

Intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos

Superwarfarin rodenticide poisoning

Gallardo Ferrada, Amanda I.*; Lizana Gajardo, Felipe; Gutiérrez Torres, Waldo

Centro de Información Toxicológica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC). CP: 8330377 Teléfono: +56-9-94695673

*aigallar@uc.cl

Recibido: 19 de julio de 2014

Aceptado: 31 de julio de 2014

Resumen. Introducción: en la actualidad existe utilización masiva de rodenticidas y su venta no está restringida al público. Las etiologías de intoxicación por estos agentes son variadas pudiendo ser de tipo intencional o accidental. **Objetivo:** analizar estudios realizados en torno a intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos en humanos con el propósito de reunir información que oriente a un adecuado tratamiento. **Metodología:** se realizó una revisión integradora en las bases de datos electrónicas PubMed, TripDataBase, Cochrane, además de Google Scholar y SciELO, libros de divulgación científica, documentos de convenciones, páginas web de instituciones públicas, privadas y artículos vinculados a efectos, cuadro clínico y tratamiento de exposiciones a rodenticidas en seres humanos. Se analizaron los documentos y la información se organizó en tres temáticas: toxicidad de los rodenticidas superwarfarínicos, cuadro clínico y tratamiento médico, y rodenticidas no anticoagulantes disponibles en Chile. **Resultados:** la dosis tóxica mínima reportada en adultos es de 1 mg de principio activo; en pacientes pediátricos ingestas accidentales rara vez producen síntomas. Los síntomas se observan de forma tardía y su toxicidad es variable. El examen de elección es el International Normalized Ratio (INR) y se realiza en todo paciente con factores de riesgo presentes. El antídoto no se administra de forma profiláctica y la dosis se ajusta individualmente. **Conclusión:** en niños las ingestas accidentales no son riesgosas por lo que pueden ser observados en el hogar. Pacientes con ingestas masivas requieren controles de INR por meses por lo que es importante que posterior al alta médica exista una óptima coordinación con nivel primario de atención.

Palabras claves: Rodenticidas; Superwarfarínicos; Anticoagulantes; Intoxicaciones.

Abstract. Introduction: Currently there is a widespread use of rodenticides, unrestricted to the public. The exposure to these agents may varied being intentional or accidental. **Objective:** To analyze studies about superwarfarin poisoning in humans, with the purpose of gathering information to guide proper treatment. **Methodology:** It was conducted an integrative review in the electronic databases PubMed, TripDataBase, Cochrane, Google Scholar and SciELO, science books (reference textbooks), convention documents, websites from public and private institutions and articles about the effects, clinical manifestations and treatment of human exposures to rodenticides. Documents were analyzed and the information organized into three themes: superwarfarin toxicity, clinical features and medical treatment, and non-anticoagulant rodenticides available in Chile. **Results:** In adults, the minimum dose reported to cause toxicity is 1 mg of active ingredient. In pediatric patients, accidental intakes rarely produce symptoms. The symptoms of poisoning are usually delayed and its toxicity is variable. The test of choice is International Normalized Ratio (INR) and it is performed in all patients with risk factors. The antidote must not be administered prophylactically and the dose is adjusted individually. **Conclusions:** Accidental intakes in children are not risky and they can be observed at home. Patients with massive intakes require INR monitoring for months so, it is important that an optimal coordination with primary care facilities still exists after medical discharge.

Keywords: Rodenticides; Superwarfarin; Anticoagulant; Poisoning.

Introducción

Se entiende como rodenticida a cualquier producto comercializado con el fin de matar roedores, ardillas y otros animales pequeños. El rodenticida ideal será aquel que sea tóxico para los roedores y no para los humanos, sin embargo, aún no ha sido desarrollado (Flomenbaum 2011). Se pueden clasificar en dos tipos: anticoagulantes y no anticoagulantes; los primeros se dividen en warfarinas y su-

perwarfarinas (NPIC 2013).

Esta clasificación incluye sustancias como: brodifacoum, difenacoum, bromadiolona, clorfacinona, entre otras (Wu y col. 2009). Su presentación comercial es variada, encontrándose formulaciones tales como pellets, pasta, minibloques, bloques o granos. En Chile, contienen bajas concentraciones de superwarfarinas con cantidades de 0,005 % p/p. 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, con la finalidad de reducir la palatabilidad en seres humanos, sin alterar su efectividad en roedores. Las intoxicaciones asociadas a dichas exposiciones en su mayoría son de tipo accidental observándose alteraciones en las pruebas de coagulación en contados casos (Ingels y col. 2002).

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. Por esta razón la presente revisión tiene como objetivo analizar estudios realizados en torno a intoxicaciones con rodenticidas superwarfarínicos en humanos con el propósito de reunir información que oriente a un adecuado tratamiento.

Metodología

Se realizó una revisión integradora permitiendo la inclusión simultánea de investigaciones cuantitativas (experimentales / no experimental) y revisiones de literatura. Fueron utilizadas las bases de datos electrónicas PubMed, TripDataBase, Cochrane, además de Google Scholar y SciELO, libros de divulgación científica, documentos de consenso, páginas web de instituciones públicas, privadas y artículos vinculados a efectos, cuadro clínico y tratamiento de exposiciones a rodenticidas en seres humanos. Las palabras claves para la búsqueda fueron: rodenticidas, anticoagulantes, intoxicaciones. Se consideró la disponibilidad gratuita de textos completos idioma español o inglés, excluyéndose aquellos trabajos en los que se encontraba disponible solo el resumen y aquellos en que no pudo ser considerado el texto completo al momento de la revisión. Para la selección de artículos se consideró la opinión de expertos en el área, para dirigir y acotar la búsqueda de los temas, así como las limitaciones del estudio.

Se analizaron los documentos y la información fue organizada en tres temáticas: toxicidad de los rodenticidas superwarfarínicos, cuadro clínico y tratamiento médico y rodenticidas no anticoagulantes disponibles en Chile.

Finalmente, se seleccionaron 28 artículos, 5 libros, 7 páginas web de organizaciones y 3 noticias en línea, según los criterios establecidos.

Resultados

Los superwarfarínicos actúan de manera similar a la warfarina o el acenocumarol, inhibiendo la enzima vitamina K1 2,3 epóxido reductasa y con ello la síntesis de vitamina K1 (fitomenadiona) y la posterior activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. La enzima lleva a cabo la regeneración de la vitamina K1 después que ha sido oxidada a vitamina K1 2,3 epóxido, la cual es biológicamente inactiva y su concentración se ve aumentada por la exposición a superwarfarinas. Su regeneración es alterada casi inmediatamente después de la ingestión de este tipo de sustancias, sin embargo, los síntomas no se observan hasta dos a tres días después (Bruno y col. 2000).

Son bien absorbidos en el tracto gastrointestinal y existen datos que indicaría que la absorción percutánea es posible, aunque no existe evidencia concreta de ello (Burkhart 2001). Son altamente liposolubles, en sangre tienen una alta unión a albúmina y se distribuyen principalmente en el hígado (Lai 2007). Algunas vidas medias de eliminación reportadas según compuesto activo son: brodifacoum 24 a 31 días (Pavlu y col. 2005), bromadiolona 6 a 13 días (Vindenes y col. 2008) y clorofacinona de 5 a 11 días (Burucoa y col. 1989).

La potencia y duración del efecto anticoagulante se atribuyen principalmente a su alta afinidad por la vitamina K1 2,3 epóxido reductasa, habilidad para inhibir la quinona reductasa, acumulación hepática, vidas medias inusualmente largas junto con su alta liposolubilidad y circulación enterohepática (Watt y col. 2005). Estas características pueden explicar por qué el efecto anticoagulante puede persistir desde varios días hasta meses, incluso cuando ya no son detectables en plasma sanguíneo (Lipton y col. 1984).

Existen diversos estudios que han tratado de establecer la dosis tóxica y severidad del cuadro clínico según la dosis ingerida, un ejemplo es el de Wu, quien mostró que ingestas de brodifacoum en dosis entre 4,5 a 24 mg causaron sangrados, que fueron evidenciados por presencia de hematuria, gingivorragia y equimosis múltiple, asociado a tiempos de protrombina (TP) extremadamente prolongados (Wu y col. 2009).

La dosis mínima reportada de brodifacoum asociada a toxicidad fue de 1 mg en un paciente de 20 años que resultó en sangrados leves sin riesgo vital (Caravati y col. 2007; MICROMEDEX 2.0 2014).

Otros casos reportados

Paciente de 62 años que presentó efectos moderados luego de ingerir 43 g de pellets (2,15 mg de brodifacoum) asociado a ingesta de alcohol y anticongelante para vehículos (Ross y col. 1992). Paciente embarazada que ingirió una caja de rodenticida desarrollando sangrados sin riesgo vital, sin embargo, no hubo datos sobre efectos a nivel fetal (Sheen y col. 1994). Paciente de 25 años que ingirió 52,5 g de pellets (2,6 mg de brodifacoum) en un periodo de dos meses resultó en muerte (Kruse y col. 1992). Paciente de 17 años que ingirió 7,5 mg de brodifacoum y resultó en sangrados sin compromiso vital (Jones y col. 1984).

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.

Ingels y col. (2002) analizaron la exposición de 542 niños a rodenticidas a los cuales no se les realizó ninguna medida de descontaminación ni tratamiento profiláctico: 2 de ellos tuvieron elevación del INR y permanecieron asintomáticos, mientras que otros 2 pacientes presentaron epistaxis. Los autores concluyeron que en niños con ingestas de tipo accidental, rara vez producen síntomas (Ingels y col. 2002).

Una revisión bibliográfica realizada durante los años 1986 al 2000 que incluyó a 11.751 niños menores de 6 años, reportó la prolongación del INR en 59 de ellos y solo en 11 se reportaron sangrados menores tales como epistaxis, hemartrosis leve, hematoquecia, entre otros (Minnesota Poison Control System 2009). Por su parte, Caravati y col. (2007) analizaron múltiples estudios donde fueron reportados casi 20.000 exposiciones en niños menores de 6 años, de los cuales solo 14 presentaron sig-

nos de toxicidad mínima, es decir, cuadros irritativos gastrointestinales y prolongación del TP, sin sangrados (Caravati y col. 2007).

La cantidad de principio activo contenido en cada uno de los 45 rodenticidas superwarfarínicos registrados en Chile es variable, sin embargo, la mayoría de los productos formulados en pellets vienen en bolsas de 10 gramos con 50 pellets cada una. Por lo tanto, 1 mg de activo se obtendría consumiendo 2 bolsas, es decir, alrededor de 100 pellets. Respecto a los bloques la mayoría contiene 20 gramos lo que corresponde a 1 mg de activo (ISP 2014).

Cuadro clínico y tratamiento médico

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 (Watt y col. 2005). Alteraciones del TP e INR ocurren cuando los niveles de los factores disminuyen a un 25 % de los valores normales (Lai 2007; Flomenbaum 2011).

Existen múltiples factores de riesgos que dificultan el manejo del cuadro y que, por lo tanto, condicionarán el tratamiento indicado, como por ejemplo: intencionalidad suicida, abuso, mal uso, ingesta crónica, terapia anticoagulante concomitante, entre otros (Weitzel y col. 1990; Watt y col. 2005).

Se considera intoxicación leve a la presencia de efectos locales, con irritación del tracto gastrointestinal, caracterizados por: dolor abdominal, diarrea y vómitos (Flomenbaum 2011). La intoxicación moderada hace referencia a la aparición de sangrados que no ponen en riesgo la vida del paciente, tales como: equimosis, hematomas, hemartrosis, epistaxis, gingivorragia, hematoquecia, melena, hematuria, menometrorragia, hematemesis, hemoptisis (Lipton y col. 1984; Barnett y col. 1992; Flomenbaum 2011). Finalmente, se define como intoxicación severa, cuando existen hemorragias graves que pueden comprometer la vida del enfermo, como: hemorragias gastrointestinales masivas, pulmonar o intracraneal (Watt y col. 2005; Caravati y col. 2007).

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 alguno de los dos criterios antes mencionados se cumplen (Watt y col. 2005).

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 (Ingels y col. 2002; Benson y col. 2013), 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 (Chyka y col. 2005).

El examen de laboratorio de referencia es la detección de alteraciones en el INR. El cual debe ser realizado a todo paciente derivado a un servicio de urgencias que posea factores de riesgo. Algunos autores concluyen que se debe medir a las 36 y 48 horas y que, en caso de resultar normales, no se requiere mayor manejo clínico (Watt y col. 2005). Otros autores sugieren realizar controles a las 48 y 72 horas (Lipton y col. 1984), si alguno resultara alterado, la medición del INR debería entonces realizarse cada 6 horas.

Existen otras alternativas de laboratorio como es el control de niveles sanguíneos de estos agentes (Burucoa y col. 1989; Hollinger y col. 1993; Bruno y col. 2000), sin embargo, aún no están disponibles en nuestro país.

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 coagulopatías, por lo que no debe ser administrada profilácticamente. La terapia con antídoto se indica ante la evidencia de sangrados activos o INR alterado. Existen diferentes propuestas respecto al valor de INR con el cual se debe dar inicio a la terapia antidotica con fitomenadiona. El valor más conservador es de 2 (Lai 2007), otros investigadores proponen valores mayores o iguales a 4, con base en estudios indican que valores de INRs superiores a dicho valor, significaría un aumento de 7 veces el riesgo de sufrir una

hemorragia subdural y 4 veces de sufrir una hemorragia intracerebral (Hylek y col. 1994). La Organización Mundial de la Salud considera como valor alterado aquel que es igual o superior a 5, por lo que en ese contexto se inicia la terapia específica con fitomenadiona (WHO 2006). Siendo vía endovenosa la preferente para administrar el antídoto en los casos severos, donde se requiere una rápida corrección del INR (Wu y col. 2009), con el antecedente de haberse reportado reacciones anafilácticas por esta vía (Lai 2007).

Por vía endovenosa, la dosis a utilizar es de 10 mg, las que puede ser repetida cada 6 a 8 horas, según necesidad (MICROMEDEX 2.0 2014). Algunas dosis reportadas van desde 20 mg hasta 600 mg día, administradas vía oral (Lipton y col. 1984; Burucoa y col. 1989; Ross y col. 1992; MICROMEDEX 2.0 2014).

Se han informado terapias prolongadas, en las que se ha requerido terapia antidotica hasta 8 meses post ingesta (Burucoa y col. 1989; Babcock y col. 1993; WHO 1994; Chua y Friedenber 1998; Chong y col. 2009).

Dentro de las terapias de última generación, dirigidas a pacientes con cuadros de intoxicación grave, está la administración de complejo protrombina (Octaplex 500™) 50 unidades por kilo (Hoffman y col. 1988; Watt y col. 2005) o factor VII recombinante (Kogenate™) (Yasaka y col. 2003; Watt y col. 2005), no existiendo reportes nacionales de su uso con el objeto de revertir este tipo de intoxicaciones.

Respecto al manejo clínico en pacientes pediátricos, un estudio sugiere que se deben realizar controles de INR a todo niños que ingieran este tipo de rodenticidas (Flomenbaum 2011), mientras que otras investigaciones concluyen que ingestas accidentales no requieren tratamiento a menos que existan factores de riesgo asociados (Burkhart 2001; Lai 2007). En ingestas accidentales se sugiere que el manejo debería ser en el hogar, con observación de síntomas durante los primeros tres días, no requiriéndose la realización de medidas tales como: descontaminación gástrica, monitorización de TP y administración de vitamina K1 (Burkhart 2001; Watt y col. 2005; Zupancic-Salek y col. 2005; Caravati y col. 2007; Lai 2007). Las mismas recomendaciones aplican para adultos que han consumido rodenticidas de manera accidental, siempre y cuando no se encuentren bajo terapia anticoagulante.

En la actualidad no existe una pauta de tratamiento con dosis de vitamina K1 estanda-

rizadas, por lo que éstas deberán ser ajustadas individualmente con el objetivo de tener un INR inferior a 2 (Sheperd y col. 2002; Lai 2007). En Chile, la vitamina K₁ solo se encuentra disponible en ampollas, la que puede ser administrada por vía oral; atento a que se debe evitar la vía intramuscular a fin de prevenir la aparición de hematomas.

Rodenticidas no anticoagulantes disponibles en Chile

Hoy en día los rodenticidas superwarfarínicos abarcan casi la totalidad de las formulaciones disponibles para el control de roedores, sin embargo, existen otras sustancias muy opuestas en cuanto a tipo de agente, cuadro clínico y tratamiento, entre otras características.

En este apartado nos referiremos a agentes como: fosfuros metálicos, estricnina y "El Asesino".

Fosfuros metálicos: estos agentes son utilizados como fumigantes para la protección de alimentos en zonas cerradas, siendo ampliamente comercializados a nivel mundial y nacional. El Servicio Agrícola y Ganadero cuenta con tres productos que contienen dicho agente, registrados dentro de su listado de plaguicidas autorizados (SAG 2014). El Instituto de Salud Pública cuenta con nueve de estos compuestos, siendo su condición de venta restringida al público (ISP 2014).

Las intoxicaciones con estos compuestos tienen una rápida presentación clínica, dependiendo de la cantidad ingerida, estimándose la aparición de síntomas entre 15 y 180 minutos o entre las primeras 12 a 18 horas (Gupta 2012). La sintomatología observada inicialmente es intensa irritación del tracto gastrointestinal y vías respiratorias, conduciendo a vómitos profusos y dolor epigástrico. Posteriormente se desarrolla hipotensión, taquipnea y acidosis metabólica. Si el tratamiento no es oportuno, la muerte ocurre cerca de 30 horas posterior a la ingestión por paro cardiorespiratorio a causa del daño celular al miocardio (Gupta 2012).

Estricnina: utilizada desde el siglo XVI hasta la actualidad para el control de roedores, aves e insectos. En Chile no existen registros de productos que lo contengan, sin embargo, en los años 2009 y 2011, este activo fue utilizado para cuatro matanzas masivas de perros en Talcahuano y, en diciembre del 2013, se informó otro suceso similar en la villa San Pedro de la Paz en donde se presume que este agente

fue el causal (Biobiochile.cl 2009; Biobiochile.cl 2011; Biobiochile.cl 2013).

La clínica difiere a la de los anticoagulantes y fosfuros, debido a que produce intensas convulsiones que se presentan durante los primeros 15 a 20 minutos posterior a la ingestión producto de la intensa excitabilidad del SNC y la muerte se produce secundaria a falla respiratoria (Lai 2007).

El Asesino: desde hace varios años se han estado recibiendo informes de intoxicaciones con este producto. Las intoxicaciones se reportan principalmente en la primera y segunda región de Chile, dado que este rodenticida ingresa ilegalmente al país desde Perú, donde sí está registrado para su uso doméstico (MINSAL 2010). El activo de este producto es aldicarb, un carbamato clasificado por la OMS en la categoría Ia, es decir, extremadamente peligroso (IPCS/WHO 2006). En Chile, el aldicarb se encuentra en el listado de plaguicidas prohibidos desde el año 2011 (SAG 2014).

La sintomatología es un cuadro colinérgico con predominancia muscarínica (Bucaretschi y col. 2012). El tratamiento es de soporte, recomendándose la administración de atropina para contrarrestar la sintomatología. Dado que aldicarb es un carbamato, el cuadro clínico es de corta duración esperando recuperación completa de la acetilcolinesterasa dentro de las primeras 48 horas (Bucaretschi y col. 2012).

Conclusiones

Los rodenticidas superwarfarínicos son compuestos altamente liposolubles, con vidas medias prolongadas y mecanismo de acción basado en la inhibición de la síntesis de vitamina K1. La información disponible en torno a dosis tóxica es limitada, existiendo datos poco claros al respecto. A pesar de ello, distintos autores han establecido como dosis tóxica mínima para adultos la de 1 mg de activo de superwarfarina. Respecto a dosis tóxica en niños, no ha sido determinada con exactitud, sin embargo, para que se presenten alteraciones, se requeriría consumir grandes cantidades de rodenticida, situación que de forma accidental raramente sucede, por este motivo es que se sugiere la evaluación en domicilio de estos pacientes, sucediendo igual para el caso de adultos que presenten ingestas accidentales y no posean factores de riesgo asociado. Los efectos clínicos generalmente no se aprecian antes de las 48 horas post ingestas, y pueden incluir desde síntomas irritativos

gastrointestinales hasta la aparición de sangrados que podrían comprometer la vida del intoxicado.

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.

El antídoto ha de ser titulado según hallazgos de laboratorio, ya que no se puede tratar a un paciente con dosis estandarizadas, atento a que el tratamiento es completamente individual.

Posterior al alta de un paciente, es importante mantener una buena coordinación con el nivel primario de atención, sobre todo en aquellos intentos suicidas, con la finalidad de realizar controles seriados de INR, ya que estos pacientes suelen requerir tratamientos prolongados, que superan los 8 meses posterior a la ingesta.

Las formulaciones de rodenticidas superwarfarínicos son variadas, además estos agentes no son los únicos disponibles en Chile, por ello es importante que el equipo de salud consulte con su centro de información toxicológico, aportando datos relevantes como cantidad estimada de ingesta, formulación y marca del producto, con el fin de orientar en el diagnóstico y tratamiento a seguir.

Bibliografía citada

Babcock J., Hartman K., Pedersen A., Murphy M., Alving B. Rodenticide induced coagulopathy in a young child. A case of Munchausen syndrome by proxy. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* [en línea] 1993;15(1):126–130. [Consulta 27 de Marzo 2014]. Disponible en: <http://journals.lww.com/jpho-online/pages/articleviewer.aspx?year=1993&issue=02000&article=00021&type=abstract>.

Barnett V.T., Bergmann F., Humphrey H., Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest.* [en línea] 1992;102(4):1301–1302. [Consulta 1 de abril 2014]. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1065484>

Benson B.E., Hoppu K., Troutman W.G., Bedry R., Erdman A., Höjer J., Mégarbane B., Thanacoody R., Caravati E.M. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol.* [en línea] 2013;51:140-

146. [Consulta 26 de marzo 2014]. Disponible en: <http://www.clintox.org/documents/positionpapers/GastricLavage.pdf>.

Biobiochile.cl. [en línea] 2009. [Consulta 25 de marzo 2014]; [1 p.]. Disponible en: <http://www.biobiochile.cl/2009/11/18/formalizan-a-funcionario-de-municipalidad-de-talcahuano-por-eliminaciones-masivas-de-perros-con-estricnina.shtml>.

Biobiochile.cl. [en línea] 2011. [Consulta 25 de marzo 2014]; [1 p.]. Disponible en: <http://www.biobiochile.cl/2011/08/03/denuncian-que-10-perros-de-raza-fueron-envenenados-con-estricnina-en-san-pedro-de-la-paz.shtml>.

Biobiochile.cl. [en línea] 2013. [Consulta 25 de marzo 2014]; [1 p.]. Disponible en: <http://www.biobiochile.cl/2013/12/04/presentan-denuncia-por-matanza-de-perros-con-veneno-en-san-pedro-de-la-paz.shtml>.

Bucarechi F., Prado C.C., Branco M.M., Soubhia P., Metta G.M., Mello S.M., de Capitani E.M., Lanaro R., Hyslop S., Costa J.L., Fernandes L.C.R., Vieira R.J. Poisoning by illegal rodenticides containing acetylcholinesterase inhibitors (chumbinho): a prospective case series. *Clinical Toxicology.* [en línea] 2012;50(1):44–51. [Consulta 30 de marzo 2014]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/15563650.2011.639715>.

Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., Hoffman R.S. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med.* [en línea] 2000;36(3):262–267. [Consulta 17 de marzo 2014]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064400589938>.

Burkhart K.K. Anticoagulant rodenticides. En: Ford M.D., Delaney K.A., Ling J., Erickson T. *Clinical toxicology.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. P. 848–853.

Burucoa C., Mura P., Robert R., Boinot C., Bouquet S., Piriou A. Chlorophacinone intoxication. A biological and toxicological study. *J Toxicol Clin Toxicol* [en línea] 1989;27(1-2):79–89. [Consulta 21 de marzo 2014]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/15563658909038571>.

Caravati E.M., Erdman A.R., Scharman E.J., Woolf A.D., Chyka P.A., Cobaugh D.J., Wax P.M., Manoguerra A.S., Christianson G., Nelson L.S., Olson K.R., Booze L.L., Troutman W.G. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. [en línea] 2007;45(1):1-22. [Consulta 15 de marzo 2014]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15563650600795487>.

Chong L.L., Chau W.K., Ho C.H. A case of “superwarfarin” poisoning. *Scand J Haematol*. [en línea] 2009;36:314–315. [Consulta 27 de marzo 2014]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.1986.tb01740.x/epdf>.

Chua J.D., FriedenberG W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. [en línea] 1998;158(17):1929-1932. [Consulta 27 de marzo 2014]. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=209500>.

Chyka P.A., Seger D., Krenzelok E.P., Vale J.A., Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. [en línea] 2005;43(2):61-87. [Consulta 30 de marzo 2014]. Disponible en: <https://www.clintox.org/documents/positionpapers/SingleDoseActivatedCharcoal.pdf>.

Flomenbaum N.E. Pesticides: An Overview of Rodenticides and a Focus on Principles. En: *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1423-1433.

Gupta R.C. Non-anticoagulant rodenticides. En: *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press Elsevier; 2012. p. 698-711.

Hoffman R.S., Smilkstein M.J., Goldfrank L.R. Evaluation of coagulation factor abnormalities in long-acting anticoagulant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. [en línea]. 1988;26(2-3):233–248. [Consulta 1 de abril 2014] Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/15563658809000350>.

Hollinger B.R., Pastoor T.P. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. *Arch Intern Med*. [en línea] 1993;153(16):1925–1928. [Consulta 1 de abril

2014]. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=617720>.

Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):897-902.

Ingels M., Lai C., Tai W., Manning B.H., Rangan C., Williams S.R., Manoguerra A.S., Albertson T., Clark R.F. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med* [en línea]. 2002;40(1):73-8. [Consulta 15 de marzo 2014] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064402000112>.

International Programme on Chemical Safety (IPCS). Recommended classification of pesticides by hazard, and guidelines to classification. IPCS/WHO. 2006 [Consulta 28 de diciembre 2013]. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf.

Instituto de Salud Pública (ISP). Sistema de consulta de productos registrados. [en línea]. 2014 [Consulta 24 de febrero 2014]. Disponible en: <http://www.gicona.ispch.cl/RegistrosISP/fiMenu.asp>.

Jones E.C., Grove G.H., Naiman S.C. Prolonged anticoagulation in rat poisoning. *JAMA* [en línea]. 1984;252(21):3005-3007. [Consulta 30 de marzo 2014] Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=395472>.

Kruse J.A., Carlson R.W. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med*. [en línea]. 1992;21(3):331-6. [Consulta 27 de marzo 2014] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019606440580900X>.

Lai M.W., Burns M. Anticoagulants. En: *Haddad and Winchester’s Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1051-1064

Lipton R.A., Klass E.M., Evan M., Klass M.D. Human ingestion of a “superwarfarin” rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. *JAMA*. [en línea]. 1984;252(1):3004-3005. [consulta 28 de marzo 2014] Disponi-

ble en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=395470>.

MICROMEDEX 2.0 [en línea] Greenwood Village, Truven Health Analytics, c2014 [consulta 28 de Abril 2014]. Disponible en: <http://micromedex.com>.

Ministerio de Salud (MINSAL): Intoxicaciones agudas por plaguicidas (CIE 10: T60.0 - T60.1, L23.5, L23.8, L24.5, L25.3, H01.1, H16.2) Situación epidemiológica, enero a julio 2010. Santiago: Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. [en línea]. [consulta 30 de marzo 2014]; [1 p.]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/AtlasInteractivos/AtlasBEM/AB_86/Revep.htm.

Minnesota Poison Control System. Condado de Hennepi, Minnesota. Anticoagulant Rodenticides Long- Acting Anticoagulant Rodenticides. [en línea] 2009. [Consulta 28 de abril 2014]. Disponible en: http://www.mn-poison.org/medicalprofessionals/NewslettersandReviews/AnticoagulantRodenticides/POISON_DATA_150.

National Pesticide Information Center (NPIC). Rodent Control and Rodenticides. [en línea] 2013. [Consulta 28 de marzo 2014]. Disponible en: <http://edis.ifas.ufl.edu/pi113>

Pavlu J., Harrington D.J., Voong K., Savidge G.F., Jan-Mohamed R., Kaczmarek R., Superwarfarin poisoning. *The Lancet*. [en línea] 2005; 365: 628. [Consulta 27 de marzo 2014] Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)17916-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)17916-1.pdf).

Ross G.S., Zacharski L.R., Robert D., Rabin D.L. An acquired hemorrhagic disorder from long-acting rodenticide ingestion. *Arch Intern Med*. [en línea]. 1992;152(2):410-2. [Consulta 27 de marzo 2014]. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=616023>.

Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Listado de plaguicidas. [en línea]. [Consulta 24 de febrero 2014]. Disponible en: <http://www.sag.cl/ambitos-de-accion/evaluacion-y-autorizacion-de-plaguicidas>.

Sheen S.R., Spiller H.A., Grossman D. Symptomatic brodifacoum ingestion requiring high-dose phytonadione therapy. *Vet Hum Toxicol*. [en línea] 1994;36(3):216-7. [Consulta 30 de marzo 2014] Disponible en: <http://www.biomedsearch.com/nih/Symptomatic-brodifacoum-ingestion-requiring-high/8066968.html>.

Sheperd G., Klein-Schwartz W., Anderson B.D. Acute, unintentional pediatric brodifacoum ingestions. *Pediatr Emerg Care*. [en línea] 2002;18(3):174-178. [Consulta 24 de marzo 2014] Disponible en: <http://journals.lww.com/pec-online/pages/articleviewer.aspx?year=2002&issue=06000&article=00006&type=pdf>.

Smolinske S.C., Scherger D.L., Kearns P.S., Wruk K.M., Kulig K.W., Rumack B.H. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics*. [en línea]. 1989;84(3):490-494. [Consulta 1 de abril 2014]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/84/3/490.full.pdf+html>.

Sound management of pesticides, and diagnosis and treatment of pesticide poisoning. World Health Organization, Geneva. [en línea] 2006. [Consulta 28 de abril 2014] Disponible en: http://www.who.int/entity/whopes/recommendations/IPCSPesticide_ok.pdf?ua=1.

Tsutaoka B., Miller M., Fung S., Patel M., Olson K. Superwarfarin and Glass Ingestion with Prolonged Coagulopathy Requiring High-Dose Vitamin K1 Therapy. *Pharmacotherapy* [en línea]. 2003;23(9):1186-1189. [Consulta 20 de abril 2014] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.23.10.1186.32755/pdf>

Vindenes V., Karinen R., Hasvold I., Bernard J.P., Mørland J.G., Christophersen A.S. Bromadiolone poisoning: LC-MS method and pharmacokinetic data. *J Forensic Sci*. [en línea] 2008;53(4):993-6. [Consulta 21 de marzo 2014] doi: 10.1111/j.1556-4029.2008.00737.x.

Watt B.E., Proudfoot A.T., Bradberry S.M., Vale J.A. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev*. [en línea] 2005; 24(4):259-69. [Consulta 18 de marzo 2014] Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165%2F00139709-200524040-00005>.

Weitzel J.N., Sadowski J.A., Furie B.C., Moorose R., Kim H., Mount M.E., Murphy M.J., Furie B. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood*. [en línea] 1990;76(12):2555-2559. [Consulta 1 de abril 2014]. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/76/12/2555.long>.

Wu Y.F., Chang C.S., Chung C.Y., Lin H.Y., Wang C.C., Shen M.C. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. *Int J Hematol*. [en línea] 2009;90(2):170-3. [Consulta 23 de marzo 2014]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12185-009-0374-6>.

Yasaka M., Oomura M., Ikeno K., Naritomi H., Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagu-

lation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* [en línea] 2003;82(2):121-3. [Consulta 27 de marzo 2014]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-002-0568-y#page-1>.

Yip L. Anticoagulant rodenticides. En: Dart R.C. *Medical toxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2004. p. 1497-1507.

Zupancic-Salek S., Kovacevic-Metelko J., Radman I. Successful reversal of anticoagulant effect of superwarfarin poisoning with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis*. [en línea] 2005; 16(4): 239-44. [Consulta 30 de marzo 2014]. Disponible en: <http://journals.lww.com/sci-hub.org/bloodcoagulation/pages/articleviewer.aspx?year=2005&issue=06000&article=00002&type=pdf>.