius de la vitamina K i interfereixen amb la biosíntesi hepàtica dels factors de coagulació carboxilats. En cas de sobredosificació per dicumarols, amb la suspensió del fàrmac (warfarina, acenocumarol) s'assoleix la reversió de l'INR (rang 2-3) fins a 5 dies mentre que l'administració de la vitamina K redueix el temps de correcció a 24 hores o menys.<sup>5</sup>

Entre les contraindicacions hi ha la hipersensibilitat coneguda a la fitomenadiona, la seva administració intramuscular en pacients sota tractament anticoagulant (risc d'hematomes i efecte depot, fet que pot dificultar la reinstauració del tractament anticoagulant posteriorment), la insuficiència hepatocel·lular greu (risc d'hipoprotrombinèmia paradoxal). S'ha de tenir cura en l'administració a prematurs per risc de kernicterus. En les dones

embarassades se n'ha de valorar la relació benefici-risc.

La via d'administració dependrà de la gravetat de la deficiència de protrombina, encara que es recomana la via oral sempre que sigui possible. La via intravenosa està indicada en situacions greus, ja que pot revertir l'INR fins i tot en 8 hores, a diferència de la via oral o subcutània, que pot tardar fins a 24 hores. No es recomana la via subcutània ja que la seva absorció és erràtica.

En el cas d'una hemorràgia greu o potencialment mortal secundària a dicumarols després que se suspenguin els anticoagulants, s'ha d'administrar vitamina K —5-10 mg per via intravenosa (lentament; almenys en 30 segons)— juntament amb el complex de protrombina o plasma fresc congelat. Es pot repetir l'administració de vitamina K les vegades que sigui necessari.

En pacients adults amb tractament anticoagulant crònic, les dosis recomanades són:<sup>6</sup>

✚ Pacients amb una elevació asimptomàtica de l'INR sense hemorràgia:

- INR 4,5-10. No es recomana l'administració rutinària de fitomenadiona.
- INR > 10. Se'n recomana l'administració per via oral (10 mg).

✚ Pacients amb hemorràgia lleu, independentment de l'INR:

- Administració per via oral de 2,5-5 mg.
- Si no s'aconsegueix la correcció de l'INR, es pot repetir la dosi al cap de 24 hores.

✚ Pacients amb hemorràgia greu o potencialment mortal (taula 1).

**Taula 1. Reversió del tractament anticoagulant en pacients amb hemorràgia greu o potencialment mortal**

Anticoagulant	Vitamina K IV	Tractament concomitant
Acenocumarol	5 mg	Plasma fresc congelat, complex de protrombina
Warfarina	5-10 mg	Plasma fresc congelat, complex de protrombina

En el cas de pacients pediàtrics, la posologia serà:

- Si existeix una hemorràgia lleu o un INR > 1,4 cal administrar 0'25 mg/kg per via oral (dosi màxima 10 mg).
- Si existeix una hemorràgia greu o potencialment mortal cal administrar 0'25 mg/kg per via endovenosa (dosi màxima 5 mg en nens; 10 mg en adolescents).

La intoxicació per rodenticides a base de bishidroxicumarines (superwarfarines) té una vida mitjana molt llarga i produeix una coagulopatia ràpida i intensa que pot prolongar-se setmanes. Per exemple, el brodifacoum té una vida mitjana de 16 a 34 dies i la durada de la seva acció pot ser d'entre 46 dies i 9 mesos. Si l'enverinament és greu, el pacient pot evolucionar al xoc hemorràgic i a la mort.<sup>7</sup> En el tractament de la intoxicació aguda per superwarfarines estarà indicada l'administració de carbó activat per frenar-ne l'absorció si la ingesta s'ha produït fa menys de 2 hores. Està contraindicat el rentat gàstric i l'administració de xarop d'ipeacuana. Quant al tractament substitutiu, estan indicats el complex de protrombina, el plasma fresc i la vitamina K. Tanmateix, les dosis no estan del tot establertes i poden ser molt variables (entre 10-100 mg IV/24 hores, segons algunes sèries).<sup>8</sup> La recomanació del Grup d'Antídots seria de 25-50 mg per via oral cada 6-8 hores durant 1 o 2 dies. Caldrà monitoritzar l'INR i la dosi de vitamina K adaptada, sobretot si l'INR disminueix per sota de 2.

Tampoc no hi ha establerta la dosi de manteniment de vitamina K ni la durada, segons les sèries revisades entre 25-600 mg/dia per via oral (aconsellable 50 mg/dia per via oral), amb una durada mitjana de 140 dies (rang 28-730 dies), d'acord amb els controls del temps protrombina o INR.<sup>8</sup>

La fitomenadiona es pot considerar un fàrmac segur. Entre els seus efectes adversos rars, pot generar una reacció anafilàctica si s'infon massa ràpidament —se'n recomana l'administració almenys durant 20 minuts encara que, segons la seva fitxa tècnica, es pot administrar fins i tot en 30 segons en cas d'emergència—. Per via intramuscular hi ha risc d'hematomes. Pot entorpir la represa de

l'anticoagulació oral amb antagonistes de la vitamina K (resistència a la warfarina).

## ■ Bibliografia

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Fitxa del medicament Phytonadione, vitamin K1. AquaMEPHYTON. Last revisión december 2020. Disponible en [línia a: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-487>](https://www.clinicalkey.es/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-487)

<sup>4</sup> 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.

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

<sup>6</sup> Fitomenadiona. Guía de antidotos. Grup d'antídots de la Societat Catalana de Farmacia Clínica. Disponible en línia a: [<https://redantidotos.org/antidoto/fitomenadiona-vitamina-k/>](https://redantidotos.org/antidoto/fitomenadiona-vitamina-k/)

<sup>7</sup> Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Cobough 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.

<sup>8</sup> 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, Lúdia 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](mailto: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>