

ATTEMPTED MURDER BY RAT POISON. A CASE DESCRIPTION.**INTENTO DE HOMICIDIO CON RATICIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO**Navarro Escayola E.¹Prado Fernández N.²Bueno Cavanillas H.³¹Médico forense. Laboratorio de Toxicología del Instituto de Medicina Legal de Alicante.²Médico forense. Instituto de Medicina Legal de Alicante.³Facultativo del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forense. Barcelona. España.Correspondencia: enavarro@informed.es

Abstract: Rat poisons from the super-warfarin group are pesticides that act as anticoagulants, provoking the rodent's death by hemorrhage. Due to the widespread use of these rodenticides in many countries, the incidence of intoxication in humans is increasing, usually due to accidental ingestion. In this article we present a case of intoxication due to attempted homicide with bromadiolone, a superwarfarin from the group of hydroxycoumarins.

Key words: legal-medical evaluation, intoxication in humans, Superwarfarins, rodenticide.

Resumen: los rodenticidas del grupo de las superwarfarinas, son pesticidas que actúan como anticoagulantes provocando la muerte del roedor por hemorragia. Debido a su amplio uso en numerosos países, está aumentando la incidencia de intoxicación en humanos, la mayoría de las veces de origen accidental. En este artículo, presentamos el caso de una intoxicación por intento de homicidio mediante bromadiolona, superwarfarina del grupo de las hidroxicumarinas.

Palabras clave: valoración médico-legal, intoxicación en humanos, superwarfarinas, rodenticida.

INTRODUCTION

Intoxications by superwarfarin rodenticides have increased in the past ten years in countries like the United States and China, unlike in Spain, where they have a very low prevalence (1).

The anticoagulant rat poisons are pesticides derived from coumarins (present in the plant *Melilotus alba*). In the 1970s, a new group of second-generation anticoagulants was introduced, referred to as superwarfarins, which were synthesized as a solution to the resistance the rats had developed to the rodenticides existing at the time. These products have a greater potency and a longer half-life (2).

A growing number of cases have been published about intoxication by these products in humans, due to their easy access in many countries, where they can be bought easily and with little control. Most of the time, the etiology of the intoxication is accidental, although cases have been described of suicidal (3) and homicidal intoxication. The pediatric population is usually the most affected, with intoxication in adults being rare (2,4).

Superwarfarins are made up of two groups: the hydroxycoumarins and the indandiones.

The group of hydroxycoumarins includes difenacoum, brodifacoum, bromadiolone, and coumatetralyl. Bromadiolone is generally sold in a granulated bait form that contains 0.005% of the product, and its administration is by mouth.

The main absorption route is digestive, although it can sometimes be absorbed through other routes such as the skin (5). It strongly bonds with the plasmatic proteins and has a large distribution volume. Bromadiolone accumulates at the hepatic level due to its high solubility in fats. It presents enterohepatic circulation and is eliminated through feces and urine (1).

The kinetic model for elimination of bromadiolone in blood is bi-compartmental, with an initial phase of rapid elimination (3.5/6 days in plasma/blood, respectively), followed by a slower terminal phase (10/24 days in plasma /blood) (6).

Warfarin produces vasodilation and an increase in vascular fragility, due to a direct action on the blood vessel walls, producing a predisposition to massive internal hemorrhage. This generally occurs in the rodent several days after the ingestion of the product, due to the long half-life of the vitamin K dependent clotting factors, as these anticoagulants cannot act on the already activated circulating clotting factors (7).

In the liver, the Warfarins, Coumarins and Indandiones depress the hepatic synthesis of the essential factors for vitamin K dependent clotting: factor II or prothrombin; factors VII, IX and X. They act by inhibiting enzymes called reductase epoxide, whose role is to maintain the vitamin K in a reduced state (active). These enzymes act as intermediaries in the carboxylation of the coagulation factors during hepatic synthesis, so that they are functional and can activate themselves in the circulation (8,9).

In the presence of these toxins, large quantities of vitamin K accumulate in an inactive state, and the clotting capacity of the coagulation factors formed is inhibited. (7).

In all the patients where coumarin intoxication is suspected, it is necessary to measure the prothrombin time (PT), which can be expressed as an international normalized ratio or INR. (6) This lasts for one or two days after the administration of the product (it is modified at 18-24 hours and has a peak at 36-72 hours). In the most serious cases, the partial thromboplastin time can also be affected.

The fact that these anticoagulants cannot act on the circulating activated coagulation factors explains that the anticoagulant effect usually takes hours or days to begin. In general, the warfarin products have low toxicity because a large or prolonged ingestion is necessary to be able to produce the anticoagulant effect. However, with the superwarfarin products, only small ingestions are required, and their anticoagulant effects are quite prolonged. The chronic and repeated ingestion of small amounts can produce cumulative effects, with anticoagulation and high risk of bleeding. In patients with liver failure, malnutrition or clotting alterations, minimal doses are capable of producing important bleeding (7,8,9).

A massive overdose of bromadiolone can produce rapid and persistent hypoprothrombinemia associated with hemorrhage. The clotting alteration can last for weeks or months (8-22 months) (10). The toxic dose is quite variable. For warfarin, the toxic effects are associated with plasmatic concentrations that exceed 10 mg/l (11). For bromadiolone, the toxic dose in humans is 0.02 mg/l in blood/plasma (12).

Genetic variability and interactions with medications can increase the risk of complications in this type of intoxication. The polymorphisms in the P450 genes produce a different response to the administration of bromadiolone in studies with animals. Each person is unique in developing susceptibility to toxic agents, which means that the toxicological interpretation of the health risk of the majority of the toxic substances is often uncertain (13,14).

The anticoagulant effect (prolongation of the PT) appears within the first 48 hours.

The majority of patients do not present clinical alterations in the first few hours. In the mildest intoxications, coagulation alterations can be observed that are only detected in analyses performed in the laboratory (4). In the moderate forms of intoxication, the coagulation alterations already produce symptoms. The symptomatology can begin with nausea, vomiting, and colic-type abdominal pain. Hemorrhaging can occur in the digestive tract (due to a local

irritant effect); higher doses can produce gingival bleeding and epistaxis, bruising in knee and elbow joints (15) with minimal traumatism, hematuria and even intracerebral bleeding.

Hemorrhaging can be mild to severe and involve any organ or system (10, 16).

PRESENTATION OF THE CASE

A thirty-four year old male, blue-collar worker, who visits his insurance company after having a work accident, with a slight contusion on his right knee after it was hit by a pallet. At the time of the examination, the patient presented a large right suprapatellar inflammation that was not consistent with the slight traumatism the patient described.

In the clinic, 10 cc of blood was extracted, and an x-ray was taken where a questionable image could be seen on the patella, and so a computed tomography (CT) was ordered. The CT showed that the patient presented a type III bipartite patella, with a voluminous articular bleed, a chronic osteochondral lesion on the femoral trochlea, and a small horizontal fracture of the posterior horn of the internal meniscus.

As the lesions detected in the CT did not correspond to the important articular bleed the patient presented, he was referred to the traumatologist, who, three days after the accident, extracted 40 cc of hematic liquid and prescribed five sessions of physical therapy. Two days later, the patient returned to the traumatologist's clinic complaining that he continued to have intense pain in his right knee. Thus, 4 cc of hematic liquid was extracted, and an antibiotic prophylaxis was added.

Two days after the last visit, when a week had gone by since the accident, the patient again consulted the insurance company because he presented symptoms of hematuria and pale skin, and had begun to have dark feces two days before. Later, he began to present right conjunctival hemorrhage, gingival bleeding, epistaxis and intense pain in his left flank and renal fossa, so that he decided to return to the doctor again. Given the importance of the symptoms, and not observing any relationship with the knee process for which he was being treated, he was sent to the Hospital for evaluation and treatment.

The patient had no relevant pathological or family or personal antecedents of hemorrhagic diathesis that could explain the clinical symptoms.

On entering the Hospital emergency room, the patient was breathing normally, adequately perfused, and had normal blood pressure. The only thing that stood out was the presence of hemarthrosis with tension in the right knee and petechiae in the pretibial region of the leg and dorsal side of the right foot. In the blood test could see a severe coagulation alteration (prothrombin activity:0%; INR: incoagulable sample; Activated Partial Thromboplastin (APTT):140 seg; fibrinogen:336 mg/dl); normal hepatic function.

An abdominal-pelvic CT was performed where the following findings were observed:

Normal right kidney; the left kidney presents an increase in the attenuation of the perirenal fat that extends caudal and retroperitoneal in front of the psoas in a laminar way towards the pelvis, with this finding being compatible with probable laminar bleeding; the excretory tract is slighted dilated and has dense material in its interior, probably related to hematuria.

The results obtained on the abdominal-pelvic CT confirmed that the intense pain in the left renal fossa was produced by an active bleed at the urinary and retroperitoneal level.

Based on a suspected disseminated intravascular coagulopathy produced by septic arthritis, the patient was admitted to the intensive care unit (ICU) of the Hospital, and antibiotic treatment was initiated. An arthrocentesis diagnosis was also performed on the right knee, extracting 10 cc of hemorrhagic liquid. The possibility of performing

arthroscopy was considered, but rejected, because a negative culture was obtained in the articular liquid, making it possible to rule out the diagnosis of septic arthritis.

As the blood test showed a deficit in the vitamin-K dependent coagulation factors (factor VII:2%; IX:2%, the possibility of exogenous administration of a dicoumarinic anticoagulant was suspected. The patient did not recall being exposed to any anticoagulant product in his home or place of work. The court was informed, and the forensic physician collected blood and urine samples to be sent to the National Institute of Toxicology and Forensic Sciences in Barcelona for study.

The patient required a plasma transfusion and prothromplex, and was kept in the ICU for two days to stabilize him. He was later transferred to the internal medicine ward, where he remained hospitalized for six more days. The curation and normalization of his coagulation parameters took 82 days, during which he was unable to perform his usual activities.

The police investigation carried out in the patient's home found a coumarinic anticoagulant from the superwarfarin group used as rat poison, containing 0.005% of Bromadiolone. When questioned by the police, the wife of the patient confessed to having administered the rat poison.

1) Complementary studies

Toxicological Study

The blood and urine analysis for anticoagulant rat poisons: warfarin, brodifacoum, bromadiolone, difenacoum), performed in the Institute of Toxicology in Barcelona, could not confirm the intoxication with the toxicological-chemical analysis, as the toxicological methods they had lacked the necessary sensitivity to detect the low

DISCUSSION

If the antecedent of the ingestion of the anticoagulant is not known, intoxication must be suspected in all acquired hypoprothrombinemia with no personal or familiar history of hemorrhagic diathesis, no signs of chronic liver disease, and normal liver function (5, 20).

In the case at hand, the patient did not have any family or personal antecedents of coagulopathy.

The hemorrhagic symptomatology began after the patient had a mild work accident that produced symptoms that were not consistent with the complementary explorations performed (CT and x-rays). In the following days, the development of disseminated hemorrhagic symptomatology (with gingival bleeding, hematuria, petechiae, pain in the left renal fossa due to possible retroperitoneal bleeding) raised suspicions at first that septic arthritis had occurred and, secondarily, disseminated intravascular coagulation (DIC). The negative culture and the results of the coagulation study provided the clues; the vitamin K-dependent factors were very low (prothrombin activity:0%; and factors VII:2%; IX:2%) and liver function was normal, indicating exogenous administration of the anticoagulant.

The police work was very important in this case, given that they were able to discover the presence of a rodenticide that contained 0.005% bromadiolone, and during questioning, the wife admitted to administering the rat poison.

In the interpretation of this negative result, it is important to take into account the toxicokinetics and the action mechanism of this group of dicoumarinic anticoagulants, which produce the inhibition of the synthesis of the vitamin K-dependent coagulation factors. This means that the period between the ingestion and the appearance of the clinical symptoms varies considerably.

To calculate how much time passed between the last ingestion of bromadiolone and the appearance of the symptoms, we must take into account that the clinical symptoms appear 24-48 hours after the administration of the product if the PT drops below 20% (1). This delay in the appearance of the symptoms represents the time required to use up the hepatic reserves of vitamin K, a period in which the serum concentrations of the toxin diminish. This implies that there is a need for instruments with enough sensitivity to detect traces of bromadiolone in blood and urine.

With the technique used in our case, high resolution Liquid-Liquid Chromatography with detection of photodiodes and fluorescence, the bromadiolone detection limit was 0.1 mcg /ml. With the use of other techniques such as the liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) assay method, greater sensitivity has been obtained, with detection limits of 0.1ng/ml (17,19).

The superwarfarins produce toxicity at very low doses, unlike what occurs with warfarin. For warfarin, the toxic effects are associated with plasmatic concentrations greater than 10 mg/l (11). For bromadiolone, the toxic dose in humans is 0.02 mg/l in blood/plasma (12).

CONCLUSIONS

The patient showed signs and symptoms and met clinical-diagnostic criteria for intoxication by rodenticide with anticoagulant.

The product was administered in the days prior to the appearance of the symptoms.

The delay in the appearance of the symptoms after the administration of bromadiolone makes it necessary to use more sensitive instruments to be able to detect traces of this anticoagulant from the superwarfarin group.

REFERENCES

1. Iglesias Lepine ML, Epelde Gonzalo, F, Casañas Ferrer F, Gené Tous E. Intoxicación por rodenticidas superwarfarínicos en adultos: bromadiolona, brodifacoum y difetialona..Emergencias 2013; 25: 201-203
2. Kim SY et al. Superwarfarin intoxication of unknown etiology accompanying hemoperitoneum in a patient on Fluconazole therapy. Ann clin Lab Sci. 2010 Summer; 40 (3): 300-303
3. Walker J, Beach FX. Deliberate self-poisoning with rodenticide: a diagnostic dilemma. Int J Clin Pract.2002 Apr;56(3):223-224
4. Galofre-Ruiz MD, Padilla-Castañeda EI. Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. Rev. Fac. Med.2014; vol 62 n1º: 27-32
5. Binks S, Davies P. Case of the month: "Oh Drat;- A case of transcutaneous superwarfarin poisoning and its recurrent presentation. Emerg Med J.2007 Apr;24(4):307-308
6. Lo VM, Ching CK, Chan AY, Mak TW. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:703-710
7. Beriain Rodríguez M, Gómez Cortés B, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Ingesta accidental de superwarfarinas. An Pediatr.2008;68 (5): 503-506

8. Berry RG, Morrison JA, Watts JW, Anagnost JW, Gonzalez JJ. Surreptitious superwarfarin ingestion with brodifacoum. *South Med J*.2000 Jan;93(1):74-75
9. Underwood EL, Sutton J, Ellis IK, Qualls B, Zamber J, Walker BN. Prolonged coagulopathy after brodifacoum exposure. *Am J Health Syst Pharm*.2014 Apr 15;71(8):639-642
10. WHO: Environ Health Criteria 175; Anticoagulant rodenticides; International Programme on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva. Switzerland,1995:68
11. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Warfarin: Clarke's. Analysis of Drugs and Poisons, London: Pharmaceutical Press. Electronic version,2005
12. Shulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1.000 drugs and other xenobiotics. *Crit. Care*.2012: Jul 26; 16(4):8
13. Piatkow I, Rochester C, Jones T, Boyages S. Warfarin Toxicity and Individual Variability-Clinical case. *Toxins* 2010;2(11): 2584-2592
14. Markussen MDK, Heilberg AC, Fredholm M, Kristensen M. Differential expression of cytochrome P450 genes between bromadiolone-resistant and anticoagulant-susceptible Norway rats: a possible role for pharmacokinetics in bromadiolone resistance. *Pest Manag Sci*.2008; 64(3): 239-248
15. Kotsaftis P, Girtovitis F, Butou A, Ntaios G, Makris PE. Haemartrosis after superwarfarin poisoning. *Eur J Haematol*.2007Sep;79(3):255-257
16. Grobosch T, Angelow B, Schonberg L, Lampe D. Acute bromadiolone intoxication. *J Anal. Toxicol*. 2006; 30:281-286
17. Vindenes V, Karinen R, Hasvoid I, Bernard HP, Morland JG, Christophersen AS. Bromadiolone poisoning: LC-MS method and pharmacokinetic data. *Forensic Sci*. 2008; 53:993-996
18. ZhuL, Yan H, Shen B, Shi Y, Shen M, Xiang P. Determination of bromadiolone and brodifacoum in human hair by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to poisoning cases. *Rapid Commun Mass Spectrom*.2013 Feb28;27(4):513-520
19. Yan H, Xiang P, ZhuL, Shen M. S Determination of bromadiolone and brodifacoum in human blood using LC-ESI/MS/MS and its application in four superwarfarin poisoning cases. *Forensic Sci Int*. 2012 Oct 10;222(1-3):313-317
20. Altay S, Cakmak HA, Boz GC, KocaS, Velibey Y. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning. *Cardiovasc J Afr*.2012;23:9-11

(*)

* Sigue el texto en español

INTENTO DE HOMICIDIO CON RATICIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones por rodenticidas superwarfarínicos han aumentado en los últimos diez años en países como Estados Unidos de Norteamérica y China, en contraposición con España donde tienen escasa prevalencia (1).

Los raticidas anticoagulantes son pesticidas derivados de la cumarina (presentes en la planta *Melilotus alba*). A partir de la década de 1970, se introdujo un nuevo grupo de anticoagulantes de segunda generación al que se llamó superwarfarinas, que se sintetizaron como solución a las resistencias que había desarrollado los roedores a los raticidas hasta entonces existentes. Estos productos tienen una mayor potencia y una vida media más prolongada (2).

Cada vez se publican más casos de intoxicación por estos productos en humanos debido al fácil acceso al mismo en muchos países, donde pueden comprarse con facilidad y con escaso control. En la mayoría de las ocasiones la etiología de la intoxicación es accidental, aunque también se han recogido casos de intoxicación de origen suicida (3) y homicida. La población pediátrica suele ser la más afectada, siendo rara la intoxicación en adultos (2,4).

Las superwarfarinas está integrada por dos grupos: Las hidroxocumarinas e inandionas.

En el grupo de las hidroxocumarinas se encuentran el difenacoum, bradifacoum, bromadiolona, cumatretralil. La bromadiolona se comercializa generalmente en forma cebo granulado que contienen un 0,005% del producto y su administración en vía oral.

La principal vía de absorción es la digestiva, aunque también se puede absorber por otras vías como la cutánea (5). Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y tiene un gran volumen de distribución. Se acumulan a nivel hepático por su alta solubilidad en lípidos, presentan circulación enterohepática y se eliminan por heces y orina (1).

El modelo cinético de eliminación en sangre de la bromadiolona es bicompartimental, con una fase inicial de eliminación rápida (3,5/6 días en plasma/sangre, respectivamente), seguida de una fase terminal más lenta (10/24 días plasma /sangre) (6).

La warfarina produce vasodilatación y aumento de la fragilidad vascular, por una acción directa sobre la pared de los vasos sanguíneos, predisponiendo a producir una hemorragia interna masiva. Esto ocurre generalmente en el roedor varias días después de la ingestión del producto debido a la larga vida media que tienen los factores coagulantes dependientes de la vitamina K, porque estos anticoagulantes no pueden actuar sobre los factores de la coagulación ya activados circulantes (7).

En el hígado, las Warfarinas, Cumarinas e Inandionas deprimen la síntesis hepática de los factores esenciales para la coagulación sanguínea dependientes de la vitamina K: factor II o protombina; factores VII, IX y X. Actúan inhibiendo las enzimas denominadas epóxido reductasa, cuyo papel es mantener la vitamina K en estado reducido (activo). Estas enzimas actúan como intermediarias en la carboxilación de los factores de coagulación durante la síntesis hepática, para que éstos sean funcionales y puedan activarse en la circulación (8,9).

En presencia de estos tóxicos se acumulan grandes cantidades de vitamina K en estado inactivo y los factores de la coagulación formados tienen inhibida su capacidad coagulante (7).

En todos los pacientes con sospecha de intoxicación con cumarínicos se debe medir el tiempo de protrombina (PT) que se puede expresar como un ratio internacional normalizado o INR. (6) Este se alarga uno o dos días después

de la administración del producto (se modifica a las 18-24 horas y tiene un pico a las 36-72 horas). En los casos más graves puede verse afectado también el tiempo parcial de la 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. En general, los productos warfarínicos son de baja toxicidad debido a que se necesita una ingesta grande o prolongada para poder ocasionar el efecto anticoagulante. Sin embargo con los productos superwarfarínicos sólo se necesitan pequeñas ingestiones y sus efectos anticoagulante son muy prolongada. La ingesta crónica y repetida de pequeñas cantidades puede generar efectos acumulativos con anticoagulación y alto riesgo de sangrado. En pacientes con fallo hepático, desnutrición o alteraciones de la coagulación, dosis mínimas son capaces de producir sangrado importante (7,8, 9).

La bromadiolona, en sobredosis masiva, puede producir una rápida y persistente hipoprotrombinemia asociado a hemorragia. La alteración de la coagulación puede persistir durante semanas o meses (8-22 meses) (10). La dosis tóxica es muy variable. Para warfarina, los efectos tóxicos están asociados a concentraciones plasmáticas mayores del 10 mg/l (11). Para la bromadiolona la dosis tóxica en humano es de 0,02 mg/l en sangre/plasma (12).

La variabilidad genética y la interacción con medicamentos pueden incrementar el riesgo de complicaciones en este tipo de intoxicación. Los polimorfismos en genes P450 hace que en estudios con animales se produzca una diferente respuesta a la administración de la bromadiolona. Cada persona es única en el desarrollo de susceptibilidad a agentes tóxicos, es por ello que la interpretación toxicológica del riesgo para la salud de la mayoría de las sustancias tóxicas es a menudo incierto (13,14).

El efecto anticoagulante (prolongación del TP) aparece dentro de las primeras 48 horas.

La mayoría de los pacientes no presentan alteraciones clínicas en las primeras horas. En las intoxicaciones más leves pueden observarse alteraciones en la coagulación sólo detectadas en los análisis realizados en laboratorio (4). En las formas moderadas de intoxicación, las alteraciones de la coagulación ya producen clínica. La sintomatología puede iniciarse con náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico. Puede presentarse hemorragia de vías digestivas (por efecto irritativo local); a dosis mayores puede producirse gingivorragia y epistaxis, hematoma en articulaciones de rodilla y codos (15) ante mínimos traumatismos, hematuria e incluso sangrado intracerebral.

Los cuadros de hemorragias pueden ser de leves a graves y comprometer cualquier órgano o sistema (10, 16).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 34 años de edad, de profesión peón, que acudió a su Mutua Laboral por haber sufrido un accidente laboral con contusión leve de rodilla derecha tras haber sido golpeada ésta por un palé. En el momento de la exploración el paciente presentaba una gran inflamación suprarrotuliana derecha, que no era congruente con el leve traumatismo que el paciente refería.

Se procedió a extraer en consulta 10 cc de líquido hemático y se realizó una radiografía en la que se apreció una imagen dudosa en rótula, por lo que se solicitó un TAC. En éste se informó que el paciente presentaba rótula bipartita tipo III, con un voluminoso derrame articular. Lesión osteocondral crónica en tróclea femoral y pequeña rotura horizontal del asta posterior del menisco interno.

Ante la falta de correspondencia de las lesiones objetivadas en el TAC y el importante derrame articular que presentaba el paciente, fue remitido al traumatólogo, que, tres días más tarde del accidente le extrajo 40 cc de líquido hemático y le prescribió 5 sesiones de tratamiento rehabilitador. Dos días después volvió de nuevo a la consulta del

traumatólogo manifestando que continuaba con intenso dolor en rodilla derecha. Se le extrajeron 4 cc de líquido hemático y se añadió profilaxis antibiótica.

Dos días después de esta última visita, cuando había transcurrido una semana del accidente, consultó de nuevo con la mutua porque presentaba un cuadro de hematuria y palidez cutánea, así como heces negruzcas que se inició dos días antes. Posteriormente empezó a presentar hemorragia conjuntival derecha, gingivorragia, epistaxis y un intenso dolor en flanco y fosa renal izquierda, por lo que decidió acudir de nuevo al médico. Ante la importancia del cuadro clínico, y no observándose relación con el proceso de rodilla por el que estaba siendo tratado, fue remitido al Hospital para su estudio y tratamiento.

El paciente no tenía antecedentes patológicos de interés ni familiares ni personales, de diátesis hemorrágicas, que pudieran explicar el cuadro clínico.

En la puerta de urgencias del Hospital el enfermo se encontraba eupneico, bien perfundido, normotenso. Solo llamaba la atención la presencia de hemartros a tensión en rodilla derecha y petequias en región pretibial de pierna y cara dorsal de pie derecho. En la analítica se apreció una severa alteración de la coagulación (actividad de la protombina:0%; INR: muestra incoagulable; Tromboplastina Parcial Activada (APTT):140 seg; fibrinógeno:336 mg/dl); función hepática normal.

Se realizó TAC abdominopélvico donde se encontraron los hallazgos siguientes:

riñón derecho normal; en riñón izquierdo presenta aumento en la atenuación de la grasa perirrenal que se extiende caudal y retroperitoneal por delante del psoas de forma laminar hacia la pelvis, siendo este hallazgo compatible con probable sangrado laminar; la vía excretora está levemente dilatada y con material denso en su interior, probablemente en relación con su hematuria.

Los resultados obtenidos en el TAC abdominopélvico confirmaron que el intenso dolor en fosa renal izquierda era producido por un sangrado activo a nivel urinario y retroperitoneal.

Ante la sospecha de una coagulopatía intravascular diseminada producida por una artritis séptica se quedó ingresado en la UCI del Hospital iniciándose el tratamiento antibiótico. También se procedió a la artrocentesis diagnóstica de rodilla derecha, extrayéndose 10 cc de líquido hemorrágico. Se valoró la realización de una artroscopia que se descartó al obtenerse un cultivo negativo en el líquido articular y poder así descartar el diagnóstico de artritis séptica.

Al objetivar en la analítica un déficit de factores de coagulación vitamina K-dependientes (factor VII:2%; IX:2% , se sospechó la posibilidad de administración exógena de un anticoagulante dicumarínico. El paciente no recordaba haberse estado expuesto a ningún producto anticoagulante ni en su casa ni en su lugar de trabajo. Se puso en conocimiento del juzgado de guardia y el médico forense procedió a recoger muestras de sangre y orina que serían remitidas para su estudio en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Barcelona.

El paciente precisó de transfusión de plasma y prothomplex y fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante dos días para estabilizarlo y pasar posteriormente a la planta de medicina interna, donde permaneció hospitalizado 6 días más. La curación y normalización de sus parámetros de coagulación se produjo en 82 días, durante los cuales estuvo impedido para la realización de sus actividades habituales.

En la investigación policial realizada por la policía en el domicilio del paciente, se encontró un anticoagulante dicumarínico del grupo de las superwarfarinas utilizado como raticida que contiene un 0,005% de Bromadiolona. En el interrogatorio efectuado por la policía, la esposa del lesionado confesó haberle administrado el raticida

2) Estudios complementarios

Estudio Toxicológico

El análisis de sangre y orina frente a raticidas anticoagulantes: warfarina, brodifacoum, bromadiolona, difenacoum), realizados en el Instituto de Toxicología de Barcelona, no se pudo confirmar la intoxicación con el análisis químico-toxicológica debido a que los métodos toxicológicos de los que se disponía carecían de la sensibilidad necesaria para detectar las bajas concentraciones del tóxico en sangre y orina (17,18, 19).

DISCUSIÓN

En caso de no contar con el antecedente de ingesta del anticoagulante, la intoxicación debe sospecharse en toda hipoprotrombinemia adquirida, sin antecedentes familiares ni personales de diátesis hemorrágica, sin signos de enfermedad hepática crónica y con función hepática normal (5, 20).

En el caso que nos ocupa, el paciente no tenía antecedentes familiares ni personales de coagulopatía.

La sintomatología hemorrágica se inició tras haber sufrido un accidente laboral leve que produjo una sintomatología que no era congruente con las exploraciones complementarias efectuadas (TAC y Radiografías). El desarrollo en los días siguientes de un cuadro hemorrágico diseminado (con gingivorragias, hematuria, petequias, dolor en fosa renal izquierda por posible sangrado retroperitoneal) hizo sospechar en un primer momento de que se había producido una artritis séptica y secundariamente una coagulación intravascular (CID). La negatividad del cultivo y el resultado del estudio de coagulación dieron las pistas. los factores vitamina K dependientes estaban muy disminuidos (actividad de la protombina:0%; y los factores VII:2%; IX:2%). La función hepática era normal por lo que todo apuntaba a una administración exógena del anticoagulante.

La labor policial fue muy importante en este caso puesto que pudieron descubrir la presencia de un raticida que contenía un 0,005% de bromadiolona y en el interrogatorio efectuado la esposa admitió haberle administrado el raticida.

En la interpretación de este resultado negativo hay que tener en cuenta la toxicocinética y el mecanismo de acción de este grupo de tóxicos anticoagulantes dicumarínicos, que producen la inhibición de la síntesis de los factores de coagulación vitamina K dependientes. Esto hace que el periodo entre la ingestión y la aparición de los síntomas clínicos varía considerablemente.

Para calcular el tiempo transcurrido desde la última ingesta de bromadiolona y aparición de los síntomas, debemos tener en cuenta que los síntomas clínicos aparecen a las 24-48 horas de administración del producto si el TP baja por debajo del 20% (1). Este retraso en el comienzo de los síntomas representa el tiempo que se requiere para agotar las reservas hepáticas de vitamina K; periodo en el cual las concentraciones séricas del tóxico disminuyen. Esto implica que se precisa de instrumental que reúna la sensibilidad necesaria para detectar trazas de bromadiolona en sangre y orina.

Con la técnica utilizada en nuestro caso, Cromatografía Líquido-Líquido de alta resolución con detección de fotodiodos y fluorescencia, el límite de detección de bromadiolona fue de 0,1 mcg /ml. Con el empleo de otras técnicas como cromatografía líquida acoplada en tándem a espectrometría de masas de ionización por electroespray (LC-ESI/MS/MS), se ha obtenido una mayor sensibilidad, con unos límites de detección de 0,1ng/ml (17,19)

Las superwarfarinas producen toxicidad a dosis muy bajas a diferencia de lo que ocurre con la warfarina. Para warfarina, los efectos tóxicos están asociados a concentraciones plasmáticas mayores del 10 mg/l (11). Para la bromadiolona la dosis tóxica en humano es de 0,02 mg/l en sangre/plasma (12).

CONCLUSIONES

El paciente ha manifestado signos y síntomas y cumple criterios clínico-diagnósticos de intoxicación por raticida con anticoagulante.

La administración del producto se realizó en los días previos al inicio de la clínica.

El retraso en el inicio de la clínica tras la administración de bromadiolona, hace necesario el empleo de instrumental más sensible para poder detectar trazas de este anticoagulante del grupo de las superwarfarinas.

REFERENCIAS

1. Iglesias Lepine ML, Epelde Gonzalo, F, Casañas Ferrer F, Gené Tous E. Intoxicación por rodenticidas superwarfarínicos en adultos: bromadiolona, brodifacoum y difetialona. *Emergencias* 2013; 25: 201-203
2. Kim SY et al. Superwarfarin intoxication of unknown etiology accompanying hemoperitoneum in a patient on Fluconazole therapy. *Ann Clin Lab Sci.* 2010 Summer; 40 (3): 300-303
3. Walker J, Beach FX. Deliberate self-poisoning with rodenticide: a diagnostic dilemma. *Int J Clin Pract.* 2002 Apr; 56(3): 223-224
4. Galofre-Ruiz MD, Padilla-Castañeda EI. Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2014; vol 62 n1º: 27-32
5. Binks S, Davies P. Case of the month: "Oh Dratj- A case of transcutaneous superwarfarin poisoning and its recurrent presentation. *Emerg Med J.* 2007 Apr; 24(4): 307-308
6. Lo VM, Ching CK, Chan AY, Mak TW. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 703-710
7. Beriain Rodríguez M, Gómez Cortés B, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Ingesta accidental de superwarfarinas. *An Pediatr.* 2008; 68 (5): 503-506
8. Berry RG, Morrison JA, Watts JW, Anagnost JW, Gonzalez JJ. Surreptitious superwarfarin ingestion with brodifacoum. *South Med J.* 2000 Jan; 93(1): 74-75
9. Underwood EL, Sutton J, Ellis IK, Qualls B, Zamber J, Walker BN. Prolonged coagulopathy after brodifacoum exposure. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 Apr 15; 71(8): 639-642
10. WHO: Environ Health Criteria 175; Anticoagulant rodenticides; International Programme on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva. Switzerland, 1995: 68
11. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Warfarin: Clarke's. *Analysis of Drugs and Poisons*, London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005
12. Shulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1.000 drugs and other xenobiotics. *Crit. Care.* 2012: Jul 26; 16(4): 8
13. Piatkow I, Rochester C, Jones T, Boyages S. Warfarin Toxicity and Individual Variability-Clinical case. *Toxins* 2010; 2(11): 2584-2592
14. Markussen MDK, Heilberg AC, Fredholm M, Kristensen M. Differential expression of cytochrome P450 genes between bromadiolone-resistant and anticoagulant-susceptible Norway rats: a possible role for pharmacokinetics in bromadiolone resistance. *Pest Manag Sci.* 2008; 64(3): 239-248
15. Kotsaftis P, Girtovitis F, Butou A, Ntaios G, Makris PE. Haemarthrosis after superwarfarin poisoning. *Eur J Haematol.* 2007 Sep; 79(3): 255-257
16. Grobosch T, Angelow B, Schonberg L, Lampe D. Acute bromadiolone intoxication. *J Anal. Toxicol.* 2006; 30: 281-286

17. Vindenes V, Karinen R, Hasvoid I, Bernard HP, Morland JG, Christophersen AS. Bromadiolone poisoning: LC-MS method and pharmacokinetic data. *Forensic Sci.* 2008; 53:993-996
18. ZhuL, Yan H, Shen B, Shi Y, Shen M, Xiang P. Determination of bromadiolone and brodifacoum in human hair by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to poisoning cases. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2013 Feb 28; 27(4):513-520
19. Yan H, Xiang P, ZhuL, Shen M. S Determination of bromadiolone and brodifacoum in human blood using LC-ESI/MS/MS and its application in four superwarfarin poisoning cases. *Forensic Sci Int.* 2012 Oct 10; 222(1-3):313-317
20. Altay S, Cakmak HA, Boz GC, KocaS, Velibey Y. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning. *Cardiovasc J Afr.* 2012; 23:9-11