

Miocarditis secundaria a intoxicación con monofluoracetato de sodio

Miocarditis, secondary to intoxication with sodium monofluoracetate

LUISA DURANGO, CLAUDIA ARROYAVE, CARLOS JOSÉ JARAMILLO • MEDELLÍN

Resumen

El fluoracetato de sodio, conocido como “componente 1080” y llamado en Colombia “Matarratas Guayaquil”, es un rodenticida que se ha convertido en una causa importante de intoxicación en nuestro país. Esta es la presentación del caso de una adolescente de 18 años, quien intentó suicidarse con la ingestión de 30 cc de “Matarratas Guayaquil”. Ella fue admitida en el hospital con presión arterial de 90/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 pulsaciones por minuto y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto sin otros hallazgos importantes al examen físico. Se inició lavado gástrico y etanol endovenoso (IV). Quince horas después de su admisión la paciente presentó disnea, hipotensión y taquicardia, con algunos roncus en la base del pulmón izquierdo. Los rayos X de tórax mostraron infiltrados difusos sugestivos de edema pulmonar. En el electrocardiograma (EKG) se evidenció un segmento QTc prolongado con una leve elevación del ST en las derivaciones DII y DIII y alteraciones de la repolarización con ondas T invertidas. La ecocardiografía reveló una disfunción sistodiastólica. La troponina I fue positiva (0.6 ng/ml). Se diagnosticó miocarditis tóxica y la evolución clínica estuvo dirigida hacia la mejoría. La paciente fue dada de alta ocho días después. En el presente artículo se discute la fisiopatología, manifestaciones clínicas, con un énfasis especial en la miocarditis y el tratamiento administrado a esta paciente con las particularidades del manejo del etanol como una fuente alternativa de agentes reductores para generar energía con base en ATP. (Acta Med Colomb 2006; 31: 120-124)

Palabras clave: *fluoracetato de sodio, componente 1080, miocarditis, rodenticida.*

Abstract

Sodium fluoracetate known as “compound 1080” and in Colombia called “Matarratas Guayaquil” is a rodenticide that has become an important cause of intoxication in this country. We show the case of a female aged 18, who attempted suicide by ingesting 30 cc of “Matarratas Guayaquil”. She was admitted to the hospital with a blood pressure of 90/70mmHg, heart rate of 100 bpm and respiratory rate of 18 per minute without other important findings in the physical examination. Gastrointestinal decontamination and also ethanol IV were initiated. Fifteen hours after admittance she started dyspnea, hypotension and tachycardia and with some murmurs in the left lung base. Chest x-rays showed diffuse infiltrates suggesting pulmonary edema. EKG evidenced an increased QTc segment with a mild ST-Elevation in DII and DIII leads and also disorders of repolarization with inverted T waves. The echocardiography revealed a systolic-diastolic dysfunction. Troponine-I was positive (0,6 ng/ml). A toxic myocarditis was diagnosed and the clinical evolution was towards improvement. The patient was discharged eight days later. We reviewed the pathophysiology, clinical manifestations placing special emphasis on myocarditis, we also discuss the treatment given to this patient with particularity in ethanol management as an alternative source of redox equivalents to generate ATP based energy. (Acta Med Colomb 2006; 31: 120-124)

Key words: *sodium fluoracetate, compound 1080, myocarditis, rodenticide*

Dra. Luisa Durango: Médico Internista, Universidad de Antioquia. Residente en Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Claudia Arroyave: Médica Toxicóloga Clínica, Universidad de Antioquia. Profesora de la Universidad de Antioquia y el Centro de Especialistas en Salud; Dr. Carlos José Jaramillo: Médico Cardiólogo. Profesor de la Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dra. Claudia Arroyave, Universidad de Antioquia.
E-mail: clarroyave@gmail.com

Recibido: 15/05/06 Aprobado: 30/08/06

Introducción

El fluoracetato de sodio, conocido como “componente 1080” y llamado en Colombia “Matarratas Guayaquil”, es un rodenticida que se ha convertido en una causa importante de intoxicación en este país, a pesar de haber sido declarada ilegal (como sucedió en otros países latinoamericanos, Estados Unidos y Europa). La intoxicación con rodenticidas es la tercera causa de admisión en los servicios de emergencias toxicológicas en Antioquia (Colombia), precedida de las intoxicaciones causadas por medicamentos y por inhibidores de la colinesterasa. Durante 2001, 265 pacientes fueron admitidos al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) por intoxicación y en 19 de ellos (7%) la intoxicación fue causada por rodenticidas, siendo el fluoracetato de sodio el más frecuentemente utilizado entre estos agentes (1). En el año 2002, el número de pacientes intoxicados con rodenticidas aumentó a 37 (20 de ellos con fluoracetato de sodio) y en 2003 a 44 (39 de ellos con fluoracetato de sodio) (datos no publicados). Durante los primeros seis meses del año 2004, 12 pacientes fueron admitidos por intoxicación con este componente. Aunque en Antioquia no hay otros datos epidemiológicos con los cuales establecer una comparación, parece evidente que el envenenamiento con tal componente es relativamente frecuente. Más aún, aunque su uso doméstico está prohibido por la ley, el fluoracetato de sodio es ampliamente utilizado ya que no existe un control efectivo de su distribución y además cuesta poco.

El fluoracetato de sodio puede afectar múltiples sistemas corporales causando una gran variedad de manifestaciones clínicas. Aunque este componente puede causar varios problemas cardiovasculares, en contadas ocasiones ha sido reportado compromiso miocárdico. El siguiente es el reporte de un caso de miocarditis secundaria a la ingestión de este componente tóxico.

Reporte de caso

Mujer de 18 años previamente sana, que intentó suicidarse con la ingestión de 30 cc de “Matarratas Guayaquil”, posterior a lo cual presentó náuseas, vómito, xerostomía, astenia y adinamia. La paciente negó la ingestión de otras sustancias tóxicas. Ella fue admitida al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) con ansiedad severa, presión arterial de 90/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 por minuto, sin otros hallazgos importantes al examen físico. Se iniciaron los procedimientos generales para el tratamiento del envenenamiento: lavado gástrico con solución salina y administración de 1 mg/kg de carbón activado y 30 gr de sulfato de magnesio como catártico. También fue utilizado etanol i.v., iniciando con una dosis de carga de 48 gr durante la primera hora y posteriormente 4.8 gr cada hora durante las siguientes 24 horas. Se tomaron pruebas de laboratorio. El hemoleucograma mostró un aumento moderado en las células blancas (11.400/mcl) con predominio de

neutrófilos (85.2%). La VSG, las pruebas de función hepática, renal, los niveles de magnesio, cloro, calcio, potasio y sodio fueron normales. El etanol sanguíneo no fue medido. El electrocardiograma (EKG) inicial presentó un QTc de 520 ms (Figura 1). Quince horas después de la admisión la paciente presentó disnea, hipotensión (80/60 mmHg), frecuencia cardiaca de 98 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 32 respiraciones por minuto con algunos roncus en la base del pulmón izquierdo. Los rayos X de tórax mostraron infiltrados difusos sugestivos de edema pulmonar. En el EKG se evidenció una prolongación del QTc con una elevación moderada del ST en DII y DIII y trastornos de la repolarización con ondas T invertidas. La ecocardiografía reveló una disfunción sistodiastólica con una fracción de eyección de 40% y las cavidades cardiacas dentro de límites normales. La troponina I fue positiva (0.6 ng/ml). Se diagnosticó miocarditis tóxica y la evolución clínica se dirigió hacia la mejoría con estabilización de los signos vitales y una normalización progresiva del QTc. La paciente fue dada de alta ocho días después. Infortunadamente, no fue posible hacer un seguimiento posterior de la paciente.

Discusión

El fluoracetato de sodio es una sustancia ampliamente utilizada en Colombia como rodenticida y en algunos casos también como medio para suicidarse. Esta sustancia es de ordinario inodora, incolora e insabora, pero generalmente se encuentra en el mercado mezclada con un colorante azul para diferenciarla de otras sustancias. La dosis letal para los humanos es entre 2 y 10 mg/kg. Debido a su condición de ilegalidad las concentraciones en los productos comerciales son irregulares y por lo tanto es muy difícil determinar cuál fue la dosis exacta que ingirieron las personas intoxicadas. Muchas condiciones farmacocinéticas de este componente son extrapoladas de animales dado que en humanos es realmente pobre su conocimiento. Es una sustancia liposoluble con buena absorción cuando se ingiere por vía oral. Los síntomas de intoxicación generalmente comienzan entre 0.5 y 20 horas después de la ingestión. Su principal metabolito activo es el fluorocitrato, aunque se han encontrado otros metabolitos indeterminados. Dado el tiempo que toma la conversión metabólica del fluoracetato a fluorocitrato, algunas veces hay un retardo en el inicio de los síntomas y signos. Su excreción es renal y tarda entre uno y cuatro días.

El fluoracetato de sodio tiene diversos mecanismos de acción, el más importante de ellos fue descrito por Sir John Peters en 1963 y consiste en que el componente bloquea el ciclo de Krebs haciendo imposible para los agentes reductores la generación de energía bajo la forma de ATP (Figura 2). Como es bien sabido el ciclo de Krebs incluye diversos procesos y reacciones químicas, catalizadas por múltiples enzimas, de los cuales el producto final son dos moléculas de CO₂, una de GTP y cuatro agentes reductores (3 NADH y 1 FADH₂) que luego del proceso de fosforilación

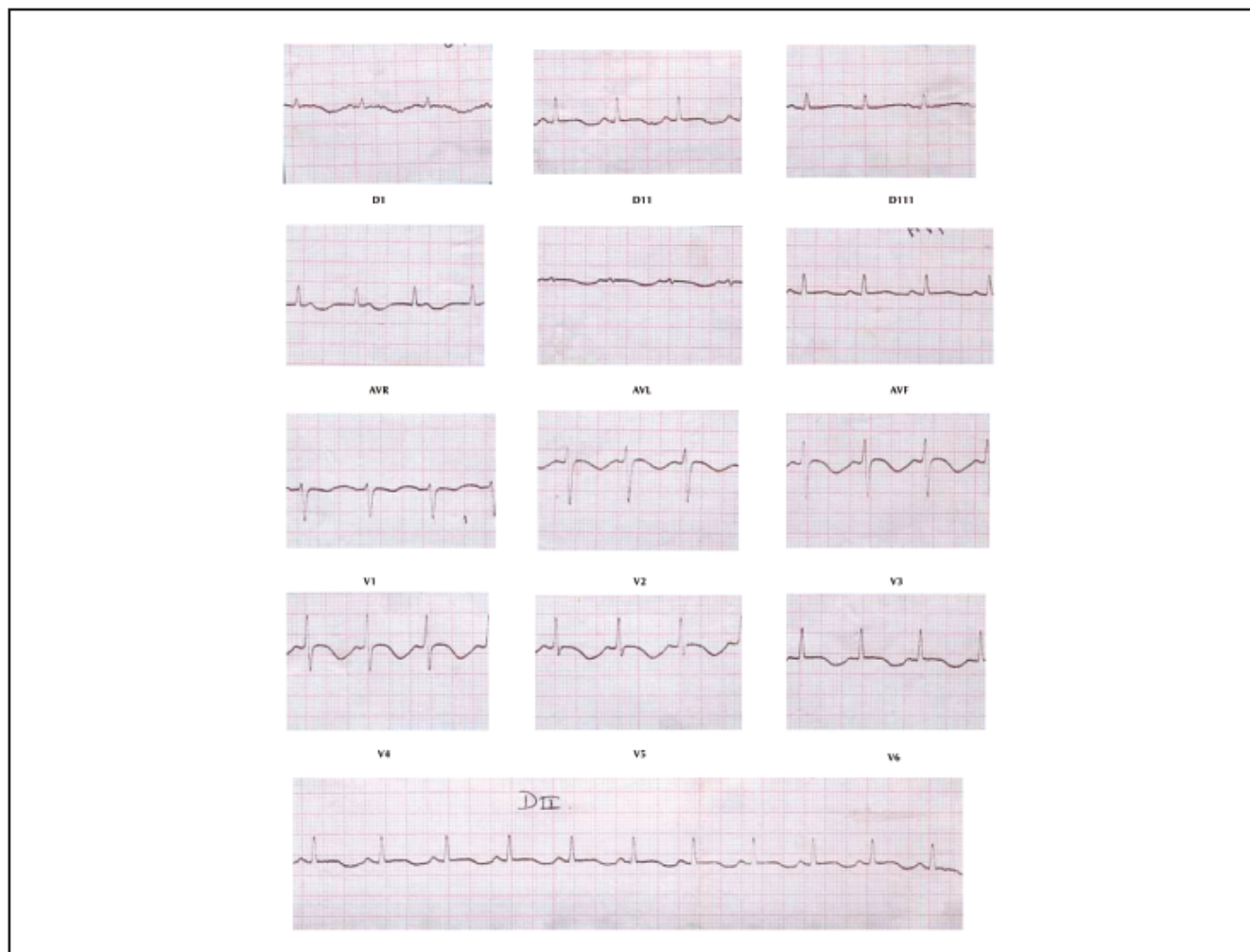


Figura 1. Electrocardiograma de una paciente con miocarditis por intoxicación por fluoracetato: taquicardia sinusal, QTc prolongado y onda T invertida.

oxidativa producen ATP. El fluoracetato de sodio reacciona con la enzima citrato sintetasa para formar monofluorocitrato en lugar de citrato, una sustancia que no es un sustrato útil para la enzima aconitasa del ciclo de Krebs y por ende la bloquea (4, 5).

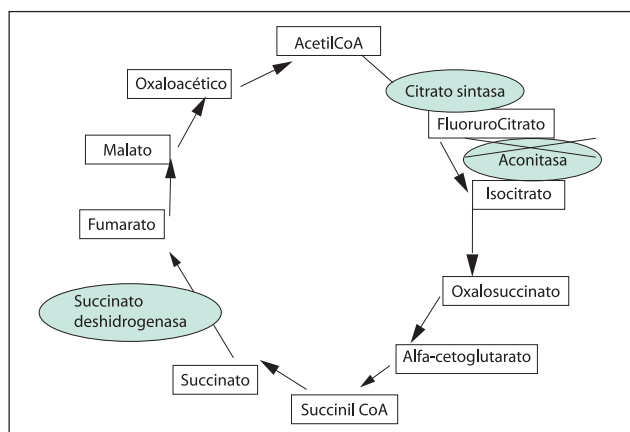


Figura 2. Mecanismo de acción del fluoracetato. Hay un bloqueo de la aconitasa lo cual hace imposible producir equivalentes redox para generar energía bajo la forma de ATP.

Inicialmente el paciente se encuentra asintomático, pero en unas cuantas horas presentará náuseas, vómito, sialorrea, midriasis y desequilibrios electrolíticos (especialmente hipocalcemia debido a las propiedades quelantes del calcio que posee el fluoracetato de sodio). El compromiso del sistema nervioso central también es frecuente y se presenta como somnolencia, vértigo, temblor, convulsiones y falla respiratoria de origen central (6). La toxicidad cardiovascular se manifiesta como arritmia, prolongación del segmento QTc y menos frecuentemente como miocarditis, como en la paciente descrita en el presente reporte. La muerte se debe generalmente a alteraciones cardiopulmonares. El diagnóstico se hace con base en una historia clínica que confirme la ingestión de sustancias que contengan fluoracetato de sodio y la presencia, después de un período asintomático, de náuseas, vómito, alteraciones del EKG (arritmia, prolongación del QTc) y síntomas neurológicos como vértigo, sedación o convulsiones (4).

El tratamiento incluye medidas generales para envenenamiento (lavado gástrico, monitoreo de signos vitales y soporte general), control de la hipokalemia con gluconato

de calcio, control de convulsiones con benzodiazepinas y manejo sintomático de arritmia y falla cardíaca. Existe un antídoto: monoacetato de glicerilo (7); sin embargo, en Colombia este componente no se encuentra disponible, lo que ha forzado el uso de etanol como una fuente alternativa de agentes reductores para generar energía por medio del ATP.

Aunque la miocarditis es una complicación inusual del envenenamiento por fluoracetato de sodio (8), la identificación y tratamiento temprano son esenciales porque esta entidad es potencialmente mortal.

Contrario a otros reportes existentes en la literatura, en el HUSVP las complicaciones más frecuentes son las cardiovasculares (60%), especialmente prolongación del QTc, arritmias y miocarditis. Las alteraciones electrolíticas (20%) y neurológicas (18%) dan cuenta del resto de las complicaciones (datos no publicados).

Como en otras miocarditis, hay un proceso inflamatorio que involucra los tejidos miocárdico, intersticial, vascular e incluso pericárdico. Ésta generalmente tiene una presentación aguda luego de la ingestión de la sustancia tóxica (9-11). Otras causas pueden contribuir a su desarrollo, pero en este caso en particular aunque hubo una exposición aguda al etanol durante el tratamiento del envenenamiento parece poco probable que el etanol haya tenido algo que ver con la aparición de miocarditis. La miocarditis inducida por etanol es generalmente secundaria a la ingestión crónica y a dosis más elevadas que las empleadas en esta paciente (12).

Las consecuencias dependen de la extensión de la lesión (focal vs. global). Cuando es inducida por un agente tóxico el daño es generalmente difuso. Las manifestaciones clínicas pueden variar en rango de severidad desde un estado asintomático hasta una falla cardíaca aguda severa, que puede conducir a la muerte (9, 13). Como se mencionó anteriormente, la paciente descrita en este reporte presentó signos clínicos claros, así como evidencia radiológica y ecocardiográfica de falla cardíaca.

Las anomalías electrocardiográficas y del ritmo también se pueden encontrar en pacientes con miocarditis. Aunque no son específicos pueden dar soporte adicional a los hallazgos clínicos e imaginológicos. Las alteraciones más frecuentes son anomalías en el segmento ST y la onda T, elevación del ST en las derivaciones DII y DIII e inversión de la onda T. También puede encontrarse prolongación del QTc atribuida a la hipokalemia que retarda la fase 2 del potencial de acción cardíaco. Esta paciente tuvo tanto anomalías del ST y la onda T como prolongación del QTc (520 ms) que se resolvieron con el tratamiento (9).

Otras pruebas no invasivas que pueden ser útiles son el incremento en los niveles de enzimas cardíacas secundario a la necrosis de este tejido. Tanto los hallazgos clínicos como los de investigación han encontrado que los niveles de troponina I o T son más importantes que los niveles de CPK-MB. Nuevamente, los niveles de troponina I en esta paciente estuvieron moderadamente elevados. La ventri-

culografía por radioisótopos puede ser útil cuando las imágenes del ecocardiograma no son óptimas y no es posible realizar un ecocardiograma transesofágico. La exploración con galio muestra infiltrado en las células miocárdicas, pero su sensibilidad y especificidad no se conocen aún por lo que no se usa de rutina en la práctica clínica. Otros procedimientos diagnósticos aún en estudio son la resonancia magnética y la exploración antimiosina, pero éstos todavía no tienen una aplicación general. Actualmente, hay una deficiencia de herramientas diagnósticas no invasivas que ayuden a establecer el diagnóstico de miocarditis de una manera definitiva. Hasta el momento la biopsia endomiocárdica es el único procedimiento que da un diagnóstico definitivo. Sin embargo, su sensibilidad puede ser muy baja (incluso alrededor de 35%) y puede ser un procedimiento complejo; los errores en la punción para extraer la muestra son comunes y cuando sólo existe compromiso focal, una sola muestra suele ser insuficiente. Este es el motivo por el cual una sola muestra negativa no descarta miocarditis y se recomienda tomar por lo menos seis muestras (14). Los criterios de Dallas son los parámetros empleados por los patólogos para leer la biopsia. Una miocarditis activa está definida por la presencia de infiltrados inflamatorios en el miocardio con necrosis y/o degeneración en los miocitos adyacentes, pero sin cambios típicos de daño isquémico. Los infiltrados se componen generalmente de células mononucleares, aunque pueden encontrarse neutrófilos y eosinófilos, especialmente si la causa es hipersensibilidad. El término "miocarditis limitrofe" es utilizado cuando el proceso inflamatorio es muy disperso o el daño miocárdico no puede ser demostrado. La biopsia endomiocárdica conlleva riesgo de perforación (1 en 250) y muerte (1 en 1000) incluso cuando es realizada por expertos. Esto genera limitaciones importantes en su uso rutinario (como sucedió en este caso) (15).

La historia natural de la miocarditis varía en función de la causa subyacente y la severidad de los síntomas. La mayoría de los pacientes intoxicados con fluoracetato de sodio que reciben un tratamiento adecuado de manera temprana tienen una buena evolución, con un proceso aparentemente autolimitado y sin secuelas definitivas. Sin embargo, la miocarditis puede algunas veces ser severa o incluso fatal y esto pondera la necesidad de continuar su estudio.

Conclusión

La intoxicación por fluoracetato de sodio es un evento que podría ser potencialmente fatal. La miocarditis es una complicación inusual de este envenenamiento y la identificación y tratamiento temprano son esenciales ya que la miocarditis es una entidad que puede causar la muerte.

Referencias

1. Peña L. Epidemiología de las Intoxicaciones atendidas en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en el período 2001-2002. En: Peña L. ed Memorias del Congreso Urgente saber de Urgencias. Medellín, Colombia 2002.

2. **Eason C.** Sodium monofluoroacetate (1080) risk assessment and risk communication. *Toxicology* 2002; **181-182**: 523-530.
3. **Sherley M.** The traditional categories of fluoroacetate poisoning signs and symptoms belie substantial underlying similarities. *Toxicol Lett* 2004; **151**: 399-406.
4. **Córdoba D.** Fluor y compuestos Fluorados. En: Córdoba D., ed. *Toxicología*. 4th ed. Bogotá: Editorial el Manual Moderno; 2000.p.253-56.
5. **Olson M.** Bioenergetics and Oxidative Metabolism. En: Devlin, Thomas M, eds. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 4th ed. New York: Editorial Wiley – Liss; 1999.p. 217-61.
6. **Erllichman JS, Li AH, Nattie EE.** Ventilatory effects of glial dysfunction in a rat brain stem chemoreceptor region. *Jappl Physiol* 1998; **85**: 1599-604.
7. **Flomenbaum N.** Rodenticides. En: Flomenbaum N, Goldfrank L, Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.p.1379-92.
8. **Van Vleet JF, Ferrans VJ, Herman E.** Cardiovascular and Skeletal Muscle System. En: Hanschek WM, Roueaux CG, Wallig MA, eds. *Handbook of Toxicologic Pathology* 2nd ed. San Diego (USA): Academic Press; 2002.p.363-455.
9. **Baughman KL, Wynne J.** Myocarditis. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart disease* 7th ed. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders; 2005.p.1697-703.
10. **O'Connell JB.** Diagnosis and medical treatment of inflammatory cardiomyopathy. En: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia (USA): Lippincott-raven; 1998.p.2309-53.
11. **Calabrese F, Thiene G.** Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular aspect. *Cardiovasc Res* 2003; **60**: 11-25
12. **Nicolas JM, Fernández-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, et al.** The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 192-200.
13. **Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, Peters TJ.** Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J* 1993; **69**: 197-200.
14. **Olinde KD, O'Connell JB.** Inflammatory heart disease: pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis. *Annu Rev Med* 1994; **45**: 481-90.
15. **Wu LA, Laapeyre AC, Cooper LT.** Current role of endomyocardial biopsy in the management of patients with dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001; **76**: 1030- 8.