



Nueva clasificación de los anticoagulantes

Impacto técnico y operacional

Dr Romain Lasseur



Barcelona 3 de noviembre 2016



1. Introducción

2. Evolución de la utilización de los anticoagulantes en estos últimos 50 años

3. Presión sobre los anticoagulantes

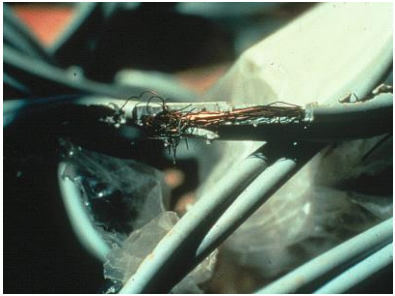
4. Impacto de esta nueva clasificación

5. Conclusión

- Control de los roedores: el control de los roedores comensales y de campo por razones económicas y sanitarias
- Anticoagulantes: familia química más utilizada (por su empleo en humanos) desde 1940 para incrementar la eficacia y reducir el coste de las operaciones de control de los roedores
- Especies-diana históricas: rata gris o de alcantarilla (*Rattus norvegicus*) rata negra (*Rattus rattus*), ratón doméstico (*Mus musculus domesticus*), rata topera (*Arvicola terrestris*), topillo (*Microtus arvalis*), y ratón de campo (*Apodemus sylvaticus*)

Impacto de los roedores

- Concienciación sobre el posible impacto económico



- Concienciación sobre el posible impacto sanitario





1. Introducción

2. Evolución de la utilización de los anticoagulantes en estos últimos 50 años

3. Presión sobre los anticoagulantes

4. Impacto de esta nueva clasificación

5. Conclusión

Roedores comensales



Rata
gris



Rata
negra



Ratón

Roedores de campo (control exterior)



Rata
topera



Topillo



Ratón
de campo



Coipo



Rata
almizclera

Hoy día

✖ Parcialmente

✖ Control
no químico

Roedores comensales



Rata
gris



Rata
negra



Ratón

Roedores de campo (control exterior)



Rata
topera



Topillo



Ratón
de campo



Coipo



Rata
almizclera

AVKs utilizados hasta hoy

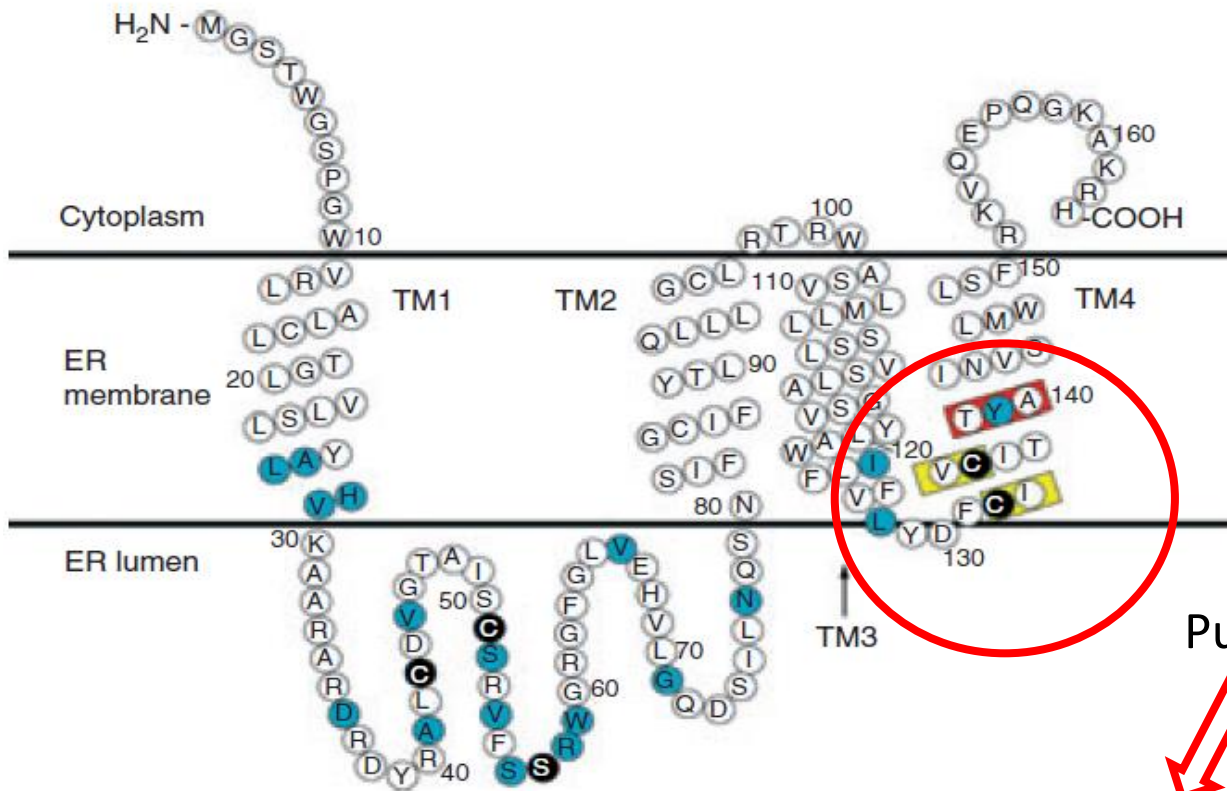
Sustancia activa	Generación	Resistencia	Concentración (ppm)
warfarina	1ª	SÍ (importante)	De 100 a 250
clorofacinona	1ª	SÍ	50
coumatetralilo	1ª	SÍ	50
bromadiolona	2ª (principio)	SÍ (moderada)	50
difenacoum	2ª (principio)	SÍ (moderada)	50
flocoumafen	2ª (final)	NO	50
brodifacoum	2ª (final)	NO	50
difetialona	2ª (final)	NO	25

Principales características de los Anticoagulantes:

- inhibe la coagulación de la sangre y mata en 3 ó 4 días por hemorragia interna (ventaja en la rata gris por su aversión alimentaria)
- actúa en todos los animales cuya coagulación depende de la vitamina K
- no específico si no se utiliza adecuadamente
- mortalidad entre 5 y 7 días
- acumulación en el hígado
- el plazo para actuar está directamente relacionado con la dosis almacenada en el hígado
- desde los productos de primera generación hacia los de segunda : cada vez menos metabolismo
- no detectado por los roedores en la formulación
- generalización de la resistencia genética a las primeras generaciones
- casos de resistencia a la bromadiolona y al difenacoum observados *in situ*
- la resistencia es independiente de la dosis ingerida

Como tal, AVK es uno de los mejores compromisos coste/eficacia

VKORC1: punto principal de la resistencia



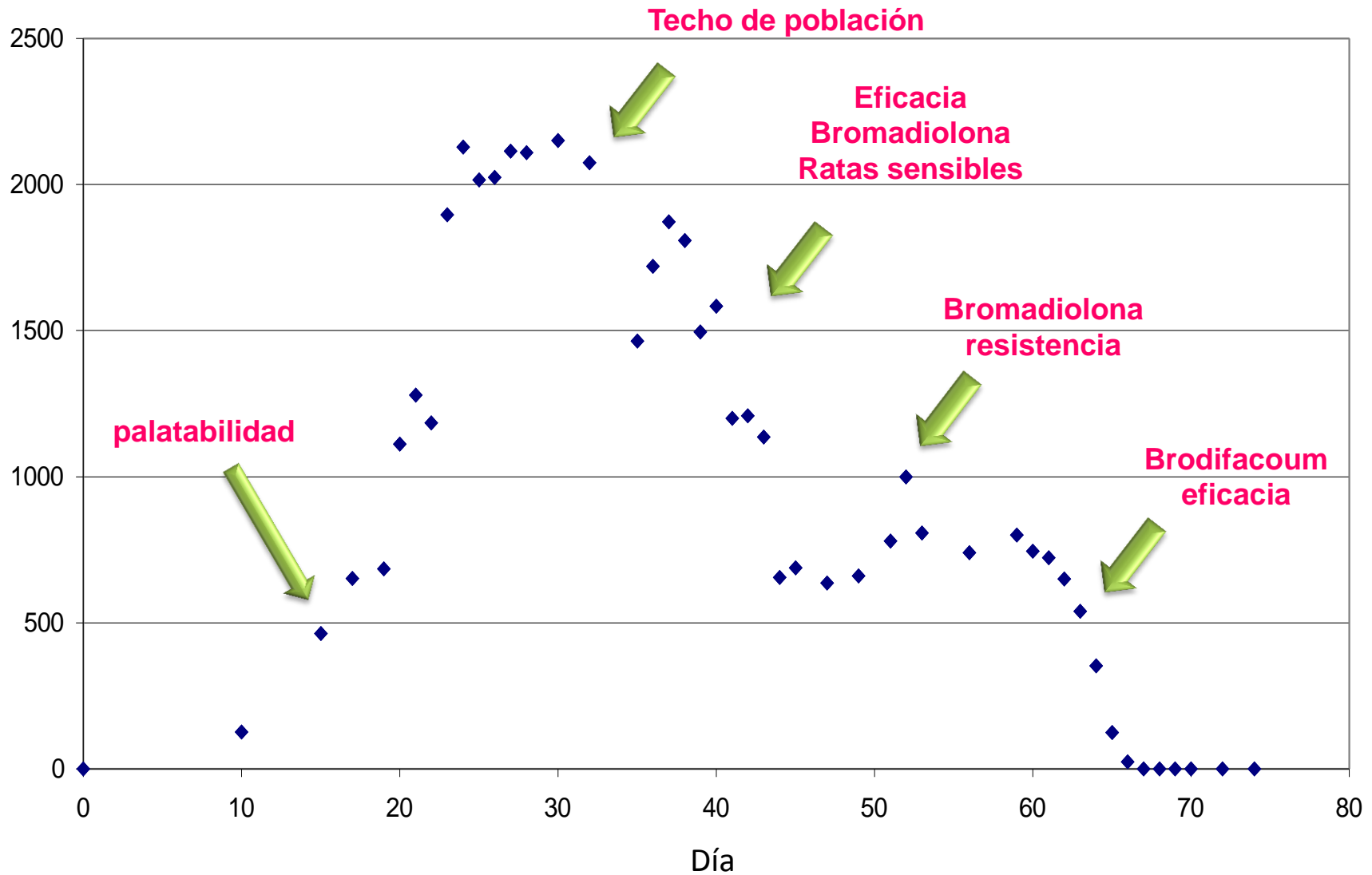
Punto crítico de la mutación

1ª generación AVK no se engancha

Necesidad de acceder a segunda generación que probablemente se une por 2 posiciones

Concepto de palatabilidad, de eficacia y de resistencia

Caso de resistencia en la rata gris (Y139F)





1. Introducción

2. Evolución de la utilización de los anticoagulantes en estos últimos 50 años

3. Presión sobre los anticoagulantes

4. Impacto de esta nueva clasificación

5. Conclusión



Presión política, reglamentaria y técnica sobre los AVKs

Presión hasta ahora:

- Restringir utilización exterior por acumulación en la cadena alimentaria e impacto sobre especies no-dianas
- Limitar cada vez más el uso a los PCO, evitar el uso no profesional
- Revisión de los expedientes de los AVKs en Europa cada vez más frecuente y costes asociados muy elevados teniendo en cuenta el pequeño tamaño de mercado
- pocas alternativas plausibles a los AVKs al día de hoy

Nueva presión:

- ECHA (Europa) en 2014, Comisión Europea 2016: « Tóxico para la reproducción » si la concentración $\geq 30\text{ppm}$, para todos los anticoagulantes raticidas debido a una extrapolación de casos de accidentes provocados por el medicamento “warfarina » en mujeres embarazadas
- consecuencias: **si $\geq 30\text{ppm}$** : lleva la mención « Tóxico para la reproducción », uso exclusivo profesionales especializados (PCO)
- **si $< 30\text{ppm}$** : ninguna mención, uso público en general, profesionales y profesionales especializados (PCO)

20.7.2016

ES

Diario Oficial de la Unión Europea

L 195/11

REGLAMENTO (UE) 2016/1179 DE LA COMISIÓN de 19 de julio 2016

que modifica, a efectos de su adaptación al progreso técnico y científico, el reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas

(Texto pertinente a efectos del EEE)

606-014-00-9	clorofacinona (ISO); 2-[(4-clorofenil)(fenil) acetil]-1H-indeno-1,3 (2H)-diona	223-003-0	3691-35-8	Repr. 1 B Acute Tox. 1 Acute Tox. 1 Acute Tox. 1 STOT RE 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360D H330 H310 H300 H372 (sang) H400 H410	GHS08 GHS06 SGH09 Dgr	H360D H330 H310 H300 H372 (sang) H410	Repr. 1 B; H360D: C ≥ 0,003 % STOT RE 1; H372 (sang): C ≥ 0,1 % STOT RE 2; H373 (sang): 0,01 % ≤ C < 0,1 % M = 1 M = 1»	
605-013-00-0	cloralosa (DCI); (R)-1,2-O-(2,2,2- tricloroetiliden)-α- D-glucofuranosa; glucocloralosa; anhidroglucocloral	240-016-7	15879-93-3	Toxicidad aguda 4* Toxicidad aguda 3 STOT SE 3 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H332 H301 H336 H400 H410	GHS06 GHS09 Dgr	H332 H301 H336 H410	M = 10 M = 10	C»

Presión política, reglamentaria y técnica sobre los AVKs



Warfarina Medicamento en el Hombre

PELIGRO

Warfarina ocasiona trastornos de la coagulación y puede provocar una hemorragia interna y la pérdida del feto en la mujer embarazada en caso de tratamiento prolongado

EXPOSICIÓN

Al medicamentarse todos los días el paciente está expuesto a diario al principio activo

RIESGO: +++

El riesgo reside en la combinación del peligro y de la exposición. En el paciente, y en particular en la mujer embarazada, el riesgo de impacto sobre el feto es elevado.



Warfarina y otras materias activas Control de los roedores por un profesional especializado, profesionales o no profesionales

PELIGRO

Warfarina ocasiona trastornos de la coagulación y puede provocar una hemorragia interna y la pérdida del feto en la mujer embarazada en caso de tratamiento prolongado

EXPOSICIÓN

El aplicador profesional o no profesional no está expuesto al producto que utiliza. Sólo los roedores están en contacto con el cebo

RIESGO: NULO

El riesgo reside en la combinación del peligro y de la exposición. Al no estar expuesto al cebo el usuario no corre ningún riesgo en cuanto a la característica reprotóxica del anticoagulante ya que no lo consume

1

1. Introducción

2

2. Evolución de la utilización de los anticoagulantes en estos últimos 50 años

3

3. Presión sobre los anticoagulantes

4

4. Impacto de esta nueva clasificación

5

5. Conclusión



De aquí en adelante

¿Debe cuestionarse la decisión?

PCO

AVK < 30ppm
 (reducción concentración)
 No clasificado

AVK = 50ppm
 (concentración actual)
 clasificado
 Uso específico PCO

**1 de marzo
2018**

Hoy día



Cebos
 50ppm
 Siguen siendo utilizables por los
 no profesionales, profesionales
 y los PCO sin mención

Aplicación clasificación TPF
 si AVK ≥ 30 ppm

AVK = 30ppm
 (reducción desconcentración)
 No clasificado

Todos los AVKs utilizables sin cambio

No profesional

Reducción de la concentración AVKs

Para evitar esta clasificación indicada en los productos y mantener cebos en el mercado no profesional, los fabricantes van a reducir la concentración $< 30\text{ppm}$ antes del 1 de marzo de 2018

Impacto de la reducción de la concentración sobre la palatabilidad de los cebos:

- pasar de 50 a $<30\text{ppm}$ no afectará la palatabilidad de los cebos

Impacto de la reducción de la concentración sobre la eficacia de los cebos:

- pasar de 50 a $<30\text{ppm}$ no afectará la eficacia de los cebos si tiene buena palatabilidad y son de segunda generación. Para la primera generación existe el riesgo de que se consuman de manera sub-lethal y con más frecuencia (se puede corregir por la palatabilidad)

Impacto de la reducción de la concentración sobre la resistencia a los AVKs:

- la resistencia es genética y no depende de la concentración de AVKs ingerida. La reducción no tendrá impacto sobre la resistencia que se mantendrá importante en los productos de primera generación, moderada con la bromadiolona y el difenacoum y nula con las 3 moléculas de segunda generación

1

1. Introducción

2

2. Evolución de la utilización de los anticoagulantes en estos últimos 50 años

3

3. Presión sobre los anticoagulantes

4

4. Impacto de esta nueva clasificación

5

5. Conclusión

Conclusión sobre la clasificación AVKs

- ¿Debe cuestionarse esta decisión ? Sin duda, puesto que carece de fundamento científico para los anticoagulantes rodenticidas. No existe ningún riesgo para los aplicadores, los clientes o los animales domésticos.
- ¿Debe cundir el pánico? **En absoluto ya que los cebos de 50ppm siguen disponibles para todos hasta el 1 de marzo de 2018**
- ¿Consecuencia para el personal que trabaja a diario con los AVKs ? No tiene nada que ver con el caso del amianto para el que hubo un antes y un después. Aquí, la toxicidad para el feto sería la consecuencia de un consumo diario de AVKs. Mientras esta situación no se produzca con una trabajadora embarazada que consumiese cebos, no hay consecuencias.
- ¿Qué van a hacer los fabricantes? **Reducir la concentración de los cebos para cumplir con la norma y evitar la clasificación de sus cebos antes del 1 de marzo de 2018**
- ¿Consecuencia técnica de la reducción de la concentración? **Muy pocas consecuencias excepto con la eficacia de los productos de primera generación, lo que puede corregirse con una mayor apetencia de los cebos.**



¡Muchas gracias !