

Fluoracetato de sodio: estado del arte

Marie Claire Berrouet Mejia¹, Isabel Eugenia Escobar Toledo¹, Diego Mauricio Gonzalez Ramirez².

¹ Residente de Toxicología Clínica. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellin Colombia.

² Residente de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellin Colombia.

Correspondencia a: Marie Claire Berrouet Mejia, mcberrouet@hotmail.com

Resumen

El Fluoracetato de sodio, o compuesto 1080, es conocido desde la segunda guerra mundial y desde aquel entonces se han reportado casos de intoxicación. Las manifestaciones asociadas a la intoxicación por Fluoroacetato de sodio (FAS) plantean un reto diagnóstico para el personal de salud encargado de la atención de los pacientes que consultan por haber ingerido esta sustancia. A pesar de estar prohibido su uso y comercialización en algunas partes del mundo y en Colombia, continúa siendo ampliamente utilizado.

El mecanismo de acción del Fluoracetato de sodio es la inhibición del ciclo de Krebs mediante la formación de Fluorocitrato, sustrato que no es reconocido por la enzima Aconitasa. La inhibición de este ciclo lleva a la no producción de equivalentes reducidos que sirven de sustrato en la cadena respiratoria para finalmente poder sintetizar ATP.

Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas a la intoxicación se encuentran: trastornos gastrointestinales, convulsiones, irritabilidad, falla renal aguda, arritmias cardíacas, hipocalcemia e hipopotasemia. Con relación al tratamiento es importante resaltar que se han descrito y utilizado dos opciones experimentales: monoacetato de glicerilo y etanol.

Introducción

El Fluoracetato de Sodio (FAS) es un compuesto ampliamente conocido desde que fuera sintetizado por químicos alemanes en la segunda guerra mundial. A pesar de que por su letalidad ha sido retirado de diferentes países, continúan existiendo reportes de su uso.

La intoxicación por este compuesto plantea un reto para el médico general o especialista que se enfrenta a la amplia variedad de signos y síntomas asociados. Son pocas las revisiones sobre el tema, por eso es importante conocer aspectos básicos de la sustancia, mecanismo de acción, métodos de determinación en el laboratorio clínico y manejo de estos pacientes.

Historia

El descubrimiento y síntesis del FAS se realizó gracias a la observación de químicos alemanes durante la segunda guerra mundial, quienes analizaron el efecto tóxico de un grupo de plantas conocidas "quiebra traseros" en cabras. En Sudáfrica y Sudamérica se conoce también como Compuesto 1080, y fue patentado como rodenticida en 1930 y su comercialización se inició a partir de 1944. Desde aquel entonces existen reportes de casos de intentos suicidas por esta molécula en diferentes partes del mundo, haciendo reconocer su potencial letalidad, hecho que motivó a que el presidente de Estados Unidos, Richard Nixon, lo prohibiera en 1972; sin embargo en 1980 fue reintroducido al mercado por el presidente del mismo país, Ronald Reagan (1).

Es importante resaltar que desde el año 2004 este compuesto es reconocido por algunas agencias de seguridad industrial en Estados Unidos como un potencial agente para fines terroristas, una de las cuales, en el año 2006, prohibió la fabricación, posesión o distribución de FAS en Estados Unidos (2).

Fuentes y propiedades físico-químicas

El Fluoraceto de sodio se encuentra naturalmente en aproximadamente 40 especies de plantas ubicadas en Australia, Brasil y Sudáfrica. Las principales plantas pertenecen a la familia de las leguminosas, y las especies más estudiadas son *Dichapetalum baunii*, *Gastrolobium bilobum* y *Oxylobium parviflorum*. Las concentraciones más altas de FAS, con niveles de 8.0 mg/g, se encuentran en las especies sudafricanas (3, 4, 5).

El compuesto 1080 es similar al Fluor, se encuentra como un polvo fino, blanco, inodoro e insaboro, muy soluble en agua y poco soluble en productos orgánicos como grasas y solventes. El FAS no es volátil, es termoestable a temperaturas tan elevadas como 100°C. El índice de exposición biológica va desde 15 mcg/Litro y la exposición estándar es TWA 0.05 mg/m³. En modelos caninos la dosis letal 50 es de 0.06 mg/kg y la dosis letal 50 extrapolada para humanos es de 2-5 mg/kg (1,6).

Mecanismo de acción

Antes de plantear su papel tóxico en el ciclo de Krebs o Ciclo de los ácidos tricarbónicos, es importante mencionar que la relevancia fisiológica de este proceso metabólico es la producción de equivalentes reducidos, que serán utilizados posteriormente como sustrato de la cadena respiratoria y crear un gradiente de protones, aprovechado por la enzima ATP-sintasa, para la síntesis de ATP. De lo anterior podemos deducir que todo tóxico que altere el ciclo de Krebs, o desacople la fosforilación oxidativa, produce una depleción energética en los seres vivos que lleva a la muerte.

La acción tóxica del FAS fue descrita por Peters en 1952. Este autor describió que la toxicidad del FAS es secundaria a una serie de conversiones metabólicas que resultan en la formación Fluorocitrato en el ciclo de Krebs. El mecanismo de acción del FAS no siempre fue tan bien entendido; inicialmente se planteó que era un inhibidor competitivo de la enzima Aconitasa. A mediados de la década de los 90 se consideró un falso sustrato y, a finales de esta década, luego de comprender los pasos metabólicos que sufría, se planteó la incapacidad de convertir Citrato a Isocitrato, acción mediada por la Aconitasa, que es debida a que esta enzima no puede reconocer el Fluorocitrato como sustrato (7,8,9,10).

Al inicio del ciclo de Krebs, la AcetilCoenzima A (AcetilCoA) se convierte en Citrato por la enzima Citrato sintasa y luego en Cis-aconitato por la enzima Aconitasa. Ante la presencia de FAS, éste se combina con AcetilCoA formando Fluoroacetil-CoA. Posteriormente, por un proceso de condensación enzimática con Oxalacetato, genera Fluorocitrato, el cual no es reconocido por la enzima Aconitasa, llevando a un bloqueo del ciclo. De forma secundaria, el Citrato se acumula ya que no puede ser utilizado como sustrato, y produce una disminución del Calcio, por su capacidad de formar quelatos con este ión (8).

El tiempo de latencia entre la acción tóxica del FAS a nivel celular y las manifestaciones clínicas es variable entre las diferentes especies y puede oscilar entre 30 a 120 minutos. Este período de latencia involucra varios procesos metabólicos, como hidrólisis de Fluoracetato a ácido monofluoroacético y posteriormente la conversión a Fluorocitrato (8).

Toxicocinética del FAS

La mejor comprensión de la toxicocinética del FAS se dio gracias a los modelos animales. Una vez absorbido, el proceso de defluorinación es llevado a cabo por proteínas aniónicas con actividad Glutación transferasa, la principal enzima encargada de dicho proceso, también conocida como Defluorinasa específica de Fluoracetato, la cual es diferente estructuralmente a las isoenzimas con actividad Glutación transferasa.

Dentro de sus características está un peso molecular de 41 kD, los principales sitios de defluorinación en el organismo son, en orden de importancia, hígado, pulmones y corazón. Cabe mencionar también que los diferentes modelos animales no han encontrado actividad de defluorinación en el cerebro (11).

Con respecto a otros parámetros farmacocinéticos de los modelos de Soiefer en 1983 y Aulerich en 1987, se plantea que la eliminación no es menor a dos días; este hecho explica la gravedad de la intoxicación y lo prolongado de sus manifestaciones. En modelos animales la Cmax fue de 0.26 µgm luego de dosis de FAS de 0.25 mg kg, la cinética es de tipo multicompartmental y es importante resaltar que en conejos las concentraciones de FAS en músculo, riñón e hígado fueron mayores que en plasma (8, 11, 12).

Rutas de exposición

Aunque la vía oral es la más estudiada por ser la más frecuentemente involucrada en la toxicidad del FAS, este compuesto se absorbe también por dermis, mucosas y por vía inhalatoria (13).

Manifestaciones clínicas

La acción del FAS a nivel celular y sus repercusiones en el estado del organismo, está estrechamente relacionada con el nivel de estrés oxidativo. Uno de los aspectos importantes a resaltar en cuanto al desarrollo de los diferentes signos y síntomas son las alteraciones mitocondriales con el consecuente aumento de lactato (14).

Como se planteó anteriormente, el tiempo de latencia para el inicio de la sintomatología es variable, desde 30 minutos hasta 3 horas; de hecho hay reportes donde mencionan manifestaciones tóxicas hasta 20 horas después de la exposición (1). Los modelos animales evidencian que en los estadios iniciales hay letargia, vómito, temblor, sialorrea, incontinencia de esfínteres, debilidad muscular y dificultad respiratoria (1,15).

En la intoxicación con FAS, así como con otras sustancias tóxicas, se presenta un compromiso multisistémico, siendo los dos sistemas más frecuentemente involucrados, el cardiovascular y el sistema nervioso central, donde se manifiesta con mioclonías que pueden evolucionar hacia convulsiones tónico-clónicas generalizadas. A pesar de que es más común en animales, también se reporta en humanos la presencia de parálisis parcial de las extremidades que puede durar por largos períodos de tiempo (1). La muerte se presenta por depresión del centro respiratorio, disfunción cardiovascular o fibrilación ventricular. En las autopsias no se encuentran lesiones características asociadas con esta intoxicación (1,16).

Métodos paraclínicos

Como en la mayoría de las intoxicaciones, la clínica supera a los métodos paraclínicos en el proceso de diagnóstico. Es importante mencionar que se han desarrollado diferentes métodos analíticos de medición del compuesto o sus metabolitos que serían útiles desde el punto de vista medico legal, como son electroforesis capilar, electromigración y electrosmosis. Los métodos actualmente utilizados son la cromatografía de gases con detector de masa o cromatografía con captura de electrones. Cabe resaltar que la recolección rápida de la muestra y el correcto almacenamiento a temperaturas cercanas a 4 grados centígrados se constituyen en procesos determinantes para una análisis exitoso (1).

Tratamiento

Hasta la fecha no hay ningún antídoto específico para esta sustancia, por lo que el tratamiento se basa en medidas de descontaminación general. Si el paciente está expuesto a una fuente inhalatoria, lo más importante es retirar inmediatamente al paciente de la misma y si la toxicidad es por exposición se puede hacer lavado gástrico, carbón activado y catárticos, indicados hasta una hora después de la ingestión.

Además de lo anterior, el tratamiento incluye las medidas de soporte y el tratamiento de las complicaciones asociadas como la hipocalcemia, que debe manejarse con reemplazo de calcio por medio de cloruro o gluconato de calcio (17).

En cuanto al tratamiento específico se han descrito y utilizado diferentes opciones experimentales para el tratamiento de la toxicidad asociada al FAS como el monoacetato de glicerilo, succinato de sodio y etanol, el primero de ellos producía serios efectos adversos como hemólisis y edema pulmonar por lo cual se abandonó su uso, en segundo lugar está el succinato de sodio que se postula en diferentes modelos animales como un reactivador del ciclo de Krebs (17,18,19).

El etanol se ha propuesto como antídoto a partir de modelos animales, los estudios plantean que el etanol aumenta el nivel de acetato, ofreciendo así un sustrato alternativo al ciclo de Krebs. Fuera de lo anterior, se postula también que el etanol es benéfico no sólo por el efecto anterior, sino también porque disminuye la hiperglicemia asociada a la intoxicación e incrementa los niveles de GABA en hemisferios cerebrales (8,20,21).

FAS y medio ambiente

La preocupación por el compuesto 1080 no sólo ha sido desde el punto de vista clínico sino desde el punto de vista ambiental por el amplio período de tiempo que toma la degradación del FAS en agua y suelos. Puesto que la ruta de degradación depende de diferentes condiciones ambientales, una vez que el FAS es filtrado en la tierra puede ser metabolizado por muchos microorganismos, dentro de los cuales se destacan *Pseudomonas*, especies de *Fusarium*, hongos y algas; estos son productores de defluorinasas capaces de defluorinar el 1080 bajo condiciones favorables de temperatura y humedad, en un período aproximado de 1-2 semanas (22).

Referencias bibliográficas

1. Holstege CP, Bechtel LK, Reilly TH, Wispeleweyc BP, Dobmeier SG. Unusual But Potential Agents of Terrorists. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25: 549–566
2. Milstein M. Wolf poison raises alarms about its terrorism potential. *The Oregonian*. November 3, 2004.
3. Moraes-Moreau RL; Harguich M; Harasuchi M; Morita H; Palermo-Yeto J. Chemical and biological demonstration of the presence of monofluoroacetate in the leaves of *Palicourea marcgravii*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1995; 28: 685–6.
4. Wigg LE. Occurrence of fluoroacetate in Australian plants and tolerance to 1080 in indigenous and Australian animals. In: Seawright AA; Eason CT (Eds): *Proceedings of the science workshop on 1080*. The Royal Society of New Zealand Miscellaneous Series 1994; 28: 97–115
5. O'Hagana D; Harper DB. Fluorine-containing natural products. *Journal of Fluorine Chemistry* 1999; 100: 127–133.
6. Beasley M. Guidelines for the Safe Use of Sodium Fluoroacetate (1080). Occupational Safety Health Service. Department of Labour. New Zealand. First edition, August 2002.
7. Miranda S. The traditional categories of fluoroacetate poisoning signs and symptoms belie substantial underlying similarities. *Toxicology Letters* 2004; 151: 399–406.
8. Goncharov NV; Jenkins RO; Radilov AS. Toxicology of fluoroacetate: a review, with posible directions for therapy research. *J Appl. Toxicol.* 2006; 26: 148–161.
9. Gawron O, Mahajan KP. α -Methyl-cis-aconitic acid, cis-aconitase substrate II. Substrate properties and aconitase mechanism. *Biochemistry* 1966; 5: 2343–2350.
10. Kun E. Mechanism of action of fluoro analogs of citric acid cycle compounds: an essay on biochemical tissue specificity. In: Lowenstein JM (ed.). *Citric Acid Cycle, Control and Compartmentation*. Marcel Dekker, Inc. New York; 1969: 297–339.
11. Soiefer AI; Kostyniak PJ. The enzymatic defluorination of fluoroacetate in mouse liver cytosol: the separation of defluorination activity from several

- glutathione S-transferases of mouse liver. Arch.Biochem. Biophys. 1983; 225: 928–935.
- 12.Aulerich RJ; Ringer RR; Safronoff J. Primary and secondary toxicity of warfarin, sodium monofluoroacetate, methyl parathionin mink. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1987; 16: 357–366.
 - 13.Egekeze JO, Oehme FW. Sodium monofluoroacetate (SMFA, compound 1080): a literatura review. Vet Hum Toxicol 1979; 21(6): 411–6.
 - 14.Bosakowski T; Levin AA. Serum citrate as a peripheral indicator of fluoroacetate and fluorocitrate toxicity in rats and dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1986; 85: 428–436.
 - 15.Reigart JR, Brueggeman JL, Keil JE. Sodium Fluoroacetate poisoning. Am J Dis Child 1975;129(10):1224–6.
 - 16.Chi CH, Chen KW, Chan SH, et al. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34(6): 707–12.
 - 17.Collicchio-Zuanaze RC, Sakate M, Schwartz DS, Trezza E and Crocci AJ. Calcium gluconate and sodium succinate fortherapy of sodium fluoroacetate experimental intoxication in cats: clinical and electrocardiographic evaluation. Human & Experimental Toxicology 2006; 25: 175 182.
 - 18.Omara F, Sisodia CS. Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. Vet Hum Toxicol 1990; 32(5): 427–31.
 - 19.Taitelman U, Roy A, Raikhlin-Eisenkraft B, et al. The effect of monoaceticin and calcium chloride on acid-base balance and survival in experimental sodium fluoroacetate poisoning. Arch Toxicol Suppl 1983; 6:222–7.
 - 20.Hutchens JO, Wagner H, Podolsky B, McMagon T. The effect of ethanol and various metabolites on fluoroacetate poisoning. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949; 95: 62–69.
 - 21.Prasanna CV, Ramakrishnan S. Effect of acetaldehyde on carbohydrate metabolism in rat brain. Indian J. Biochem. Biophys. 1984; 21: 121–12.
 - 22.Weaver Sean. Policy implications of 1080 toxicology in New Zeland. Journal of rural and enviromental health 2003; 2(2): 46-59.

Recibida: 14/05/09

Aceptada: 18/05/08

Nota del editor: A pedido de los autores se aceptaron cambios en el artículo con fecha posterior a su aceptación.