

PRESENTE Y FUTURO DE UN NUEVO RODENTICIDA DENTRO DE LA UNIÓN EUROPEA: LA BROMETALINA

Present and future of a new rodenticide within the European Union: Bromethalin

Pérez-López, M.^{1*}; Sobhakumari, A.²; Filigenzi, M.²; Poppenga, R.H.²

¹Área de Toxicología, Facultad de Veterinaria (UEX), 10003 Cáceres.

²California Animal Health and Food Safety Laboratory System, University of California, Davis, CA 95616 (USA).

***Autor para la correspondencia:** marcospl@unex.es

Historial del artículo:

Recibido: 18 Enero 2018

Aceptado: 2 Noviembre 2018

RESUMEN

En el amplio campo de los rodenticidas, la Brometalina es una molécula bastante desconocida en la Unión Europea, siendo sin embargo muy habitual y conocida para los profesionales veterinarios norteamericanos. Con una elevada toxicidad (pues ha sido diseñada para ser eficaz a una dosis única), genera intoxicaciones tanto primarias como secundarias en los animales, que el veterinario debe ser capaz de identificar, a fin de instaurar una terapéutica efectiva a la mayor celeridad posible. En este sentido, el cuadro clínico depende de la dosis ingerida, variando desde una forma eminentemente estimulante a otra mayoritariamente depresiva. Si bien esta molécula está todavía prohibida en la mayoría de la Unión Europea, las recientes restricciones a los rodenticidas anticoagulantes que se están instaurando, pueden favorecer la autorización de la Brometalina. El presente artículo revisa esta sustancia, con especial hincapié en su mecanismo de actuación y en el cuadro clínico que provoca, aportando datos actuales que puedan ser útiles para el veterinario clínico.

Palabras clave: brometalina, rodenticida, intoxicación.

ABSTRACT

In the broad field of rodenticides, Bromethalin is a molecule quite unknown in the European Union. However, it is very common and known to American veterinary professionals. With high toxicity (since it has been designed to be effective at a single dose), it generates both primary and secondary intoxications in animals, which the veterinarian must be able to identify, in order to establish an effective therapy as quickly as possible.

In this sense, the clinical symptoms depend on the dose ingested, varying from an eminently stimulant form to a mainly depressive one. Although this molecule is still banned in the majority of the European Union, the recent restrictions on anticoagulant rodenticides may foster the authorization of Bromethalin. Therefore, this article reviews this substance, with special emphasis on its mechanism of action and the symptoms it causes, providing current data that may be useful for the clinical veterinarian.

Keywords: bromethalin, rodenticide, poisoning

INTRODUCCIÓN

Es ingente la cantidad de compuestos químicos que emplean la industria, la agricultura y/o la ganadería, que pueden estar detrás de graves intoxicaciones en los animales, y a los que han de sumarse todos aquellos procedentes de la posible contaminación ambiental (Cowan y Blakley 2016). Por esta razón, el campo de la Toxicología Veterinaria evoluciona constantemente, en un permanente esfuerzo por mantenerse actualizado frente a las agresiones causadas a los animales por estos agentes químicos. Ello se deba a que si bien las exposiciones de los animales a compuestos químicos permanecen (dentro de unos intervalos) más o menos constante, los tipos de sustancias a los cuales los animales se pueden ver expuestos están cambiando incesantemente, a la par que cambian las normas de la sociedad y las necesidades de bienes de consumo, ambientes y alimentos (McLean y Hansen 2012).

Uno de estos “nuevos” compuestos es la Brometalina, $C_{14}H_7Br_3F_3N_3O_4$, también conocida como N-metil-2,4-dinitro-N-[2,4,6-tribromofenil]-6-[trifluorometil] benzenamina, un compuesto difenilamínico, cuya estructura general aparece reflejada en la figura 1. Se trata de un agente químico de color pálido, sin olor, y que se presenta como un polvo sólido cristalino, empleado básicamente como rodenticida (Gupta 2012). Este compuesto fue desarrollado inicialmente para poder luchar contra los roedores que a lo largo de los años habían desarrollado evidentes resistencias a la Warfarina (y en general a los rodenticidas anticoagulantes) (García-Fernández y Navas 2014). Este uso se basa en que la Brometalina es extremadamente tóxica

para estos animales, de tal forma que una simple dosis es suficiente para causarles la muerte. Pero los años han mostrado claramente que este rodenticida es también extremadamente peligroso para especies no diana, causando tanto intoxicaciones mortales directas como secundarias, especialmente en animales predadores como los perros y los gatos, cuando se comen a un roedor que previamente había sucumbido por efecto de la Brometalina (Coppock 2013). Sin embargo, gracias a los estudios pertinentes de toxicidad, la evidencia del enorme riesgo que posee el empleo de esta molécula es lo que ha llevado a que el uso de la Brometalina esté prohibido en los países que forman parte

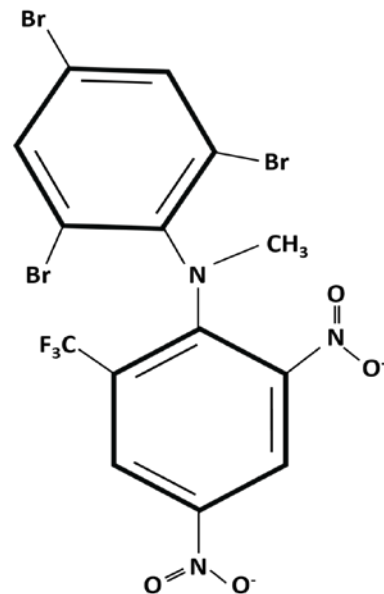


Figura 1. Estructura química de la molécula de Brometalina.

de la Unión Europea, de acuerdo con la Base de Datos de Pesticidas de la Unión (European Commission, 2017). Sin embargo, desde 1985 esta molécula está ampliamente disponible en otros países y en concreto en Estados Unidos de América, tanto en forma de bloque de cebo, como en barras o estaciones rodenticidas (U.S.E.P.A. 1998). En ese amplio país, desde junio del año 2011, los productos rodenticidas a los que tiene acceso el consumidor pueden poseer en su composición anticoagulantes de primera generación, pero también pueden estar elaborados a partir de Brometalina (u otros rodenticidas no anticoagulantes). A partir de estas nuevas reglamentaciones se ha observado (como era de esperar) un incremento progresivo y preocupante en las intoxicaciones de animales domésticos por la Brometalina (DeClementi y Sobczak 2012), asociado al hecho de que, como ya se ha indicado, esta molécula ha sido diseñada para ser tóxica para los roedores con tan solo una dosis ingerida. En esta importante problemática existe, además, otro factor a considerar: la Brometalina no puede ser distinguida de otros rodenticidas simplemente por el olor, el color o la apariencia (Dunayer 2003, Hunt-

ington et al. 2016). Asimismo, la nomenclatura confunde a los consumidores (que a veces conscientemente no desean emplear este rodenticida, y prefieren inclinarse por los anticoagulantes), pues muchos rodenticidas tienen nombres muy similares, lo que lleva a confusiones habituales entre la Brometalina y los restantes rodenticidas (Peterson 2013). De hecho, en algunos países como Canadá, se han regulado de forma muy estricta los cebos que llevan Brometalina, para prevenir accidentes graves no solo en las mascotas sino también entre la población humana (P.M.I.S. 2013). En la figura 2 se muestran, a modo de ejemplo, tanto un preparado comercial de brometalina, como un cebo recuperado del estómago de un perro intoxicado.

Mecanismo de actuación de la Brometalina

Tras la ingestión por parte del animal, la Brometalina se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, alcanzando los niveles más elevados en plasma al cabo de 4 horas. Diversos estudios experimentales en ratas han revelado que la actuación combinada de las enzimas oxigenasas induce un proceso de



Figura 2. Aspecto de un trozo de cebo recogido del estómago de un perro intoxicado (izquierda) y de un bloque comercial de rodenticida compuesto por Brometalina (derecha).

N-demetilación de la Brometalina por parte de los microsomas hepáticos, conllevando a la formación de Desmetilbrometalina, el metabolito tóxico con mayores implicaciones (García-Fernández y Navas 2014). Ambos compuestos, Brometalina y Desmetilbrometalina, son liposolubles (valores del coeficiente de reparto octanol/agua, K_{ow} , de 6.70 y 4.26 respectivamente) y pueden atravesar la barrera hematoencefálica fácilmente (Bautista et al. 2014). Debido a la elevada lipofilia que poseen, la Brometalina y su principal metabolito se acumularán preferentemente en los tejidos adiposos y en el cerebro. Así mismo, y asociado a su bajo índice de eliminación del organismo, con una vida media plasmática de eliminación de aproximadamente 6 días, la Brometalina puede ser detectada en plasma y suero, al menos teóricamente. En cuanto a su mecanismo de actuación, la Brometalina y su metabolito Desmetilbrometalina inhiben la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que provoca un rápido declive de los niveles de ATP disponibles (Van Lier y Cherry 1988). En el sistema nervioso central esta alteración en la producción de energía provoca un edema cerebral microscópico y un incremento de la presión intracraneal (Coppock 2013), lo que estará en el origen de los graves daños a los axones neuronales, y provocando de esta forma en el animal afectado signos neurológicos y en última instancia la muerte (Bates et al. 2015). A todos estos efectos hay que añadir que puede darse una peroxidación de los lípidos cerebrales (DeClementi y Sobczak 2012), lo que causará daños en las membranas tanto de la célula como de sus orgánulos.

Sintomatología, tratamiento y cuadro lesional del animal afectado

En general, la aparición de los síntomas clínicos, tras una exposición a altas dosis, tiene lugar en un intervalo de 2 a 14 horas tras la ingestión (Heggem-Perry et al. 2016). Los síntomas asociados a esta ingestión se caracterizan

por un cuadro estimulante, con temblores musculares, hiperestesia, hiperexcitabilidad, movimientos en círculo sin propósito aparente, posible vocalización, y finalmente muerte por parálisis respiratoria a las pocas horas (Coppock 2013). Por el contrario, si la exposición ha sido a dosis pequeñas, aparece un cuadro eminentemente depresivo, que se prolonga en el tiempo, desarrollándose los síntomas durante 2 a 4 días tras la exposición (exacerbándose tras 1 a 2 semanas). En este caso los síntomas pueden asemejarse a una compresión secundaria de la médula espinal, con ataxia progresiva (incluso parálisis, sobre todo del tren posterior), desorientación, pérdida de la respuesta profunda al dolor, progresando durante semanas con temblores musculares, convulsiones, hiperexcitabilidad, rigidez, coma y muerte (Bates et al. 2015). Otros síntomas menores son anorexia, vómitos, nistagmo posicional, anisocoria, taquipnea, disuria y opistótonos (DeClementi y Sobczak 2012). Con esta rapidez y severidad de evolución, es sencillo entender que el tratamiento es en general poco efectivo, basándose en la descontaminación (incluyendo el carbón activado), monitorización del animal, con un seguimiento exhaustivo de los síntomas, y aportando un tratamiento de apoyo según las necesidades que se vayan detectando. Si bien algunos autores han postulado recientemente el empleo de soluciones lipídicas intravenosas (Rubinstein y Weinberg, 2014), su eficacia todavía no ha sido contrastada suficientemente como para poder ser considerada una posibilidad terapéutica real y efectiva.

Por último, con respecto al cuadro lesional, los más recientes estudios confirman un gran desconocimiento en este aspecto, si bien coinciden en reseñar que en general es muy inespecífico (Coppock 2013). Tradicionalmente se consideraba que la Brometalina causaba espongirosis y microgliosis (Dorman et al. 1992, Gupta 2012), pero como se ha dicho, los más recientes estudios epidemiológicos parecen estar desmintiendo este aspecto, ya que tales le-

siones no se observan con suficiente frecuencia, e incluso cuando aparecen no son del todo concluyentes. Es por tanto este un caballo de batalla para el futuro, a fin de dilucidar claramente dónde se sitúan las lesiones más características de este proceso.

Toxicidad de la Brometalina

La Brometalina está clasificada como extremadamente tóxica por vía digestiva o inhalatoria, y como altamente tóxica si se absorbe a través de la piel (Gupta 2012). La DL50 en ratas y gatos de la Brometalina es de 2 mg/kg y de 0.54 mg/kg, respectivamente. Otros animales que son sensibles a la Brometalina son los perros (DL50= 3.7 mg/kg) y las aves salvajes y primates (DL50= ~ 5mg/kg). Codornices y conejos, sin embargo, son algunas de las especies que han mostrado mayor resistencia, con una DL50 superior a 11 mg/kg. Las cobayas son incluso todavía menos sensibles a la toxicidad de la Brometalina, con una DL50 > 1000 mg/kg, hecho que se asocia a la incapacidad de estas especies para metabolizar la Brometalina a Desmetilbrometalina eficazmente (García-Fernández y Navas 2014). Conviene recordar que los valores de DL50 por vía oral de los preparados comerciales de Brometalina, son siempre mayores que los correspondientes a los productos puros.

DIAGNÓSTICO

Uno de los métodos más efectivos para su identificación es el propuesto por Filigenzi et al. (2015), basado en la determinación de Desmetilbrometalina en muestras de tejido como hígado, cerebro, tejido adiposo y cebos sospechosos. Este método de Cromatografía de líquidos combinado con Espectrometría de masas ha demostrado ser rápido, eficiente y lo suficientemente sensible para detectar niveles bajos y clínicamente relevantes del compuesto en muestras de tejido complejas y, por lo tanto,

permite un diagnóstico post-mortem preciso de la exposición y/o intoxicación por Brometalina.

CONCLUSIONES

Como antes se indicó, este compuesto no está aprobado en la lista de plaguicidas de la UE, pero las nuevas restricciones aprobadas para los rodenticidas anticoagulantes pueden cambiar esta situación. De hecho, existe una legislación europea que modifica otras ordenanzas previas y que afectan a estos plaguicidas. En concreto, el Reglamento (UE) 2016/1179 de la Comisión, de 19 de julio de 2016, modificó, a efectos de su adaptación al progreso científico y técnico, el Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas. En esta normativa, algunos rodenticidas anticoagulantes fueron identificados como tóxicos para la reproducción (incluyéndose en las categorías 1A y 1B) a concentraciones superiores a 0.003%. Se trató tanto de compuestos de primera (clorofacinona, cumatetralilo, warfarina) como de segunda (brodifacum, bromadiolona, difenacum, difetialona, flocumafen) generación, que solamente podrían seguir empleándose en preparados rodenticidas a concentraciones inferiores a ese bajo porcentaje, lo cual supone una clara limitación a su empleo comercial. Por esta razón, y teniendo en cuenta que las nuevas restricciones han de estar en pleno funcionamiento desde marzo del 2018, es razonable pensar que la industria europea manufacturadora de rodenticidas debe estar buscando alternativas eficaces, y ahí es donde seguramente la Brometalina va a hacer de nuevo su aparición, intentando abrirse camino en el mercado comunitario.

BIBLIOGRAFÍA

BATES M.C., ROADY P., LEHNER A.F., BUCHWEITZ J.P., HEGGEM-PERRY B., LEZMI S. 2015. Atypical bromethalin in-

- toxication in a dog: pathologic features and identification of an isomeric breakdown product. *BMC Vet. Res.* 11: 244.
- BAUTISTA A.C., WOODS L.W., FILIGENZI M.S., PUSCHNER B. 2014. Bromethalin poisoning in a raccoon (*Procyon lotor*): diagnostic considerations and relevance to nontarget wildlife. *J. Vet. Diagn. Invest.* 26(1): 154-157.
- COPPOCK R. 2013. Advisory: Bromethalin rodenticide - No known antidote. *Can. Vet. J.* 54(6): 557-558.
- COWAN V., BLAKLEY B. 2016. Characterizing 1341 cases of veterinary toxicoses confirmed in western Canada: A 16-year retrospective study. *Can. Vet. J.* 57(1): 53-58.
- DECLEMENTI C., SOBCZAK B.R. 2012. Common rodenticide toxicoses in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42(2): 349-360.
- DORMAN D.C., ZACHARY J.F., BUCK W.B. 1992. Neuropathologic findings of bromethalin toxicosis in the cat. *Vet. Pathol.* 29(2): 139-144.
- DUNAYER E. 2003. Bromethalin: The other rodenticide. *Vet. Med.* 732-736.
- EUROPEAN COMMISSION 2017. EU Pesticides Database. Disponible en: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>
- FILIGENZI M.S., BUTISTA A.C., ASTON L.S., POPPENG R.H. 2015. Method for the detection of desmethylbromethalin in animal tissue samples for the determination of bromethalin exposure. *J. Agric. Food Chem.* 63(21): 5146-5151.
- GARCÍA-FERNÁNDEZ A.J., NAVAS I.M. 2014. Bromethalin. En: *Encyclopedia of Toxicology* 3rd ed, pp. 552-555. Ed. Wexler P. Academic Press, USA.
- GUPTA R.C. 2012. Non-anticoagulant rodenticides. En: *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical principles.* 2nd ed, pp. 698-711. Ed. Gupta R.C. Academic Press, Boston MA.
- HEGEM-PERRY B., MCMICHAEL M., O'BRIEN M., MORAN C. 2016. Intravenous lipid emulsion therapy for Bromethalin toxicity in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 52(4): 265-268.
- HUNTINGTON S., FENIK Y., VOHRA R., GELLER R.J. 2016. Human bromethalin exposures reported to a U.S. Statewide Poison Control System. *Clin. Toxicol. (Phila)* 54(3): 277-281.
- MCLEAN M.K., HANSEN S.R. 2012. An overview of trends in animal poisoning cases in the United States: 2002-2010. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42(2): 219-228.
- PETERSON M.E. 2013. Bromethalin. *Top Companion Anim. Med.* 28(1): 21-23.
- P.M.I.S. (Pest Management Information Service). 2013. New use restrictions for commercial class rodenticides in agricultural settings. Ed Health Canada. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_factfiche/restriction-rodenticides/index-eng.php.
- REGLAMENTO (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
- REGLAMENTO (UE) 2016/1179 de la Comisión, de 19 de julio de 2016, que modifica, a efectos de su adaptación al progreso científico y técnico, el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
- RUBINSTEIN I, WEINBERG G. 2014. Antidote for bromethalin poisoning. *Can. Vet. J.* 55(1): 1185.
- U.S.E.P.A. 1998. Reregistration Eligibility Decision (RED) Rodenticide Cluster. Document EPA-738-F-98-004.
- VAN LIER R.B., CHERRY L.D. 1988. The toxicity and mechanism of action of bromethalin: a new single-feeding rodenticide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 11(4): 664-672.