

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA INTOXICACIÓN CON FLUORACETATO DE SODIO (GUAYAQUIL®) EN CANINOS: REPORTE DE CINCO CASOS –2012-2013–

V. M. Molina¹*

Artículo recibido: 19 de abril de 2013 · Aprobado: 19 de septiembre de 2013

RESUMEN

El presente reporte relata el manejo terapéutico de la intoxicación con fluoracetato de sodio dispensado a cinco caninos en la Clínica Veterinaria de Antioquia, Medellín (Colombia), entre los años 2012 y 2013. Cinco pacientes caninos llegaron a consulta con cuadro neurológico, disforia y convulsiones, con una hora de evolución. Los animales entraron en contacto con el fluoracetato de sodio (rodenticida Guayaquil®) por vía oral. Los pacientes fueron sometidos a un protocolo de manejo que incluyó canalización de vena cefálica externa a solución lactato de Ringer, así como control de las convulsiones con pentobarbital (10 mg/kg) endovenoso como dosis inicial, después de lo cual fueron intubados. Recibieron además etanol (28%, 10 ml/kg diluidos en solución de Hartmann), gluconato de calcio (1 mg/kg en infusión) y guayacolato de glicerilo (110 mg/kg, endovenoso lento). Los pacientes fueron evaluados respecto de sus constantes fisiológicas y estado neurológico según la escala Glasgow. Se mantuvo el protocolo citado hasta obtener ausencia de signos convulsivos, disforia y delirio. Los cinco pacientes sobrevivieron a la intoxicación y el promedio de recuperación fue de tres días. Aunque no se pudo determinar ocurrencia de secuelas neurológicas posteriores a la intoxicación, los pacientes recibieron control médico durante 15 días. El manejo oportuno del cuadro tóxico, con anticonvulsivantes, soluciones alcalinizantes, gluconato de calcio, guayacolato de glicerilo y etanol, demostraron ser efectivas como estrategias para el manejo de la intoxicación por fluoracetato de sodio.

Palabras clave: convulsión, delirio, raticidas, tóxico.

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF CANINE POISONING WITH SODIUM FLUOROACETATE (GUAYAQUIL®): REPORT OF 5 CASES –2012-2013–

ABSTRACT

This paper aims to report on therapeutic management of poisoning with sodium fluoroacetate in five dogs, who were attended at the Veterinary Clinic of Antioquia, Medellín (Colombia), between 2012 and 2013. Five canine patients arrive to consult with neurological, dysphoria, and upheaval states, with an hour of evolution time; all animals came into oral contact with sodium fluoroacetate (Guayaquil™ rodent killer).

¹ Grupo de investigación RICERCA, Caequinos-Unisabaneta. Calle 75 sur No. 34-120, Sabaneta (Colombia).

* Autor para correspondencia: dooncanmc@hotmail.com

The five canines underwent a management protocol with channeling external cephalic vein, Ringer lactate solution (Hartmann), seizure control with Pentobarbital (10 mg/kg IV initial dose), then intubated, and received: ethanol (28%, 10 ml/kg diluted in Hartmann), calcium gluconate (1 mg/kg infusion) and glyceryl guaiacolate (110 mg/kg, intravenous slow). All patients were evaluated in their constant physiological and neurological status following the Glasgow scale. The protocol was maintained until no signs seizure, dysphoria and delirium remained. The five patients survived the poisoning with an average recovery of three days. Neurological consequences could not be determined after intoxication. The patients received medical control 15 days later. The timely handling of the toxic substance with anticonvulsant, alkalizing solutions, calcium gluconate, and ethanol glyceryl guaiacolate proved to be effective strategies for the management of sodium fluoroacetate poisoning.

Keywords: Convulsion, delirium, rodenticides, toxic.

INTRODUCCIÓN

El fluoracetato de sodio (FAS) o ‘compuesto 1080’, es bien conocido en Colombia con el nombre de “Matarratas Guayaquil” y es una sustancia raticida altamente tóxica para todas las especies (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Castro-Naranjo *et al.* 2005). La DL50 en perros se ha determinado entre 0,1-0,2 mg/kg y en gatos de 0,3-0,5 mg/kg (Goh *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003; O’Hagan 2004). En Colombia está prohibido utilizarla, pero es frecuente su uso para el control de roedores (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001).

El FAS es un tóxico incoloro, insaboro, inodoro (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Goh *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003); su fórmula química es FCH_2COONa y se trata de un polvo blanco, en su forma pura, que al diluirse en agua forma una solución incolora (Berrouet-Mejía *et al.* 2003). Si bien es soluble en agua, es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos y no es combustible. Se extrae de plantas naturales como *Acacia georginae*, *Dichapetalum toxicarum*, *Gastrolobium grandiflorum* y *Oxylobium parviflorum* (Berrouet-Mejía

et al. 2003; Córdoba 2001; Fleming y Thompson 2005).

El mecanismo de acción del FAS en el organismo inhibe el ciclo del ácido tricarboxílico o ciclo de Krebs (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Goh *et al.* 2005; O’Hagan 2004), lo que conlleva a una depleción del adenil-trifosfato (ATP) (Córdoba 2001; Goh *et al.* 2005) (Figura 1). En condiciones normales el AcetilCoA se convierte en citrato por acción de la enzima citrato-sintetasa y luego en CIS-aconitato, por la aconitasa (Acosta-González *et al.* 2008; Castro-Naranjo *et al.* 2005). FAS se combina con la AcetilCoA, formando fluoroacetil-CoA (Durango *et al.* 2006); por su parte, la enzima citrato-sintetasa se conjuga con éste y con el oxaloacetato, generando así fluorocitrato (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Durango *et al.* 2006); este último compuesto no es reconocido por la enzima aconitasa, produciéndose el bloqueo del ciclo de Krebs (Durango *et al.* 2006; O’Hagan 2004).

El bloqueo del ciclo de Krebs fue descrito por Rudolf Peters en 1963 y el mecanismo es conocido como “síntesis

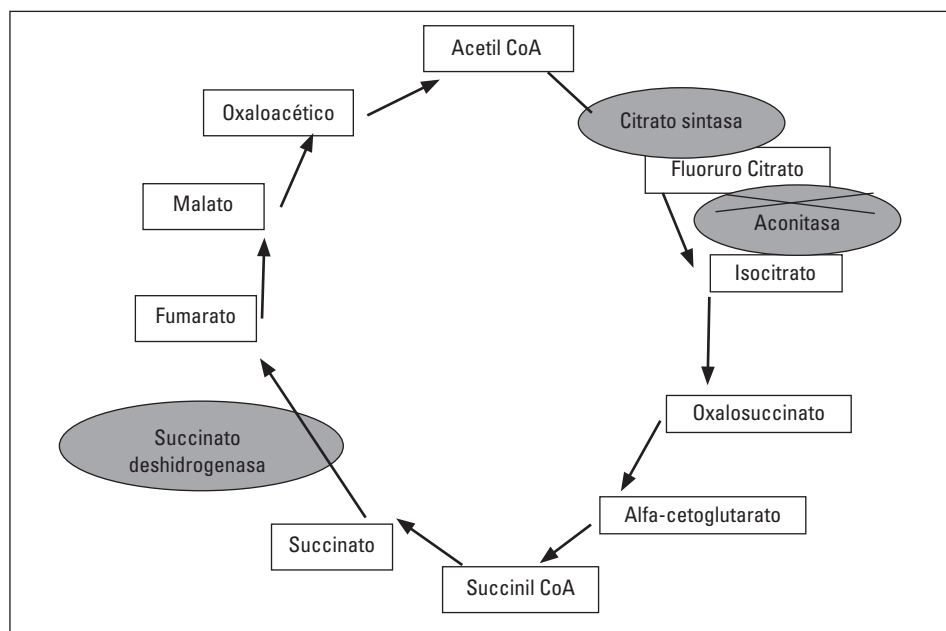


FIGURA 1. Mecanismo de acción del FAS que induce la inhibición del ciclo de Krebs a causa del bloqueo de la aconitasa. Fuente: Durango *et al.* (2006).

letal de Peters” (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001; Goh *et al.* 2005). En este proceso hay acumulación de fluorocitrato, que no se transforma en isocitrato paso previo en la generación de ácido pirúvico (Fleming y Thompson 2005; Goh *et al.* 2005). Estas alteraciones son las responsables de las contracturas tetanizantes en la especie canina (Isea *et al.* 2003).

En carnívoros el cuadro tóxico agudo se caracteriza por respiración rápida y disnea, temblores que evolucionan a espasmos musculares y luego a convulsiones (Isea *et al.* 2003; O’Hagan 2004). Posteriormente sobreviene una severa depresión y alteraciones cardiovasculares, con fibrilación ventricular (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Durango *et al.* 2006). En pacientes humanos se considera que esta última condición es la causante de la muerte (Castro-Naranjo *et al.* 2005; Córdoba 2001); en la especie canina se ha descrito la ocurrencia de falla respiratoria previa a la muerte.

Los síntomas nerviosos, como las convulsiones, aparecen rápidamente dentro del inicio del cuadro (Goh *et al.* 2005). También se han descrito otros signos como disforia, opistótomos, delirio y excitación los cuales hacen de la intoxicación con FAS, un síndrome neurológico de manejo complejo para el clínico (Isea *et al.* 2003).

No existe un antídoto útil en la práctica médica, siendo las medidas de soporte sintomático las más importantes (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003; O’Hagan 2004). Desafortunadamente, se reconoce que el tratamiento del perro intoxicado con FAS suele ser poco efectivo y el pronóstico clínico grave, considerándose mortalidades superiores al 90% (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Goh *et al.* 2005; O’Hagan 2004).

Se han diseñado tratamientos empíricos, si bien siempre se recomienda el tratamiento sintomático con manejo

de las medidas ABC (*airway, breathing y circulation*) lo cual requiere garantizar una vía aérea permeable, con un paciente intubado que recibe ventilación asistida con bolsa de aireación (Ambú®) y, por último, mantener la función cardiovascular con vía venosa permeable. La inducción del vómito no se sugiere en este tipo de intoxicación por el grado de alteración neurológica del paciente, pero se realizan lavados gástricos con solución salina 0,9% (Dávila-Guajardo *et al.* 2005) y el uso de quelantes y adsorbentes (carbón activado). Además, es importante el control de las convulsiones, el manejo de la hipocalcemia y la antiarritmia (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Castro-Naranjo *et al.* 2005). Se conoce un medicamento antagonista, el monoacetato de glicerilo como parte de la terapia, el cual no se halla disponible en Colombia (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001; Isea *et al.* 2003).

Se ha descrito el uso de etanol para el manejo energético del paciente a fin de contrarrestar el tóxico en el ciclo de Krebs (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Goh *et al.* 2005). En la intoxicación por FAS el bloqueo del ciclo de Krebs y la depleción de su intermediario el citrato, por haberse convertido en fluorocitrato, es el punto crítico para tratar con el etanol, puesto que su metabolismo oxidativo genera la formación de acetato, el cual es convertido posteriormente en AcetilCoA; este proceso tendría lugar durante las 24-36 horas que dura el tratamiento utilizado, de manera que se garantiza un aporte de precursores del ciclo de Krebs, la enzima aconitasa no se bloquearía por falta de sustrato, el ciclo continuaría, la producción de energía por las células se restauraría y el nuevo AcetilCoA generado actuaría como sustrato para reaccionar con el FAS, disminuyendo su disponibilidad para interactuar con los blancos celulares.

Podría pensarse que el citrato producido por el metabolismo del alcohol se convierte igualmente en fluorocitrato, pero se considera que las dosis y el goteo continuo del etanol garantizan una cantidad de citrato suficiente para recuperar y mantener la función del ciclo de Krebs, aún más, cuando la vida media del FAS en animales es de aproximadamente siete horas y el antídoto se suministrará por 36 (Berrouet-Mejía *et al.* 2003).

El diagnóstico debe hacerse basados en la historia (anamnesis) y son muy importantes los datos acerca del empleo de sustancias rodenticidas en cebos, como el matarratas Guayaquil®; la clínica debe diferenciarse de la intoxicación por estricnina o por otros estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Incluso, debe diferenciarse de enfermedades infecciosas y metabólicas que comprometan el SNC (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003). Se suele recurrir al uso de pruebas paraclínicas como hemoleucograma, perfil renal, perfil hepático, radiografías y ecografías abdominales; la implementación de electroforesis capilar, electroósmosis y electromigración (Berrouet-Mejía *et al.* 2003), representan los tres métodos más seguros y confiables para confirmar la intoxicación, pero no se hallan disponibles para medicina veterinaria en nuestro medio. Otros métodos descritos por varios autores son: la medición indirecta del compuesto o sus metabolitos mediante diversas técnicas, como cromatografía de gas, cromatografía líquida y electroforesis de zona capilar (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; O'Hagan 2004).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue observacional, prospectivo y descriptivo, conducido sobre cinco (5) pacientes caninos que acudieron con

cuadro de intoxicación por fluoracetato de sodio (FAS) entre enero de 2012 y abril de 2013, a la Clínica Veterinaria de Antioquia, en Medellín (Colombia).

De tales pacientes, tres eran hembras y dos machos; dos pacientes eran de raza Beagle, uno era Poodle, un Pinscher y un Pitbull. Todos los pacientes llegaron a la clínica con síntomas neurológicos posteriores al consumo de fluoracetato de sodio (matarratas Guayaquil®), confirmado por la presentación del producto por parte de los propietarios y el historial del uso de cebos en la casa.

Los pacientes ingresaron al servicio de urgencia de la Clínica Veterinaria de Antioquia con signos clínicos de disforia;

manifestaron vocalización, delirio, incoordinación, excitación y convulsiones clónico tónicas, además de relajación de los esfínteres anal y vesical. Los pacientes fueron sometidos a evaluación neurológica según escala de Glasgow (Tabla 1) a fin de conocer su estado de conciencia; esta escala se implementó cada 12 horas durante los días de hospitalización. Todos los propietarios reportaron que los pacientes no respondían al llamado y fueron incapaces de reconocer al amo.

Los animales se sometieron a evaluación clínica general, con monitoreo de las constantes fisiológicas, temperatura rectal, pulso femoral, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tiempo de llenado

TABLA 1. Escala modificada Glasgow.

Actividad motora: - Paso normal, reflejos espinales normales - Hemiparesis, tetraparesis o actividad decorticada - Recumbencia con rigidez extensora intermitente - Recumbencia con rigidez extensora constante - Recumbencia con rigidez extensora constante y opistótonos - Recumbencia, hipotonía muscular y reflejos espinales deprimidos o ausentes.	Puntos
Reflejos craneales: - Respuestas pupilares a la luz y reflejos oculocefálicos normales - Respuestas pupilares a la luz lentas, y reflejos oculocefálicos reducidos - Miosis bilateral con reflejos oculocefálicos normales a reducidos - Pupilas mióticas con reflejos oculocefálicos reducidos a ausentes - Midriasis unilateral irresponsiva con reflejos oculocefálicos reducidos a ausentes - Midriasis bilateral, irresponsiva con reflejos oculocefálicos reducidos a ausentes	6 5 4 3 2 1
Nivel de conciencia: - Periodos ocasionales de alerta y responsivo al medio ambiente - Depresión o delirio, con respuestas inapropiadas al medio ambiente - Semicomatoso, responsivo a estímulos visuales - Semicomatoso, responsivo a estímulos auditivos. - Semicomatoso, responsivo únicamente a estímulos nocivos repetidos - Comatoso, irresponsivo a estímulos nocivos repetidos	6 5 4 3 2 1
Pronóstico 3-8 : Grave. 9-14 : Pobre a moderado. 15-18 : Moderado a bueno.	

capilar. Esta evaluación clínica fue realizada cada ocho horas durante los días de hospitalización. Además, se llevó a cabo hemoleucograma completo y se indagaron los niveles séricos de creatinina, urea, alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), ionograma (sodio, cloro, calcio y potasio) y bicarbonato de sodio, tomado de la vena yugular en tubo EDTA seco y enviado a laboratorio de referencia.

Los pacientes fueron canalizados en la vena cefálica externa usando solución de lactato de Ringer (Hartmann) a razón de 50 ml/kg/hora. Para el control de convulsiones recibieron pentobarbital (10 mg/kg endovenoso, EV), barbitúrico que fue nuevamente administrado si los pacientes presentaban convulsión, delirio, disforia y/o excitación. Los caninos fueron intubados con traqueo-tubo según el diámetro traqueal, para luego recibir por vía endovenosa en infusión continua: guayacolato de glicerilo (110 mg/kg), gluconato de calcio (1 mg/kg) y etanol (al 28%, 10 ml/kg). Posteriormente al reporte de resultados fueron sometidos a terapia de equilibrio ácido-básico; aquellos pacientes con desequilibrio de bicarbonato de sodio (por debajo de 21 mEq/l), recibieron una infusión de bicarbonato de sodio a razón de 0,5 mEq/kg durante 24 horas.

Los caninos fueron evaluados cada dos horas con examen clínico completo, en especial evaluación del sistema nervioso, para determinar la presencia de convulsiones, excitación, delirio y disforia; se consideró la ausencia de cualquier signo neurológico como parámetro para suspender la terapia descrita anteriormente. Se consideró el alta a las 24 horas posteriores a la ausencia de cualquier signo nervioso sin medicación.

Todos los pacientes fueron evaluados 15 días después darse el alta, mediante la aplicación de las pruebas de Glasgow; se

realizó examen clínico general y neurológico, considerándose normalidad para todos con valores de escala de Glasgow de 18 puntos.

RESULTADOS

Caso 1. Paciente canino macho, de raza Beagle, 3 años de edad, 13 kg, entero, llega 30 minutos después del consumo de un cebo de arroz impregnado con FAS. El paciente presentó excitación de tipo disfórico, con delirio y vocalización, pero sin convulsión. Durante el examen clínico mostró sialorrea profusa y relajación del esfínter anal, la temperatura rectal fue de 38,4°C, frecuencia cardíaca (FR) 140 ppm, frecuencia respiratoria (FR) 55 rpm, pulso 160 arrítmico, arco alto y fuerte, pliegue cutáneo de 2 seg, mucosa oral inyectada, húmeda, con tiempo de llenado capilar (TLLC) de 1 seg. La evaluación mediante la escala de Glasgow se estableció en 9 puntos (Tabla 2). El paciente fue sometido a la terapia descrita anteriormente y permaneció en hospitalización durante 48 horas bajo efecto barbitúrico. Al no presentar convulsiones, delirios o estados de excitación, se determinó evolución neurológica a las 24 horas, durante las cuales el paciente sólo mostró el efecto hipnótico del pentobarbital, sin otro tipo de alteración. Se dejó en observación el paciente por 24 horas más para estimar la evolución neurológica y se dió de alta a las 48 horas con escala de Glasgow normal (18 puntos), tiempo en el cual el canino no presentó alteraciones neurológicas y sus constantes fisiológicas fueron normales para la raza, peso y edad.

Caso 2. Paciente de raza Beagle, hembra, de 12 meses de edad y 4 kg de peso, ingresa por urgencia a la Clínica Veterinaria de Antioquia, con estado convulsivo severo, inconsciente, con sialorrea, midriasis severa

y baja respuesta a los reflejos espinales; se categoriza como paciente Glasgow 5 (Tabla 2). El antecedente de consumo de posible tóxico aplicado en casa, con evidencia del producto llevado por el propietario, corresponde a FAS. El paciente es canalizado y sometido a dosis inmediata de pentobarbital (10 mg/kg EV), con lo cual cesan las convulsiones tónico clónicas. El examen clínico reporta FC 182 ppm, FR 72 rpm, temperatura de 39°C, pulso 155 ppm, arritmico, débil, pliegue cutáneo de 1 seg, mucosa oral rosa, húmeda y TLLC de 1 seg. La paciente fue intubada con traqueo-tubo, canalizada en vena cefálica externa con Ringer lactato a razón de (50 ml/kg/hora), gluconato de calcio, guayacolato de glicerilo y etanol, como ya se describió en los métodos. El paciente presentó nuevamente convulsiones a las 8 horas de la hospitalización requiriendo nueva dosis de barbitúricos, fenómeno que se replicó durante las 24 horas siguiente. Permaneció durante 72 horas hospitalizada y las dosis de los medicamentos descritos fueron aplicadas permanentemente durante las primeras 48 horas. Posteriormente el paciente no manifestó signos neurológicos, mejorando

su estado mental y fue dada de alta a las 72 horas con estado comportamental normal.

Caso 3. Canino Poodle, hembra, 2 años de edad y 6 kg, llega en estado delirante y disfórico, con posterior cuadro convulsivo de tipo tónico, antecedente de consumo o contacto con tóxico para roedores en una tienda, 50 minutos antes. El paciente presentó escala de Glasgow inicial de 6 puntos (Tabla 2), con midriasis no reactiva, convulsión y posterior estado delirante. Paciente con temperatura de 38,7°C, FC 195 ppm, FR 75 rpm, pulso arritmico, débil, llenado capilar mayor a 3 seg, mucosa oral rosa pálido. El paciente recibe el protocolo descrito y permanece en hospitalización durante 72 horas. En las primeras 12 horas el paciente presentó dos episodios convulsivos de tipo clónico, por lo cual fue administrada nuevamente terapia con pentobarbital. Este cuadro se repitió tres veces durante las primeras 48 horas. A las 72 horas el paciente se encontraba sin efecto hipnótico, consciente, activo, dinámico y con constantes normales, por lo cual fue dado de alta.

Caso 4. Pinscher, hembra de 5 años de edad, de 2 kg. Llega con cuadro convulsivo, de tipo tónico, con severa rigidez de los

TABLA 2. Escala de medición de Glasgow, para cada paciente, durante los días de hospitalización (tiempos 1 y 2).

Raza	Escala Glasgow							
	Día 0 (0-24h)		Día 1(24-48h)		Día 2 (48-72h)		Día 3 (72-96h)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Beagle (m)	9	10	14	16	18	18		
Beagle (h)	5	6	8	11	14	17	18	
Poodle	6	7	9	12	15	17	18	
Pinscher	3	5	7	11	13	15	17	18
Pitbull	5	5	9	10	13	15	17	18

M: macho, H: hembra.

miembros, fuerte estado de inconsciencia y pérdida de todos los reflejos. Se procedió al manejo convulsivo con pentobarbital, para continuar con el protocolo ya descrito. Las constantes fisiológicas estaban por debajo de los parámetros para caninos, temperatura 37,5°C, FC 45 ppm, FR 15 rpm e hipotensión. Se manejó temperatura y perfusión, y fue clasificado como Glasgow 3. Este paciente permaneció en estado comatoso durante 70 horas, sin presentar signos neurológicos de excitación o delirio y solo recibió una dosis de pentobarbital el día inicial del tratamiento. A las 78 horas recupera la consciencia con signos de sedación; permaneció hospitalizada hasta las 96 horas, donde recuperó su estado nervioso normal y fue dada de alta.

Caso 5. Macho Pitbull de 5 meses de edad; posterior al consumo de un cebo con FAS, llega en estado de euforia, con sialorrea, temores y fasciculaciones. Presenta crisis convulsiva fuerte y entra en estado depresivo durante la evaluación; fue categorizado con

un valor Glasgow de 5 (Tabla 2). La temperatura de 38,9°C, FR 68 rpm, FC 140 ppm, pulso 145 ppm, fuerte rítmico, mucosa oral rosa inyectada, pliegue cutáneo de 1 seg, TLLC de 1 seg; se canaliza y recibe dosis de guayacolato de glicerilo y pentobarbital, según lo establece el protocolo. El paciente fue dejado para observación y presentó episodios delirantes y de pedaleo (clonos), 5 veces durante las primeras 24 horas, los cuales disminuyeron gradualmente a 4 y 3 a las 75 horas; se manejó terapia permanente de pentobarbital y se suspendió terapia a las 80 horas, para lo cual el paciente recuperó su estado mental, no manifestó signos de delirio y presentó constantes fisiológicas normales; fue dado de alta a las 96 horas en estado neurológico normal.

Se encontró que todos los pacientes, a los 15 días de la evaluación, presentaron escala de Glasgow con valores de 18 puntos y el examen clínico demostró normalidad, con las constantes fisiológicas dentro de los parámetros descritos para caninos. En el

TABLA 3. Hemograma completo realizado a cada paciente al momento de ingresar al hospital.

Analito	Beagle (m)	Beagle (h)	Poodle	Pinscher	Pitbull
Eritrocitos /ml	6.790.000	7.510.000	7.300.000	9.070.000	8.380.000
Hto %	48,8	41,2	37,9	65,4	57,5
Hg gr/dL	16,5	14,4	11,7	21,8	19,6
VCM fL	71,9	72,3	52	72,2	68,6
HCMC Pg	24,3	25,2	16	24	23,3
CHbCM gr/dl	33,7	34,8	30,8	33,3	34
Leucocitos mil/ μ l	16.390	6.230	11.910	6.230	12.630
Neutrófilos mil/ μ l	13.931	4547	4.049	5.607	8.083
Eosinófilos mil/ μ l	327	124	476	0	505
Linfocitos mil/ μ l	2130	1432	7384	373	4041
Monocitos mil/ μ l	0	0	0	0	0
Proteínas plasmáticas gr/l	78	60	60	55	70
Plaquetas/ml	256.000	300.000	220.000	311.000	245.000

M: macho, H: hembra.

examen clínico neurológico particular no se encontró alteración en ninguna de las pruebas para los pares craneales y estado de consciencia. Se estableció que ninguno de los pacientes presentó secuelas neurológicas en la presente descripción de casos.

Todos los pacientes presentaron hemo-leucograma dentro de los parámetros normales para la especie canina (Tabla 3). Sólo los pacientes que llegaron en estado crítico según la valoración de Glasgow (Pinscher y Pitbull) mostraron hemoconcentración, con niveles elevados de hematocrito (65,4 y 57,5%) y hemoglobina (21,8 y 19,6 g/dL) respectivamente. Los demás analitos sanguíneos fueron normales.

Con respecto al análisis de creatinina, urea, ALT y ALP, en la presente descripción de casos los valores para todos los pacientes fueron normales (Tabla 4). Pero debido

a las características de la intoxicación FAS, el autor sugiere que, para futuros reportes, deben realizarse nuevamente las pruebas varias semanas después para determinar el surgimiento de secuelas o daños funcionales (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003).

La medición de los electrolitos, sodio, cloro, potasio, calcio y bicarbonato de sodio, demostró la disminución en los valores de potasio, calcio y bicarbonato de sodio (Tabla 5). Tres de los cinco pacientes mostraron hipokalemia con valores por debajo de 4 mEq/l (promedio 3,6 mEq/l). Todos los pacientes mostraron estado de hipocalcemia, con valores por debajo de 5 mEq/l (promedio 1,8 mEq/l) y todos los caninos mostraron el bicarbonato de sodio por debajo de 21 mEq/l (promedio 18,6 mEq/l), confirmandose una posible

TABLA 4. Valores serológicos de creatinina, urea, ALT y ALP, para los cinco pacientes durante la valoración serológica inicial.

Analito	Beagle (m)	Beagle (h)	Poodle	Pinscher	Pitbull
Creatinina U/L	0,86	0,90	0,92	1,50	1,45
Urea	14,72	17,56	16,25	15,70	20,2
ALT mg/dL	36,50	33,16	31,00	55,41	49,55
ALP mg/dl	60,03	52,08	45,75	48,10	55,53

m: macho; h: hembra.

TABLA 5. Valores de ionograma para los cinco pacientes (sodio, cloro, potasio y bicarbonato de sodio) al inicio de tratamiento.

Analito	Beagle (m)	Beagle (h)	Poodle	Pinscher	Pitbull
Na ⁺ meq/L	145	146	144	150	149
Cl ⁻ meq/L	110	109	111	108	110
K ⁺ mEq/L	4	3	5	3	3
NaHCO ₃ mEq/L	20	19	20	16	18
Ca ⁺ mEq/L	2	3	2	1	1
GAP mE/L	19	21	18	29	24

m: macho; h: hembra.

acidosis metabólica. Aunque el anión GAP, solo estuvo por encima de los valores normales en el Pinscher (29 mEq/l), los demás pacientes presentaron anión GAP normal (10-25 mEq/l), con un promedio de 22,2 mEq/l. Los demás electrolitos se encontraron dentro de los valores normales para la especie canina.

DISCUSIÓN

Aunque el diagnóstico presuntivo de las cinco intoxicaciones descritas en este reporte de casos se basa principalmente en la anamnesis y la descripción de los propietarios del uso o exposición a FAS, la presencia de síntomas y signos coinciden con los descritos por varios autores para esta toxicosis. Dentro de los síntomas observados, los pacientes manifestaron síntomas digestivos, como: vómito, diarrea, tenesmo, sialorrea e hipermotilidad (Dávila-Guajardo *et al.* 2005), de los cuales sólo la sialorrea fue evidente en dos de los pacientes, lo cual podría ser similar a los síntomas causados por otros tóxicos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, frecuentemente usados para el control de ectoparásitos y como cebos para roedores. Otro de los síntomas descritos fueron de índole neuromuscular con temores, fasciculaciones, hiperactividad motora, hasta parálisis, espasmos y paresia (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Fleming y Thompson 2005; O'Hagan 2004), lo cual se presentó en los cinco pacientes, en mayor o menor medida; no obstante, estos síntomas son comunes con otras intoxicaciones, como con inhibidores de la acetilcolinesterasa, estricnina y piretroides (Córdoba 2001).

Los síntomas neurológicos comienzan con un evidente estado de hiperexcitación (Isea *et al.* 2003); con episodios de vocalización: aullidos y ladridos, como si el animal presentará un estado de intenso

dolor (Isea *et al.* 2003), además de la disforia (Berrouet-Mejía *et al.* 2003), que en la especie canina se puede observar con un paciente que corre desesperado en línea recta, intempestivo y con ausencia del reconocimiento del amo, características que son exclusivas de esta intoxicación (Isea *et al.* 2003; O'Hagan 2004), lo cual fue evidente en los cinco pacientes. Además, la ocurrencia de convulsiones, como uno de los signos típicos del cuadro, con movimientos de tipo clónico tónico, repetitivos y opistótomos, han sido descritos por varios autores, tanto en humanos como en animales (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Eason y Turck 2002; O'Hagan 2004), lo que coincide con las descripciones clínicas de los cinco pacientes reportados.

Aunque la identificación del tóxico es fundamental para el diagnóstico, particularmente cuando no hay historia de exposición o no se tiene acceso a la fuente original (O'Hagan 2004), en el caso del fluoroacetato de sodio puede hacerse sobre la base de signos clínicos característicos, descritos por varios autores en el perro y con base en la historia de exposición, los que pueden considerarse suficientemente compatibles con el cuadro tóxico de FAS (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; O'Hagan 2004).

Con base en datos clínicos descritos por otros autores, en los que el diagnóstico se fundamenta en la presencia de los signos clínicos (O'Hagan 2004), para el autor no es relevante determinar diagnóstico diferencial con organofosforados, carbamatos y estricnina, siendo los signos clínicos de ausencia de hiperreflexia (estricnina), los clonos ausentes en la estricnina (O'Hagan 2004), y la respuesta motora sin el uso de atropina, los que permiten descartar la intoxicación por organofosforados y carbamatos (Córdoba 2001).

Realizar o confirmar el diagnóstico de intoxicación por fluoroacetato de sodio es difícil; los métodos para determinar ácido fluoroacético o fluoroacetato de sodio en tejidos biológicos, implican procedimientos lentos de extracción, bajos porcentajes de recuperación y/o poca selectividad (Isea *et al.* 2003).

Algunos de los métodos clínicos descritos, de manera indirecta, son la cromatografía de gas, la cromatografía líquida y la electroforesis de zona capilar (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; O'Hagan 2004), si bien la disponibilidad de estas técnicas en medicina veterinaria en Colombia es escasa, pues los laboratorios de toxicología son estrictamente para humanos.

En el análisis del hemoleucograma no pudo determinarse alteración en las células rojas o blancas por acción del FAS, lo cual ha sido descrito por otros autores (Castro-Naranjo *et al.* 2005; Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003); sólo los dos pacientes que llegaron en situación más crítica (Pinscher y Pitbull), mostraron signos sanguíneos de hemoconcentración con incremento en los valores de hematocrito y hemoglobina. Las demás variables fueron normales; no se presentó ninguna alteración en el resto de las líneas sanguíneas, en ninguno de los pacientes de la presente descripción.

La evaluación de los analitos creatinina, urea, ALT y ALP, fueron normales para los cinco pacientes, por lo cual puede indicar que la intoxicación aguda con FAS no causa daño hepático o renal inicial; es importante aclarar que se debió repetir estas pruebas una vez el paciente recuperó el estado de consciencia normal y fue dado de alta, para determinar una posible secuela renal o hepática, lo cual fue descrito por otros autores durante la necropsia de un paciente intoxicado con

FAS (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003).

El FAS ocasiona en el paciente intoxicado un severo cuadro de acidosis metabólica, y por tal motivo, el uso de soluciones alcalinizantes como el Ringer lactato (Hartmann) se considera como la solución indicada (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Castro-Naranjo *et al.* 2005; O'Hagan 2004). Puede adicionarse bicarbonato de sodio; en la descripción de los casos clínicos el uso de Hartmann y bicarbonato de sodio fue suficiente, debido a que fue evidente la disminución de los signos acidóticos (taquipnea) a las 24 horas, en todos los pacientes. En la presente descripción se considera que, hacia el futuro, es importante realizar medición de los gases arteriales y el lactato. El anión GAP, sólo presentó desequilibrio en el paciente Pinscher, con un valor de 29 mEq/l, sugiriendo la posible presencia de acidosis metabólica (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; O'Hagan 2004).

El desequilibrio electrolítico se halla bien documentado en la toxicosis con FAS, pues la presencia de hipocalcemia e hipokalemia ha sido demostrada en la especie canina (Dávila-Guajardo *et al.* 2005; Goh *et al.* 2005; O'Hagan 2004). En humanos este fenómeno se ha descrito con frecuencia, además de los estados arrítmicos producidos por este desequilibrio (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001). En todos los pacientes se encontró estado severo de hipocalcemia, con niveles de calcio por debajo de 5 mEq/l (promedio 1,8 mEq/l), lo cual corrobora los datos encontrados por los autores citados. Tres de los cinco pacientes mostraron hipokalemia, lo que ha sido documentado por otros autores (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Durango *et al.* 2006).

El déficit encontrado mejoró tras el uso de Hartmann, además de gluconato de calcio (1 mg/kg en infusión constante), lo que permitió resolver el desequilibrio y garantizar la mejora del paciente (Goh *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003). Los demás electrolitos se encontraron dentro de los valores normales para la especie canina; por ello se puede deducir que calcio y potasio son los dos iones mayormente involucrados en los procesos patológicos de la intoxicación con FAS.

Debido a los signos musculares que presenta esta intoxicación, con presencia de temores, fasciculaciones, espasmos y tetanias, se utilizó para el manejo de la relajación muscular, guayacolato de glicerilo a la dosis de 110 mg/kg en infusión persistente (Plumbs 2004): el mecanismo de acción es por inhibición de las fibras intercalares motoras en el SNC (Goodman *et al.* 2006). Se ha demostrado que el guayacolato de glicerilo produce relajación del músculo estriado voluntario, bajando el umbral excitatorio y potencializando el efecto de barbitúricos (Plumbs 2004), lo que fue demostrado en los pacientes que exhibieron relajación muscular, ausencia total de temores, espasmos y fasciculaciones, durante la administración de la infusión constante del guayacolato de glicerilo.

El control de las convulsiones clónico tónicas en todos los pacientes de la presente revisión, fue efectivo con el uso de un barbitúrico como el pentobarbital, el cual es un agonista del GABA, con apertura de los canales de cloro, lo que reduce la excitabilidad de la membrana (Botana *et al.* 2002; Goodman *et al.* 2006). Además del desequilibrio energético que ocasiona FAS, es importante señalar que la afectación en los canales de cloro, así como los fenómenos de repolarización y despolarización neuronal, están totalmente

alterados; por tanto, el uso de barbitúricos como mecanismo de control excitatorio está bien fundamentado (Goh *et al.* 2005; Isea *et al.* 2003). Para el autor, la utilización de otros agonistas del GABA, como las benzodiacepinas, es poco práctico debido a que tras su uso, los pacientes persisten en el cuadro convulsivo, como fue descrito por Dávila-Guajardo *et al.* (2005). Para el presente reporte de caso, el pentobarbital fue la mejor opción anticonvulsiva, también descrita por otros autores (Goh *et al.* 2005).

Con relación al tratamiento de la intoxicación por FAS cabe resaltar que hasta a la fecha no hay ningún antídoto específico para este tóxico y la mortalidad es extremadamente alta: en reportes de humanos afectados se acerca al 90%. El tratamiento se basa en medidas de descontaminación general como el lavado gástrico, el cual se recomienda implementar hasta una hora post-ingestión (Berrouet-Mejía *et al.* 2003); además, se sugiere el uso de carbón activado y catártico, aparte del manejo de los síntomas o complicaciones que presente el paciente (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001). En la terapéutica se han descrito y utilizado dos opciones experimentales para el tratamiento de la intoxicación por FAS: monoacetato de glicerilo y etanol. El monoacetato de glicerilo (Monoacetin, no disponible en Colombia) ha sido el más usado, pero su administración producía efectos secundarios en humanos como edema pulmonar y hemólisis, por lo que se abandonó su uso en vista de su falta de seguridad y evidencia de efectividad (Acosta-González *et al.* 2008; Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Córdoba 2001; O'Hagan 2004).

Por su parte, la eficacia del etanol en el tratamiento, a partir de los hallazgos clíni-

cos en caninos, permitió que su uso se haya incrementado en el tratamiento de esta toxicosis en la especie humana (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Castro-Naranjo *et al.* 2005). Existen varios reportes donde el uso de etanol en intoxicación por FAS ha sido una terapia exclusivamente de soporte (Dávila-Guajardo *et al.* 2005). El protocolo de suministro de etanol durante intoxicación por FAS, puede ser vía oral, por sonda nasogástrica u orogástrica y venoso. Por la vía oral en humanos se administra el etanol al 28%, a razón de 0,3-0,5 cc/kg/h durante 24 horas (Berrouet-Mejía *et al.*, 2003; Córdoba 2001); en la especie canina se ha reportado el uso de etanol a razón de 5-10 ml/kg en infusión continua (Isea *et al.* 2003). Para el autor del presente reporte una dosis de 10 ml/kg en 24 horas, ha demostrado ser eficiente en la práctica para mantener los niveles energéticos en el paciente, lo cual concuerda con la experiencia de 0,5-1 ml/kg/hora en pacientes humanos descritos en el hospital universitario San Vicente de Pául, Medellín (Colombia) (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Castro-Naranjo *et al.* 2005).

La justificación del uso de etanol en la intoxicación por FAS se basa en la depleción del citrato, intermediario del ciclo de Krebs, el cual se ha convertido en fluorocitrato; durante el metabolismo oxidativo del etanol se forma acetato, el cual se transforma en AcetilCoA: este proceso se presenta entre 24 y 36 horas (Berrouet-Mejía *et al.* 2003; Eason y Turck 2002), lo cual explica porque los pacientes empezaron a mejorar después de las 36 horas; así, esta terapia garantiza el suministro de precursores al ciclo de Krebs, pues permite que la aconitasa no se bloquee (Berrouet-Mejía *et al.* 2003) por ausencia de sustrato y que el ciclo energético continúe, generando nuevo

acetilCoA como sustrato. Por ende, es fundamental el suministro de etanol en infusión constante durante las primeras 24-36 horas, como fue descrito en el presente reporte.

CONCLUSIONES

La dificultad para el diagnóstico mediante laboratorio de la intoxicación por FAS en el medio colombiano en medicina veterinaria constituye una limitante en la clínica de pequeños animales, llevando a sobre o subdiagnosis de esta importante toxicosis en Colombia. Sólo la historia clínica, la exposición, los síntomas y signos, permiten llegar a un diagnóstico presuntivo del problema.

Además de la ausencia de un antídoto comprobado para esta intoxicación en caninos, el uso de medidas conservadoras, la estabilización del paciente, el uso de pentobarbital, guayacolato de glicerilo, gluconato de calcio, soluciones tampón (Hartmann) y etanol, demostraron representar una buena estrategia para garantizar la supervivencia del paciente, debido a que la intoxicación por fluoracetato de sodio es un evento potencialmente fatal.

AGRADECIMIENTOS

A la Clínica Veterinaria de Antioquia, por permitir la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas eficientes para el manejo de las toxicosis en la ciudad de Medellín y, en especial, a la doctora Cristina Palacio por su permanente colaboración logística.

REFERENCIAS

- Acosta-González PJ, Góngora A, Cortés LA, Rodríguez MC. 2008. Sodium fluoracetate's poisoning. Case report. Act Colomb Cuidado Intensivo. 8(4):357-362.
- Berrouet-Mejía MC, Escobar-Toledo IE, González DM. 2003. Fluoracetato de sodio: estado del

- arte. Retel. [Internet]. [citado 2013 abril 14]: 2-15. Disponible en <http://www.sertox.com.ar/>
- Botana LM, Landoni F, Jiménez TM. 2002. Farmacología y terapéutica veterinaria. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 734 p.
- Castro-Naranjo LJ, Cuesta-González FC, Fuentes-González J, Gómez UE, Manrique-Rodríguez CI, Arroyave-Hoyos CL, Aristizabal JJ. 2005. Guías de manejo de pacientes intoxicados. [Internet]. Medellín. [citado 2013 abril 14]. Disponible en: <http://www.vigepi.com.co/sivigila/pdf/otras%20guias%20de%20utilidad/GuiasIntoxicados%20SSA.pdf>
- Córdoba D. 2001. Toxicología. 4ª. ed. Santa Fé de Bogotá: El Manual Moderno. 858 p.
- Dávila-Guajardo A, Santoscoy-Mejía C, Ramírez-Lezama J, Rangel-Luna L. 2005. Intoxicación por fluoracetato de sodio (compuesto 1080): presentación de un caso clínico-patológico. Red Vet. 6(7):1-5.
- Durango L, Arroyave CL, Jaramillo CJ. 2006. Miocarditis secundaria a intoxicación con monofluoroacetato de sodio. Acta Med Colomb. 31(3):120-124.
- Eason CT, Turck P. 2002. A 90-day toxicological evaluation of compound 1080 (sodium monofluoroacetate) in sprague-dawley rats. Toxicol Sci. 69(1):439-447.
- Fleming P, Thompson J. 2005. Fluoroacetate poisoning in seven domestic dogs. Aust Vet J. 83(5):756-758.
- Goh C, Hodgson D, Fearnside S, Malikides N. 2005. Sodium monofluoroacetate (compound 1080) poisoning in dogs. Aust Vet J. 83(8):474-479.
- Goodman L, Gilman A, Hardman J, Limbird LE. 2006. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th. ed. New York: McGraw Hill. 1811 p.
- Isea G, Hernández A, Rodríguez I, Isea E. 2003. Intoxicación por fluoroacetato de sodio en perro: presentación de un caso. [Internet]. [Citado 2013 abril 17]: 2-18. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/retel/default.htm>
- O'Hagan BJ. 2004. Fluoroacetate poisoning in seven domestic dogs. Aust Vet J. 82(12):756-758.
- Plumbs DC. 2004. Veterinary Drugs Handbook. 5th ed. Wisconsin: Blackwell Publishing. 929p.

Article citation:

Molina VM. 2014. Manejo terapéutico de la intoxicación con fluoracetato de sodio (Guayaquil®) en caninos: reporte de cinco casos –2012-2013– [Therapeutic management of canine poisoning with sodium fluoroacetate (Guayaquil®): report of 5 cases –2012-2013–]. Rev Fac Med Vet Zoot. 61(1):82-95.