Neuropatía hemorrágica tóxica aguda y fallo multiorgánico tras intoxicación por anticoagulantes, disolventes, AINES y antihistamínicos. A propósito de un caso fatal.

Acute toxic haemorrhagic neuropathy and multiorganic failure following poisoning by anticoagulants, solvents, nsoids and antihistaminic drugs. Report of a fatal case.

A. Garfia¹, M. Salguero², M.C. Martínez³, M. Molina⁴ y F.C. Botet⁵

RESUMEN

Se presenta un caso de intoxicación mortal por ingestión del raticida Brodifacum, un anticoagulante superwarfarínico, junto con otros fármacos, entre los que se incluían antiinflamatorios no esteroideos y un disolvente orgánico de uso doméstico. El sujeto falleció en la UCI, con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, seguida de fallo hepático y renal. En la autopsia se pusieron de manifiesto lesiones hemorrágicas circunferenciales que afectaban a diversos tejidos, entre los que se encontraban la grasa mesentérica, el epicardio, y la grasa perirrenal. El estudio microscópico demostró la existencia de una típica lesión hemorrágica aguda, circunferencial, en los nervios vegetativos epicárdicos y del área del esplácnico. La explicación de porqué los nervios periféricos vegetativos se constituyen en diana de los efectos tóxicos se atribuye a la acción combinada de los disolventes y de los anticoagulantes, sobre el sistema nervioso periférico. Se sabe que los disolventes orgánicos producen una lesión neuronal aguda, consistente en tumefacción axonal y del soma neuronal, que conlleva a la alteración del sistema de transporte a lo largo del axón. Creemos que -desde el punto de vista fisiopatológico- la vasodilatación reactiva de los vasa nervorum, producida a consecuencia de la lesión neuronal aguda inducida por los disolventes, unida al estado de hipocoagulabilidad sanguínea -dependiente de la ingestión de Brodifacum (superwarfarina) y potenciada por los antiinflamatorios no esteroideos- constituyen los mecanismos íntimos que podrían explicar esta peculiar Neuropatía Hemorrágica Aguda Tóxica de los nervios periféricos del Sistema Nervioso Neurovegetativo. Desconocemos si los nervios periféricos mixtos se encontraban afectados por esta lesión, al carecer de muestras para un estudio definitivo.

Palabras clave: Brodifacum. Warfarina. Disolventes. AINES. Antihistamínicos. Intoxicación fatal. Neuropatía hemorrágica tóxica. Raticidas. Toxicología forense. Patología.

ABSTRACT

In this paper we describe a case of mortal poisoning by ingestion of the rodenticide Brodifacoum, a superwarfarin anticoagulant, together with other drugs, among which were non steroid anti-inflammatory drugs and a domestic organic solvent. The individual died in the Intensive Care Unit, with acute respiratory insufficiency, followed by hepatic and renal failure. At autopsy round haemorrhagic lesions were seen, which affected several tissues, among which were mesenteric fat, the epicardium, and the peri-renal fat. Microscopic study revealed the existence of a typical acute haemorrhagic lesion, located around the epicardial vegetative nerves and those found in the splanchnic beds. The reason why the peripheral vegetative nerves constitute the target of the toxic effects is attributed to the combined action of the solvents together with the superwarfarin drug, on the Peripheral Nervous System. It is known that organic solvents produce an acute neuronal lesion, consisting in tumefaction of the axon and the neuronal soma, which leads to the alteration of the system of transport (neurotubules) along the axon. We believe that - from a physiological point of view - the reactive vascular congestion of the vasa-nervorum, produced as a consequence of the acute neuronal lesion induced by the solvents, together with the state of hipocoagulability of the blood - due to the ingestion of the superwarfarin (Brodifacoum) and potentiated by the the anticoagulant action of the non steroid anti-inflammatory drugs - make up the intimate mechanisms which could explain this characteristic Acute Toxic Haemorrhagic Neuropathy of the peripheral nerves of the Neurovegetative Nervous System. We do not know if the mixed peripheral nerves were affected by this lesion, due to absence of samples for a more definitive study.

Key words: Brodifacoum. Warfarin. Solvents. NSAIDs. Antihistaminics. Fatal poisoning. Acute toxic haemorrhagic neuropathy. Rodenticides. Forensic toxicology. Pathology.

Correspondencia: Dr. A.Garfia. (e-mail: a.garfiagg@teleline.es).

¹ Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. INT. Sevilla. Prof. Titular.

² Doctor en Medicina. Facultativo. Servicio de Anatomía Patológica. INT. Sevilla.

³ Doctora en Medicina. Facultativo. Servicio de Anatomía Patológica. INT. Sevilla.

⁴ Médico Forense. Juzgado de Instrucción nº 4 de Huelva.

⁵ Médico Forense. Juzgado de Instrucción de Ayamonte.

INTRODUCCIÓN:

El Klerat™ es un raticida cumarínico, cuyo principio activo es el Brodifacum. Este producto pertenece a la familia de las "superwarfarinas", raticidas con propiedades anticoagulantes de segunda generación [1]. Este compuesto, y otros de estructura química parecida tales como la bromadiolona, el difenacum, y la clorofacinona son productos de síntesis desarrollados como necesidad para combatir las resistencias a las warfarinas de los roedores. El producto se encuentra al alcance de cualquier persona que quiera adquirirlo, en supermercados y droguerías, de Europa, EE.UU., Australia y Nueva Zelanda, con diferentes nombres comerciales; en Norte-América los más conocidos son: Talon™, d-Con Mouse Prufe-II™, y Havoc™. En España, existen dos preparados comerciales, el Klerat, con dos presentaciones: Klerat (Brodifacum 0,005%. GB. Cebo granulado), y Klerat block (Brodifacum 0,005%. BB. Formulación en bloques parafinados), ambas de Laboratorios Zeneca; y Ravit, de los Laboratorios Rhône Poulenc [2].

El Brodifacum no es un veneno específico para roedores ya que se han descrito intoxicaciones en perros [3-4], gatos [4], ovejas [3] y en personas [5], algunas de las cuales no han llegado a provocar la muerte [6]. La intoxicación por superwarfarinas es relativamente frecuente - unos 15.000 casos comunicados a los Centros de Control de Intoxicaciones en los EE.UU. en el año 1995. La gran mayoría de esas intoxicaciones ocurrieron en niños, sucedieron por ingestión del producto, y fueron de etiología accidental [6] y evolución favorable. Las intoxicaciones fatales suelen ser de etiología suicida y ocurren en adultos [5-8-9].

Las propiedades anticoagulantes del Brodifacum, como las de la warfarina, se deben a su acción inhibitoria de la reducción de la vitamina K. La vitamina K, en forma reducida, es necesaria para la formación de protrombina [10]. A pesar de la similitud en el mecanismo de acción respecto a las warfarinas, el Brodifacum es cinco veces más potente, como anticoagulante, que aquellas [1-11]. La toxicidad del producto depende de diversos factores: a) una vida media bastante larga (24 días, aproximadamente); b) su gran volumen de distribución (seis veces más alto que el de la warfarina); c) un aclaramiento plasmático muy bajo, probablemente porque la droga posee un circuito entero-hepático. [12].

El caso que presentamos no es una intoxicación pura por Brodifacum; se trata de una polintoxicación fatal por diversos productos, algunos de ellos con propiedades anticoagulantes, tales como el AAS y los antiinflamatorios no esteroideos, que debieron potenciar el efecto anticoagulante de la superwarfarina. Además de esta cohorte de tóxicos de la coagulación, el fallecido ingirió una sustancia química -utilizada en la industria del bricolage- conteniendo un disolvente orgánico. Se presentan los resultados de la autopsia y del estudio anatomopatológico de esta intoxicación mortal, por tóxicos de la coagulación asociados a disolventes orgánicos, ácido acetilsalicílico y AINES, y se revisa la literatura relacionada con los hallazgos microscópicos, novedosos, descritos por primera vez, en los nervios vegetativos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES:

Se trata de un varón, de 25 años, fumador y bebedor de "fin de semana", con antecedentes personales de intento de autolisis hace 5 años.

CIRCUNSTANCIAS DE LA MUERTE:

Ingresa en un Hospital comarcal por un cuadro de epigastralgia, vómitos y diarrea, acompañado de malestar general, tras la ingesta de un raticida, cuyo principio activo es una superwarfarina (anticoagulante de última generación). La familia comenta que en los días que precedieron al aconte-

cimiento había presentado cambios patológicos en el comportamiento y desarrollado un síndrome depresivo. En el Hospital se detectaron signos incipientes de insuficiencia hepática y renal, motivo por el que fue trasladado a un Centro de Referencia. A su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos se procedió a entrevistar al paciente, mostrándose poco colaborador, por lo que se sugirió a la familia que procediese a un registro domiciliario, al objeto de obtener información sobre consumo reciente de medicamentos, drogas u otras sustancias químicas que permitiesen orientar la etiología de la intoxicación, con el fin de aplicar las medidas terapéuticas más adecuadas. En la habitación del paciente se encontraron cajas vacías de los siguientes fármacos: una caja de Voltaren®, una de AAS, cuatro cajas de Dormidina® (antihistamínicos), una caja de Valium®, un vial de un anestésico local (mepivacaína), además de botellas vacías de un disolvente orgánico. El paciente evolucionó hacia un cuadro de edema agudo de pulmón, insuficiencia respiratoria grave, acidosis metabólica severa, insuficiencia hepato-renal, coagulopatía grave y parada cardiorrespiratoria, en asistolia, probablemente por cardiotoxicidad, según el criterio de los intensivistas. El paciente falleció a las 27 horas del ingreso, emitiéndose un diagnóstico de poli-intoxicación fatal. A instancias de la familia se realizó un estudio póstumo del fallecido.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

EXAMEN EXTERNO:

Cadáver de un hombre, de constitución atlética, de edad aparente de unos 25 años, que mide 188 cm y pesa alrededor de 65 Kg. Se encuentra desnudo y presenta esparadrapos y apósitos compresivos en puntos de venopunturas quirúrgicas en: zona subclavia izquierda, flexuras de ambos codos y región femoral derecha. Fenómenos cadavéricos en fase de estado.

EXAMEN INTERNO:

Tórax.- Hematoma subclavicular izquierdo localizado en planos musculares, sin que exista afectación pleuropulmonar. En la cavidad pleural existe un hidrotórax a tensión, saliendo inicialmente a chorro un líquido amarillento rojizo. Los pulmones se encuentran muy congestivos y con extensas áreas de colapso; al corte mana abundante líquido de edema sanguinolento, poco aireado. En el pericardio existen unos 20 ml de líquido claro amarillento. El corazón, de forma y tamaño normal, presenta múltiples equimosis, de forma redondeada, distribuidas por ambas caras, anterior y posterior, aunque son más abundantes en la cara anterior del ventrículo izquierdo y en la punta cardíaca, llegando a medir hasta 3mm de diámetro. En la pared ventricular izquierda las equimosis son algo mayores y conforman hematomas discretos.

Abdomen.- En la cavidad abdominal se encuentra abundante líquido blanco amarillento, libre. En los planos viscerales de la fascia transversalis destaca un moteado hemorrágico, con equimosis de un tamaño mayor de 3mm, diseminado por toda la fascia y visible por transparencia. El hígado está aumentado de tamaño, posee color amarillento, es blando al tacto y congestivo al corte. La vesícula, alitiásica, contiene abundante bilis de color negruzco. El estómago no presenta alteraciones y contiene unos 50 ml de líquido de color marrónáceo, sin material particulado o sólidos identificables. La mucosa gástrica es hiperémica y no presenta erosiones, ulceraciones, ni lesiones corrosivas por sustancias cáusticas. En las asas intestinales se observan equimosis redondeadas, de unos 5-10mm de diámetro, sin que existan hemorragias ni perforaciones. En la grasa perirrenal existen equimosis, y en los riñones congestión medular intensa. El bazo presentaba la cápsula arrugada y, al corte, contenía poca sangre. El resto de las vísceras abdominales no presentaba lesiones de interés.

Muestras de pulmón, hígado, riñón, y el corazón se enviaron al I.N.T. para estudio histopatológico.

CONSIDERACIONES MÉDICO-LEGALES:

La existencia de antecedentes de otro intento de autolisis previo, tal como constaba en la declaración efectuada por el fallecido, junto con la proporcionada por la familia -tras la encuesta realizada- apuntaba a que el sujeto estaba sufriendo una intensa depresión a consecuencia de problemas afectivos. Ello, unido a la falta de lesiones de lucha-defensa-huida soportaba el diagnóstico médico-legal de suicidio como Manera de la Muerte. Con respecto a la Causa de la Muerte, las lesiones detectadas en la Autopsia -insuficiencia cardíaca, renal, hepática, y los trastornos de la coagulación- soportaban el diagnóstico de muerte por intoxicación aguda. En las declaraciones de la familia constaba que el sujeto había ingerido diversos tóxicos, entre los que se encontraban: raticidas, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales -mepivacaína-, antihistamínicos y AAS, además del contenido de una botella de quitagrasa doméstico.

Foto nº 1.- La fotografía pertenece a un ramo nervioso normal (N), en el que se aprecia un vasa-nervorum (VN) y la cápsula de tejido conjuntivo perineural (P). 480x.

Foto nº 2.- Neuritis Hemorrágica Aguda Tóxica. Varios ramos nerviosos vegetativos (N), pertenecientes a la grasa epicárdica (GR) del sujeto fallecido. Nótese la hemorragia (H), localizada dentro de la cápsula nerviosa, envolviendo a los pequeños nervios. Las flechas están delimitando el epineuro. Tricrómico de Masson. 25x.

Foto nº 3.- Neuritis Hemorrágica Aguda Tóxica. Corte transversal de un nervio (N) del área del esplácnico, rodeado por la hemorragia (H), que despega al epineuro (Ó) de la superficie nerviosa. Tricrómico de Masson. 250x.

Foto nº 4.- Neuritis Hemorrágica Aguda Tóxica. Detalle de un corte transversal de un nervio (N) localizado en la grasa epicárdica. Nótese la hemorragia intraneural (H), y la corona hemorrágica (H) perineural "en diana". La hemorragia despega la cápsula conjuntiva, delimitada por flechas (→) del nervio vegetativo.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO:

MUESTRAS RECIBIDAS:

Se recibieron, en solución de formol, el corazón y fragmentos de pulmón, hígado y riñón, para investigación histopatológica.

TÉCNICAS DE ESTUDIO:

Las muestras, previo estudio macroscópico, fueron talladas, incluidas en parafina, cortadas a 5 micras, y los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. Estudio microscópico de los cortes teñidos.

RESULTADOS:

Corazón:

Estudio macroscópico.- Pesa 419 g, post-fijación (rango 270-340 g). Presenta, a la inspección externa, múltiples lesiones epicárdicas hemorrágicas petequiales, de tamaño muy uniforme, redondeadas, con un patrón de distribución en aurículas y ventrículos que no es vásculo-dependiente ni sateliza a los grandes vasos epicárdicos en su trayecto, tal como sucede con las equimosis de Tardieu, de etiología hipóxica. En la aurícula derecha se identificó, previa apertura, una formación trombótica, de color blanco-grisáceo, friable, que medía 5x5x3 cm y que llegaba a alcanzar la cavidad ventricular.

Las arterias coronarias estaban, parcialmente, ocluidas por placas de ateroma que provocaban una estenosis luminal segmentaria, de grado mínimo (0-25%) a ligero (25-50 % del calibre luminal). El miocardio presentaba, a los cortes seriados, aspecto congestivo, advirtiéndose una discreta hipertrofia concéntrica ventricular izquierda. Los perímetros valvulares se encontraban dentro de los rangos normales, no detectándose patología en las válvulas.

Estudio microscópico.- En torno a, prácticamente, todos los nervios epicárdicos pertenecientes al plexo neurovegetativo se observaban hemorragias perineurales que, erigiendo a los pequeños troncos nerviosos como dianas, proporcionaban una auténtica corona hemorrágica perineural. En algunos casos, la hemorragia afectaba al epineuro y al perineuro- quedándose confinada en el seno de la cápsula conjuntiva nerviosa- y provocando una compresión intensa de los axones nerviosos, por ocupación de espacio (Figs. 2-3]. Los vasa-nervorum se encontraban dilatados, y eran muy evidentes, aunque no presentaban lesiones inflamatorias y/o necróticas en sus paredes (Fig 1). La formación trombótica de las cavidades derechas estaba constituida por una red laxa de fibrina y de células hemáticas (trombo agónico).

Pulmón:

Estudio macroscópico.- Se recibió un fragmento de pulmón de 8,5x7x2,5 cm, de dimensiones máximas. En la superficie externa presentaba coloración marrón-rojiza y, a los cortes seriados, ofrecía consistencia aumentada y aspecto carnosos.

Estudio microscópico.- En todos los alveolos existía líquido de edema, junto con numerosos macrófagos cargados de pigmento pardo. Los tabiques alveolares se encontraban engrosados y en numerosos alveolos faltaba el revestimiento epitelial, que se hallaba, focalmente, sustituido por neumocitos hiperplásicos reactivos. En numerosos campos microscópicos se observaban membranas hialinas revistiendo conductos alveolares y alveolos (Fig. 5).

Hígado:

Estudio macroscópico.- Se recibió un fragmento hepático, de 8x6x4 cm, que presentaba, a los cortes seriados, color amarillento y, al tacto, consistencia disminuida.

Estudio microscópico.- En el parénquima hepático se evidenciaba la existencia de una lesión irreversible de los hepatocitos pericentrales, asociada a congestión y hemorragia en los sinusoides. Existía disociación del patrón laminar hepatocitario, y colapso de la trama, por necrosis de numerosos hepatocitos y pérdida de las uniones intercelulares hepatocitarias. En los espacios porta se detectó un edema intenso con infiltración linfoplasmocitaria moderada.

Riñón:

Estudio macroscópico.- Riñón de 196 g, que decapsulaba sin dificultad. A los cortes seriados mostraba aspecto congestivo en corteza y médula.

Estudio microscópico.- Tumefacción intensa en el epitelio tubular proximal (nefrosis osmótica). Necrosis tubular aguda, con regeneración epitelial tubular distal (Fig. 6). Glóbulos hialinos en el espacio de Bowman, en algunos glomerulos.

Se emitieron los siguientes diagnósticos histopatológicos:

Corazón.- *Neuropatía hemorrágica vegetativa (Neuritis Hemorrágica Aguda Tóxica; NHAT).*

Pulmón.- *Daño alveolar difuso shock-dependiente.*

Hígado.- *Hepatitis aguda tóxica.*

Riñón.- *Nefrosis osmótica yatrógena. Necrosis tubular aguda tóxica con signos de regeneración tubular.*

DISCUSIÓN:

Los disolventes son el paradigma químico de las sociedades industrializadas y, por ende, son ubicuos y se utilizan en una gran diversidad de procesos industriales. No obstante, podemos decir que el término sociedades industrializadas, en lo referente a uso y consumo de disolventes incluye, también, el de "viviendas industrializadas" y el de "individuos industrializados", como componentes fundamentales de aquellas. La posibilidad de una intoxicación, aguda o crónica, por uno o varios de ellos, es real y relativamente frecuente. Todos los disolventes orgánicos son líquidos volátiles, a temperatura ambiente, que poseen una gran afinidad por las grasas- no solamente- domésticas sino también humanas. Existen once tipos de disolventes: hidrocarburos alifáticos (n-hexano); hidrocarburos halogenados (tetracloruro de carbono, tricloroetileno); alcoholes (metanol); hidrocarburos cíclicos (ciclohexano); ésteres (acetato de etilo); éteres (éter etílico); nitrohidrocarburos (nitrato de etilo); cetonas (acetona, metiletilcetona); glicoles (etilenglicol); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno) y aldehidos (acetaldehído) [13]. Debido al enorme número de productos y a su incorporación, creciente, a las nuevas tecnologías, existe un amplio abanico de profesiones cuyos trabajadores pueden sufrir los efectos de una intoxicación. Entre las más frecuentes se encuentran: mecánicos y pintores de coches; carpinteros, ebanistas, empleados de tintorerías, desengrasadores de la industria, "hobbystas" y un largo etcétera. Por lo tanto, los clínicos asisten, con cierta frecuencia, a pacientes intoxicados en el medio laboral o a otros que sufren - por desgracia, cada vez más frecuentemente- intoxicaciones ambientales; ambas son las circunstancias más frecuentes, aunque no por eso dejan de existir los intentos de autolisis por estos productos, por la gran facilidad de adquisición con que se consiguen (p.e. gasolina, metanol, etc). Por consiguiente, las rutas de exposición son, por orden de frecuencia, la inhalación, el contacto con la piel y, en tercer lugar, la ingestión - accidental en los niños por los productos domésticos de limpieza-, y suicida en los adultos con productos, principalmente, derivados de la industria del automóvil - gasolinas y disolventes de pinturas.

Después de su absorción, los disolventes pueden: eliminarse, sin metabolizar, por la respiración; ser metabolizados y, posteriormente, excretados; o acumularse en los tejidos ricos en grasas tales como el tejido adiposo, y en los tejidos, órganos y sistemas cuyos componentes son ricos en membranas lipídicas de mielina - la fosfolipoproteína que constituye el componente aislante de los axones mielínicos del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Periférico. A pesar de lo dicho, hay que tener en cuenta que si los disolventes se fijan en el Sistema Nervioso, debido a la existencia de la mielina, hay que hacer notar que la mielina no es más que la espiralización de la membrana celular de las células de

Schwann (en el Sistema Nervioso Periférico) o de las células de la oligodendroglía - en el Sistema Nervioso Central. Esto quiere decir que los disolventes tendrán un franqueo fácil en todas las células del organismo, debido a la estructura fosfolipídica de la membrana citoplásmica, aunque tenderán a fijarse en aquellos tejidos más ricos en los diferentes tipos de grasas que se encuentran en él.

La toxicidad de los disolventes, para los humanos, depende de:

- 1- El mecanismo de acción (el cual está relacionado con la estructura química de cada uno de ellos).
- 2- La dosis de exposición, la cual depende, a su vez, de factores tales como la ruta de exposición, la concentración aérea del disolvente, su solubilidad en la sangre y el tipo de actividad física que estuviese desarrollando la persona, en el momento de la exposición. Las mezclas de disolventes pueden tener efectos tóxicos aditivos (suma de efectos); sinérgicos (efecto total mucho mayor que la suma de efectos); o potenciados (un disolvente no posee efecto tóxico por sí mismo, pero cuando se combina con otro hace a este mucho más tóxico) [13].

Foto nº 5.- Pulmón.- El sujeto falleció a consecuencia de una insuficiencia respiratoria aguda, secundaria a daño alveolar difuso, con membranas hialinas (**mb**) focales (➔), shock-dependiente. Tricómico 400x.

Foto nº 6.- Riñón.- Insuficiencia renal tóxica, dependiente de necrosis tubular aguda, con signos morfológicos de regeneración epitelial tubular (**RE**). En los túbulos proximales, se evidencian lesiones dependientes de la diuresis forzada a la que fue sometido el sujeto: **nefrosis osmótica (no)**.

NEUROTOXICIDAD DE LOS DISOLVENTES:

La descripción de la sintomatología, crónica o aguda, de la intoxicación por disolventes se escapa del propósito de este artículo. Solamente queremos destacar que, desde el punto de vista anatomopatológico, la mayoría de los disolventes produce una lesión neuronal aguda, que provoca tumefacción del cuerpo neuronal y de los axones, y graves alteraciones del neuroesqueleto **-lesiones de los neurofilamentos-** y del sistema de transporte axonal desde el cuerpo celular hacia las terminales nerviosas presinápticas **-los neurotúbulos-**; así se bloquea el transporte axonal de todas las sustancias- incluidas las neurotransmisoras- sintetizadas en el retículo endoplásmico que rodea al núcleo neuronal y que son transportadas, por el sistema de microtúbulos, hacia las terminales nerviosas presinápticas [14].

Tenemos que decir que la intoxicación voluntaria por raticidas es rara y existen pocos casos fatales descritos en la literatura por ingestión, exclusiva, del Brodifacum [15]. El brodifacum, un derivado de la 4-hidroxycumarina, se comercializa en España por los Laboratorios Zeneca, como cebo granulado (**Klerat™**) (para el control de ratas y ratones en almacenes y recintos agrícolas, así como de ratas, ratones y topillos en cultivos hortícolas y en plantaciones de frutales de hoja caduca), o en forma de bloques parafinados (**Klerat Block™**, Laboratorio Zeneca; **Ravit™** de los Laboratorios Rhône Poulenc). De los cuatro casos descritos en la literatura médica, escrita en inglés, rastreada a través de Medline [5-8-9-15], se han llevado a cabo estudios postmortem, en tres de ellos; en dos, se han descrito hemorragias cerebrales intraparenquimatosas y subaracnoidea, y hemorragia subdural severa; en el otro, el mecanismo de la muerte fue atribuido a una hemorragia pulmonar masiva. El patrón de distribución/ localización de las hemorragias ha sido tabulado, en un estudio realizado en 36 casos de ingestión de otros anticoagulantes de acción prolongada [16]. En ese trabajo se consideró que el lugar más frecuentemente afectado por las hemorragias fue el aparato urinario (24 casos con hematuria), seguido por el Sistema Nervioso Central (3 casos); hemorragias torácicas y pulmonares (hemoptisis; hemotórax), se detectaron en 4 casos. En un 80% de los individuos las hemorragias afectaron a varios órganos, es decir, fueron multiorgánicas.

Sin embargo, en ninguno de los estudios publicados, hasta el momento de redactar este trabajo, se hace referencia a las hemorragias intraneurales, que afectan, especialmente, a los nervios vegetativos del corazón, y a los del área del esplácnico. En nuestro caso no se detectaron, durante la autopsia realizada por los médicos forenses, hemorragias masivas capaces de provocar la muerte -aunque el sujeto sobrevivió unas 27 horas a la ingestión suicida de múltiples tóxicos. La causa de la muerte fue debida, en este caso, a la insuficiencia respiratoria aguda -por daño alveolar difuso shock dependiente- acompañada de insuficiencia hepática y renal, ambas atribuibles a la toxicidad producida por la ingestión de cantidades letales de Dormidina™ (doxilamina), combinadas con disolventes, AINES y anestésicos locales.

El origen de las hemorragias intraneurales es atribuible, con seguridad, a la ingestión de la superwarfarina. Su efecto anticoagulante debió verse potenciado por la ingesta de los otros fármacos con propiedades anticoagulantes. La razón de porqué los plexos neurovegetativos cardiacos y mesentéricos se constituyeron en dianas del efecto hemorrágico, hay que buscarla en la ingestión, además, de los disolventes orgánicos, y a su efecto sobre el sistema nervioso, tanto central como periférico. La hipótesis sostenida por los autores es la de que la vasodilatación de los vasa-nervorum (vasos de los nervios), evidenciada microscópicamente, debió ser reactiva y secundaria a un daño axonal causado por la toxicidad de los disolventes. Este hecho, unido al estado de hipocoagulabilidad, dependiente de la superwarfarina y de los antiinflamatorios no esteroideos, podría explicar el origen de esta peculiar neuropatía periférica vegetativa hemorrágica. Desconocemos si la lesión

afectaba a los nervios periféricos mixtos -al carecer de muestras adecuadas para su estudio. La hemorragia aguda, endo y perineural, podría -clínicamente- provocar alteraciones en la regulación neurovegetativa de la función cardíaca, debido al bloqueo subsiguiente de la conducción nerviosa por el efecto compresivo, agudo, añadido al neurotóxico por disolventes, sobre los axones.

Desde el punto de vista médico-legal, es importante sospechar una intoxicación por anticoagulantes ante cualquier muerte súbita que curse con petequias y equimosis hemorrágicas en piel y mucosas, epicardio, pleuras, mesenterio, estómago e intestinos y meninges, entre otros. Entre los consumidores de cocaína fumada -crack- se han descrito casos de coagulopatía grave, después de cortar la droga con superwarfarinas, al objeto de potenciar los efectos de aquella [17]. En el diagnóstico diferencial hay que incluir los trastornos linfoproliferativos malignos, las enfermedades infecciosas -sepsis meningocócica, leptospirosis, rickettsiosis- así como a las microangiopatías trombóticas primarias -púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico-hemolítico- o secundarias, además de la coagulación intravascular diseminada, de diferentes etiologías. La autopsia del lugar de la muerte puede descubrir paquetes de raticidas o envases de medicación anticoagulante que ayudarían, notablemente, a orientar la investigación toxicológica. □

AGRADECIMIENTOS:

A las Técnicas Especialistas en Anatomía Patológica, María Luisa Vázquez y Adela Civera por la esmerada elaboración de los cortes y las tinciones rutinarias y especiales para el estudio microscópico.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Hollinger BR, Pastor TP.- Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. Arch Inter Med 1993; 153:1925-1928.
- 2.- De Lián, C.- Vademecum de Productos Fitosanitarios. 16ª Ed. Año 2000; pp.111-112. Ediciones Agrotécnicas S.L.
- 3.- Kieboom AJ, Rammell CG.- Determination of brodifacoum in animal tissues by HPLC. Bull Environ Contam Toxicol 1981; 26:674-678.
- 4.- Hunter K.- Determination of coumarin anticoagulant rodenticide residues in animal tissue by high-performance detection using post-column techniques. J Chromatogr 1983; 270:267-276.
- 5.- Helmut RA et al.- Fatal ingestion of a brodifacoum containing rodenticide. Lab Med 1989; 1: 25-27.
- 6.- Mullins ME et al.- Unintentional Pediatric Superwarfarin Exposures : Do we Really Need a prothrombin Time? Pediatrics Vol 105 (2) Feb. 2000. pp. 402-404.
- 7.- Siedelmanns et al.- Combined superwarfarin and ethylene glycol ingestion: a unique case report with misleading clinical history. Am J Clin Pathol 1995; 104: 663-666.
- 8.- Kruse JA, Carlson RW.- Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. Ann Emerg Med 1992; 21:331-336.
- 9.- Basehore LM, Mowry JM.- Death following ingestion of superwarfarin rodenticide: a case report. Vet Hum Toxicol 1987; 29: 459-463.
- 10.- Majerus PW et al.- Anticoagulant, trombolytic and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman Ag (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 9 th Ed. NY. MacGraw-Hill, 1996; 1341-1359.
- 11.- Redfern R, Gill JE, Hadler Mr.-Laboratory evaluation of WBA 8119 (brodifacoum) as a rodenticide for use against warfarin-resistant and non-resistant rats and mice. J Hygiene; 77: 419-426.
- 12.- Bachmann KA, Sullivan TJ.- Disposition and pharmacodynamic characteristic of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. Pharmacol 1983; 27:281-288.
- 13.- White RF, Proctor SP.- Solvents and neurotoxicity. Lancet 1997; 349: 1239-1243.
- 14.- Spencer PS, Schaumburg HH.- Experimental and Clinical Neurotoxicology. 2ª Ed. Oxford University Press. 2000.
- 15.- Palmer RR et al.- Fatal Brodifacoum Rodenticide Poisoning: Autopsy and Toxicologic Findings. J Forensic Sci 1999; 44(4): 851-855.
- 16.- Morgan BW, Tomaszewski C and Rotker I.- Spontaneous hemo-peritoneum from brodifacoum overdose. Am J Emerg Med 1996; 14:656-659.
- 17.- Waijen SA, Hayes DR and Leonardo JM.- Severe Coagulopathy as a Consequence of Smoking Crack Cocaine Laced with Rodenticide. The N Engl J Med 345 (9), August 30, 2001, 700-701.