



Intoxicación por fluoracetato de sodio

Reporte de caso

Sodium fluoracetate's poisoning. Case report

Pilar Julieta Acosta González⁽¹⁾; Alexandra Góngora R.⁽²⁾; Luis Arcadio Cortés P.⁽³⁾; María Camila Rodríguez⁽⁴⁾

Resumen

El fluoroacetato de sodio comúnmente conocido en nuestro medio como guayaquil líquido y como compuesto 1080 (número designado cuando este fue introducido como rodenticida en Estados Unidos) fue descubierto por Marais en 1944 (2) y en la actualidad es utilizado principalmente como rodenticida y para el control de plagas como zorros, gatos entre otros, siendo conocido como una de las sustancias más tóxicas alrededor del mundo (1). Hacia 1950 se inició su uso en Nueva Zelanda y Australia para protección de animales nativos de especies que fueron introducidas como controladores de plagas salvajes (5). El fluoroacetato de sodio puede ser producido naturalmente por algunas especies de plantas nativas australianas haciendo que algunos herbívoros desarrollen una tolerancia alta e inusual al fluoroacetato (4).

Sus efectos tóxicos son debidos a su metabolito activo el fluorocitrato, el cual bloquea la producción de energía mediante la inhibición del ciclo de Krebs, produciendo manifestaciones cardíacas, neurológicas, acidosis metabólica e hipocaliemia secundaria al aumento de citrato (2). La intoxicación por fluoroacetato de sodio muestra gran variabilidad clínica debido a la sensibilidad individual y de las diferentes especies al tóxico, con una dosis tóxica oral en humanos de 0,5 – 2 mg/kg (2) planteando un reto diagnóstico y terapéutico para el personal médico que atiende pacientes con signos y síntomas secundarios a su toxicidad (3).

Palabras clave: fluoroacetato de sodio, compuesto 1080, intoxicación, rodenticida.

Abstract

Commonly known in this medium as «Guayaquil líquido» or 1080 compound (this number was designated when this rodenticide was first introduced in the USA). It was discovered by Marais in 1944 and nowadays is used as a rodenticide and to control fox's and cat's plagues, among others. Is known as one of the most toxic substances around the world. In 1950 the people start using it in New Zeland and Australia to protect the native species from those species that were introduced by men as control of plagues in those country's. This compound can be produced naturally by some types of native plants from Australia, this can explain the unusual and high tolerance develop by some of the herbivorous that live there.

Its toxic effects are do to an active metabolite known as fluorocitrate, this metabolite is capable of blocking the production of energy by inhibiting Krebs' cycle and that way can produced clinical manifestation in the cardiovascular system, the central nervous system, metabolic acidosis and hypokalemia secondary to the increase of citrate.

This kind of intoxication has a very variable clinical presentation that is dependent on the individual sensitivity and the different kind of toxic species. It has an oral toxic dose in humans of 0.5 – 2 mg/Kg, and is a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician that is in charge of treating patients with this signs and symptoms.

Key words: sodium fluoroacetate, 1080 compound, intoxication, rodenticide.

(1) Médica Especialista Toxicología Clínica, Universidad del Rosario. Docente de Toxicología, Universidad del Rosario. Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE. Bogotá, Colombia.

(2) Médica Residente II año Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

(3) Médico Residente I año Medicina de Emergencias, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

(4) Médica Interna, Universidad UDCA. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
tatalexgr@gmail.com
luarcortes@yahoo.com
pilarjulieta@gmail.com
macaragu20@hotmail.com

Recibido: 03/10/2008.

Aceptado: 03/10/2008.

Caso clínico

Paciente de 32 años remitido del Hospital de La Mesa (Cundinamarca), por ingesta voluntaria de aproximadamente 10 cc de fluoroacetato de sodio posterior a consumo de bebidas alcohólicas. Ingresa a esa institución bajo efecto del alcohol, diaforético, taquicárdico, polipnéico, conjuntivas hiperémicas, pupilas isocúricas isocoria, hiporeactivas a la luz; realizan lavado gástrico con 2000 cc de solución salina normal e inician etanol (aguardiente) a 52 cc/h durante 4 horas continuando a 32 cc/h durante 24 horas. Toman paraclínicos: cuadro hemático sin leucocitosis ni neutrofilia, PTT 48/31, PT 16,5/12,2, creatinina 0,96 BUN 50, bilirrubina directa 0,2, indirecta 0,2, total 0,4, TGO 24, TGP 12.

Ingresa paciente a nuestra institución 36 horas después de la ingesta del tóxico con TA: 123/89 FC: 98 FR: 20, Saturando 98% con FiO₂ al 28%, mucosa oral húmeda, aliento alcohólico; auscultación cardiopulmonar: no soplos, rítmicos, murmullo vesicular conservado. Abdomen: peristaltismo presente normal, no doloroso a la palpación, no signos de irritación peritoneal. Neurológico: isocoria 3 mm, normoreactivas a la luz, desorientado en lugar y tiempo, pares craneanos sin alteración, no signos de focalización. Se realizan paraclínicos al momento del ingreso EKG con ritmo sinusal, QTc 410ms, no alteraciones en el segmento ST, hemograma con leucocitosis y neutrofilia, no trastorno hidroelectrolítico, función renal preservada, tiempos de coagulación normales, Etanol 189,75 mg/dl, llama la atención la elevación de transaminasas con respecto a las de remisión TGO 149, TGP 39 (07/10/08). Se decide el ingreso a Unidad de Cuidado Intermedio para monitorización por alto riesgo de arritmias.

Se continua con monitorización de transaminasas encontrando aumento progresivo de las mismas, alcanzando valores máximo de TGO 286 UI/L y TGP 79 UI/L tres días después de la ingesta del tóxico. Dado que el paciente no tiene antecedente de ingesta de ningún otro tipo de sustancia hepatotóxica o antecedente de lesión hepática previa que pudiera explicar este aumento progresivo se decide el inicio de N-acetil cisteína(NAC) IV 150mg/k en una hora, continuando a 50 mg/k en 4 horas y 100 mg/k en 16 horas; nuevo control transaminasas: TGO 222 ui/L TGP 79 ui/L (09/10/08) las cuales persistían elevadas, por lo cual se administró dosis adicional de NAC de

100mg/kg en infusión continua por seis horas. Último control de transaminasas TGO 161 ui/L TGP 75 ui/L (10/10/08). Se realiza calcio sérico dado el alto riesgo de hipocalcemia y complicaciones secundarias a esto, con reporte de calcio 7,2 mg/dl y calcio corregido con albúmina de 7,04 mg/dl, se inicia corrección. Paciente quien cursa con evolución clínica favorable, se logra disminución progresiva de transaminasas así como corrección de la hipocalcemia dándose de alta de la institución.

Fluoroacetato de sodio

El fluoroacetato de sodio comúnmente conocido en nuestro medio como guayaquil líquido (Figura 1) y compuesto 1080 en Estados Unidos, fue desarrollado inicialmente como rodenticida, considerándose como una de las sustancias más tóxicas en todo el mundo. En la actualidad se está utilizando especialmente en Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos para el control de plagas como zorros, gatos, ratones entre otros (6,7).

Su descubrimiento se hizo en 1940 por Marais al observar los efectos que producía en las cabras, la parálisis del tren posterior del animal, por lo cual fue denominado el «quiebra traseros». El fluoroacetato de sodio se encuentra en plantas del género *Dichapetalum cymosum toxicarum* del África, en las acacias *Georgina* y *Gastrolobium Grandiflorum* de Australia y en la *Palicourea margravii* de Brasil, las cuales crecen en regiones áridas y poseen una gran raíz que les permite obtener humedad y sobrevivir en épocas de sequía.



Figura 1. Presentación comercial rodenticida Guayaquil.



En su forma pura al 100% es un polvo blanco que al ser disuelto en agua forma una solución incolora, inolora e insabora, siendo insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. La absorción, metabolismo y excreción viene siendo estudiado en animales desde 1950 mostrando una rápida absorción por vía oral y una rápida distribución a los tejidos. Las concentraciones más altas se encuentran en plasma seguido de riñón y músculo y las más bajas en hígado.

Mecanismos de acción y patogénesis

El principal efecto del fluoracetato de sodio es resultado de la inhibición que produce en el ciclo del ácido tricarboxílico (Figura 2), causando cantidad de efectos bioquímicos y fisiológicos: acumulación de citrato, alteración de los transportadores mitocondriales del citrato, acumulación de ácido láctico, alteración en la regulación de la glucosa, alteraciones hidroeletrolíticas principalmente en niveles de calcio, entre otros (8).

Inhibición de la aconitasa

El fluoracetato ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico, al combinarse con la Co-enzima A, formando el fluoroacetil CoA, el cual es condensado enzimáticamente con el oxaloacetato por la citrato

sintasa, produciendo fluorocitrato (en lugar del citrato normalmente producido), este proceso es llamado «síntesis letal». Este metabolito es el encargado de bloquear, de forma suicida, la aconitasa, deteniendo la continuación del ciclo (3,9). El fluorocitrato formado posee 4 isómeros, uno de ellos el (-)-eritro-2-fluorocitrato que reacciona con la aconitasa formando el 4-hidroxi-trans-aconitato, el cual es responsable del bloqueo de esta enzima, y es más afín que el citrato por el sitio activo de la aconitasa (3,8).

Esta inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico, hace que se genere una depleción de los metabolitos que normalmente se producen. Uno de los cuales es el α -cetoglutarato, el cual es precursor del glutamato, trayendo consigo acumulación de amonio (por alteración del ciclo de urea), contribuyendo a la presencia de convulsiones. La reducción en el metabolismo oxidativo contribuye a la acidosis láctica, que sumado a la acumulación de cuerpos cetónicos, debido a la no oxidación de los ácidos grasos, trae consigo aumento de la acidosis. La depleción de ATP lleva a que se disminuyan las reacciones que consumen energía como la gluconeogénesis. Se sugiere que la hipotensión que se presenta en estos pacientes, puede ser debida al bloqueo del ciclo del ácido tricarboxílico y acidosis en el epitelio vascular (8).

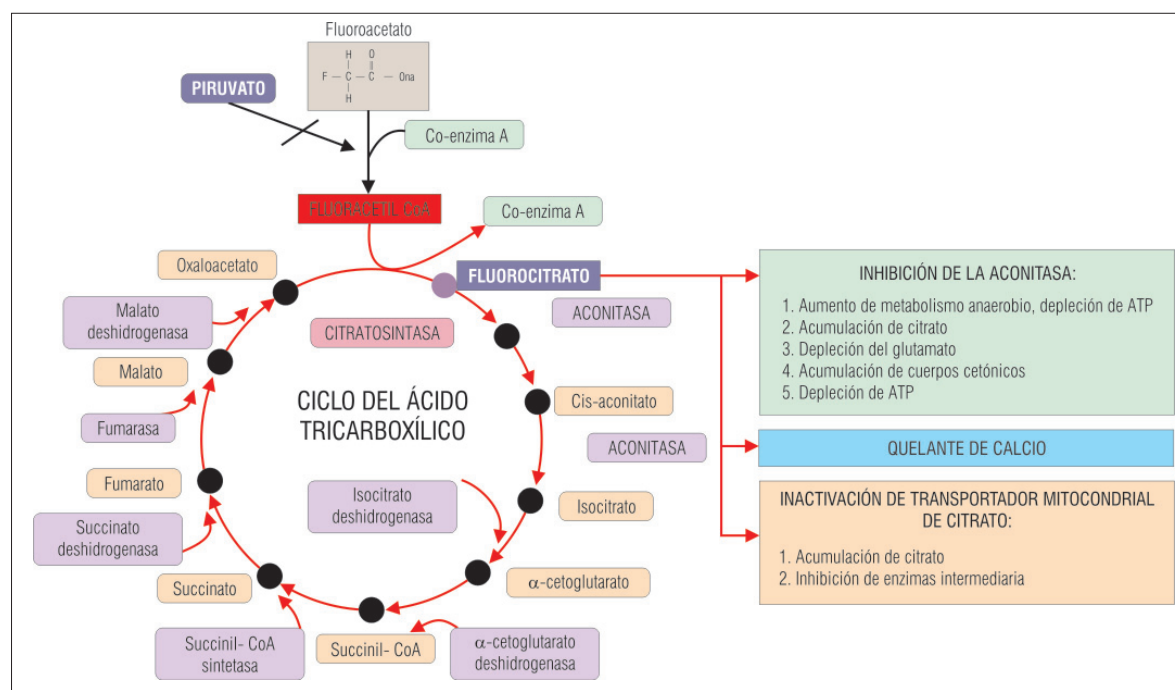


Figura 2. Mecanismo de toxicidad de fluoracetato de sodio: inhibición del ciclo de ácido tricarboxílico y posteriores consecuencias.

Inactivación del transportador mitocondrial del citrato

La acumulación de citrato en intoxicaciones por fluoroacetato se observan en todos los tejidos, incluyendo el cerebro; los tejidos más afectados son aquellos en donde el metabolismo se encuentra más activo: corazón, riñón y bazo, el hígado a pesar de su alto metabolismo acumula menor cantidad de citrato. La concentración de citrato aumenta a los 30 minutos posterior a la ingesta de fluoroacetato, y su pico máximo se obtiene en 4 – 6 horas, y regresa nuevamente a niveles basales a las 40 horas (3). Esta acumulación se da particularmente por dos vías: la primera es por la inhibición directa de la aconitasa y la segunda es por la inhibición directa del transportador de citrato de la membrana mitocondrial. Esto trae como consecuencia la alteración en sistemas enzimáticos como la fosfofructocinasa, lo cual trae consigo hiperglucemia por inhibición de la utilización de la glucosa (demostrado en intoxicaciones experimentales), sin embargo esta hiperglucemia inicial es reemplazada por hipoglucemia que resulta del descenso de los niveles de glucógeno en los tejidos. El pobre control de la glucemia no ha demostrado en humanos ser el problema principal de esta intoxicación (8). Otro efecto ocasionado por la acumulación de citrato es el desequilibrio electrolítico y ácido – base, lo cual lleva a acidosis metabólica. La acumulación de lactato y citrato cerebral se ha considerado como causa de coma y convulsión del paciente intoxicado por fluoroacetato (3).

Hipocalcemia

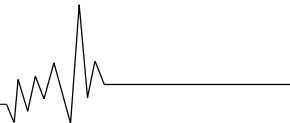
El principal problema en humanos en presencia de intoxicaciones por fluoroacetato es la hipocalcemia, lo cual se relaciona con el efecto quelante de los iones flúor, citrato y fluoracetato sobre el calcio. Se ha demostrado ampliamente, en estudios animales, que se presenta una disminución estadísticamente significativa posterior a la administración de fluoroacetato así como, que la administración de calcio intratecal, mejora las convulsiones, lo cual sugiere que en este evento intervenga igualmente la hipocalcemia. Es controvertido el hecho de que la defluoración del fluoroacetato se realice *in vivo*, sin embargo la participación de los iones fluoruro en la hipocalcemia es muy poca (8,9). La disminución del calcio calculada en animales es aproximadamente 27% en 40 minutos, y se relaciona con la prolongación del intervalo QT en el EKG (8).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones presentadas por la ingesta de fluoroacetato de sodio son variadas (Tabla 1), siendo la vía oral la principal ruta de ingreso al organismo con una dosis letal de 2 – 10ug/kg causando náuseas, emesis y dolor abdominal en la primera hora de su ingesta, con posterior aparición de diaforesis, agitación y confusión. Se han reportado arritmias cardíacas como taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular y asistolia. Es común encontrar cambios no específicos en el segmento ST y en la onda T, así como QT prolongado e hipotensión (6,7).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por fluoroacetato.

Sistema	Manifestaciones
Signos vitales	Hipotensión, taquicardia, pulso irregular
Cardiovasculares	Cambios inespecíficos de la onda T y del segmento ST, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, QTc prolongado, asistolia,
Respiratorios	Depresión respiratoria, edema pulmonar
Neurológico	Hiperactividad motora, alucinaciones auditivas, afasias, parestesias, convulsiones, fasciculaciones
Gastrointestinal	Náuseas, sialorrea, diarrea
Hepático	Disfunción hepática con hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas
Renal	Falla renal aguda
Endocrino	Hipertiroidismo e hiperglucemia
Ácido-base	Acidosis metabólica
Hidroelectrolítico	Hipocalcemia, hipocaliemia





Diagnóstico

La mayoría de intoxicaciones por fluoroaceto son intencionales, es importante para el diagnóstico tener una historia clínica completa que esclarezca la exposición, lo cual sumado a los síntomas antes descritos (náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea), nos haría tener un diagnóstico de trabajo de intoxicación por fluoracetato de sodio. Por otro lado, la confirmación paraclínica se podría realizar por medio de espectrometría de masas o cromatografía (9); sin embargo, en nuestro medio no es posible realizar de rutina esta confirmación, por lo que la historia clínica es pilar fundamental en la sospecha y manejo de estos pacientes.

Con respecto a los paraclínicos se puede encontrar leucocitosis, así como alteración de la función renal, existen casos reportados de falla renal secundaria a la exposición repetida a fluoroacetato de sodio (8). Otros hallazgos son las alteraciones hidroelectrolíticas, en donde identificar la hipocalcemia es fundamental, ya que se relaciona con alteraciones electrocardiográficas y neurológicas; se puede evidenciar acidosis metabólica con anión gap elevado, podría incluso presentarse con alteración de enzimas hepáticas y elevación de bilirrubinas en casos severos de intoxicación. En fases iniciales, la tomografía cerebral estaría normal, sin embargo en fases posteriores se puede observar atrofia cerebral difusa, acompañada de disfunción cerebral (8,9).

La realización de un electrocardiograma, junto con monitorización cardíaca es fundamental, en estos se podrían encontrar arritmias como extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia o fibrilación ventricular y asistolia. En el trazado electrocardiográfico se debe buscar aumento de la medida del QTc y cambios no específicos en el segmento ST y onda T, los cambios en el QTc se relacionan con alteraciones del calcio, en donde la corrección de la hipocalcemia se acompaña de la disminución del QTc y mejoría de las alteraciones del ritmo (8).

Tratamiento

En caso de intoxicación por fluoracetato de sodio, el enfoque inicial debe realizarse igual que en todo paciente intoxicado; es indispensable tener en cuenta el ABCD inicial, determinando la necesidad de obtener una

vía aérea definitiva, corrigiendo inestabilidad hemodinámica, y determinando la suplencia de oxígeno y glucosa de estos pacientes (10). El manejo de soporte y la corrección de hipocaliemia es fundamental. Se han estudiado diferentes antídotos, sin embargo el avance en humanos es limitado (8). El manejo de las convulsiones debe realizarse con benzodiacepinas, de las cuales el diazepam es la más recomendada, en caso del no cese de la crisis se deben utilizar barbitúricos como el tiopental, el cual actuaría adicionalmente como protector cerebral, disminuyendo el riesgo de edema cerebral y la isquemia local (3).

En la descontaminación inicial, es indispensable el retiro de ropas contaminadas y lavado externo con agua y jabón, así como el lavado gástrico debe considerarse si el paciente ingresa con menos de 1 hora de exposición oral. Se ha demostrado que el carbón activado puede adsorber fluoroacetato, sin embargo no hay datos acerca del impacto en el desenlace clínico de estos pacientes. El manejo hemodinámico debe realizarse con líquidos endovenosos, seguidos de vasopresores (norepinefrina) en casos en donde no corrija la hipotensión. La presencia de hipotensión, acidemia y elevación de creatinina, se correlaciona con alta mortalidad, por lo que estos desórdenes deben manejarse convencionalmente (8,9).

El desorden electrolítico más importante es la hipocalcemia, que es indispensable determinar y corregir adecuadamente en estos pacientes: en animales se ha encontrado mejoría de la sobrevivencia cuando se administran suplementos de cloruro de calcio, aunque los resultados no son concluyentes. Se ha reportado que el calcio es útil en la mejoría de actividad muscular (movimientos convulsivos tetánicos) y en arritmias cardíacas (8,9).

Antídotos

La utilización de antídotos en la intoxicación por fluoroacetato de sodio, se basa en la necesidad de impedir la producción de fluorocitrato y la inhibición de la aconitasa, además de lograr la salida mitocondrial del citrato. En este orden de ideas, los donadores de acetato como el etanol y el monoacetato de glicerol, son los antídotos más utilizados en el manejo de esta intoxicación. El etanol ha evidenciado los mejores resultados y es el más utilizado, su oxidación produce elevación de niveles de acetato, lo cual compite en la formación de fluorocitrato (3,9).

Varios protocolos se han propuesto para el manejo con etanol, se ha descrito que posterior a la administración aguda de fluoroacetato, se debe administrar 40 – 60 cc de etanol al 96%, seguido de 1,0 – 1,5 g/kg de etanol al 5 – 10% intravenoso en la primera hora y posteriormente 0,1 g/kg cada hora por 6 – 8 horas (3). La dosis exacta del etanol no se ha determinado, la posibilidad más lógica es la de lograr una concentración sérica de etanol de 100 mg/dl, administrando las mismas dosis utilizadas en la intoxicación por etilelglicol y metanol (9). El etanol fuera de bloquear la producción de fluorocitrato, produce una disminución de la hiperglucemia e incrementa los niveles GABA en sistema nervioso central (3). En estudios animales, los mejores resultados en manejo con metanol se obtienen a los 10 min de intoxicación por fluoroacetato (8).

El monoacetato de glicerol y la acetamida se han propuesto como antídotos, se han desarrollado estudios en animales que demuestran la efectividad para disminuir los niveles de cuerpos cetónicos, disminución de citrato en el cerebro, riñón y corazón, mejoría de los efectos neurológicos y cardiacos. Sin embargo, en humanos se nota un aumento de la hiperglucemia, empeoramiento de la acidosis metabólica, daño en capilares y hemólisis de eritrocitos. Es por esto que algunas revisiones no recomiendan la utilización de monoacetato de glicerol o acetamida en el manejo de intoxicación por fluoroacetato en humanos (3).

Otros antídotos se han tratado de desarrollar, con el fin de producir energía aportando intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico, adicional al bloqueo de

la producción de fluorocitrato. Se han evaluado la utilización de sales de calcio (gluconato de calcio), succinato de sodio y α cetoglutarato; los cuales han mostrado beneficio siempre y cuando se administre concomitantemente calcio, lo cual evidencia la importancia de corrección de la hipocalcemia en estos pacientes (3,9). El régimen con mayor efectividad parece ser administrar succinato de sodio 240 mg/kg y gluconato de calcio 130 mg/kg 15 minutos posterior a la administración de fluoroacetato (8).

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zurita JL, Jos A, Camean AM, Salguero M, López-Artiguez M, Repetto Guillermo. Ecotoxicological evaluation of sodium fluoroacetate on aquatic organisms and investigation of the effects on two fish cell lines. *Chemosphere* 2007; 67: 1-12
2. Collicchio-Zuanze RC, Sakate M, Schwartz DS, Trezza E, Crocchi J. Calcium gluconate and sodium succinate for therapy of sodium fluoroacetate experimental intoxication in cats: clinical and electrocardiographic evaluation. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 175.
3. Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol* 2006; 26: 148-61.
4. Sherley M. The traditional categories of fluoroacetate poisoning signs and symptoms belie substantial underlying similarities. *Toxicology Letters* 2004; 151: 99-406.
5. Eason Ch. Sodium monofluoroacetate (1080) risk assessment and risk Communication. *Toxicology* 181-/182 (2002) 523-/530.
6. Córdoba PD. Flúor y compuestos fluorados. En Córdoba PD. *Toxicología*. 5ª edición. Bogotá: Manual moderno; 2006. p. 308-12.
7. Burkhardt KK, Rodenticides. En *Critical care Toxicology* Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD and Donovan JW. 1a edición. Elsevier Mosby; 2005. p. 963-74.
8. Proudfoot AT, Bradberry SM, Allister J SM. Sodium Fluoroacetate Poisoning. *Toxicol Rev* 2006; 25 (4): 213-9.
9. Barreto F. Sodium Monofluoroacetate and Fluoroacetamide. En Flomenbaum NE.; Goldfrank LR.; Hoffman RS., Howland MA, Lewin NA.; Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8a edición. New York: McGrawHill; 2006. p. 1483-86.
10. Erickson TB, Trevonne MT, Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25: 249-81.

