

Miocardopatía Relacionada con Intoxicación por Carbamatos y Piretroides, Descripción de un Fenómeno Atípico en un Hospital Suramericano

Juan Sebastián Theran león ¹

Jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES
Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna.
Universidad de los Andes, Bucaramanga

Lina Marcela León Suárez

Linaleon130@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0931-5144>

Estudiante de medicina.
Universidad de los Andes,
Bucaramanga

Andrea Leonor Wadnibar Gutierrez

drandreawad@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9179-5045>

Medico general
Universidad Cooperativa de Colombia
Sede Santa Marta

Carmen Carolina Dominguez Gutiérrez

Caroly.mig10@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5585-2804>

Medico general
Universidad Metropolitana

Nelson Andres Cuevas Morales

netoandres@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-3326-6238>

Medico general
Universidad Autónoma de Bucaramanga

Angelica Maria Castaño Muñoz

angelicac783@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-2840-0158>

Médico general
Universidad de Santander Bucaramanga,
Colombia

RESUMEN

Los piretroides y carbamatos son agentes toxicológicos usados en agricultura que se asocian a toxicidad en algunos casos intencional y otros accidentes. El presente caso corresponde a una intoxicación en un adulto joven intencional con una mezcla de los 2 agentes mostrando toxicidad cardiovascular dado por una miocarditis con cambios electrocardiográficos en cara anterior e inferior. Aunque la patogenia no se comprende bien, una serie de características sugieren que puede ser causada por un espasmo o disfunción microvascular inducida por catecolaminas difusas, lo que resulta en un aturdimiento del miocardio. El aumento de los niveles de acetilcolina en la arteria coronaria también induciría la miocardopatía, como se vio en un estudio anterior. La actividad de la acetilcolina aumenta después de la intoxicación por carbamatos. Postulamos que la miocardopatía de nuestro paciente estaba relacionada con el exceso de catecolaminas y los efectos muscarínicos colinérgicos directos causados por la intoxicación severa por carbamatos y piretroides. Este diagnóstico debe considerarse después de descartar el síndrome coronario agudo en un paciente intoxicado con plaguicidas que presenta dolor torácico retroesternal. El reconocimiento precoz permitirá mejores desenlaces razón por la cual alentamos a los clínicos a considerar las alteraciones miocárdicas en estos pacientes.

Palabras clave: intoxicación (envenenamiento); sustancias tóxicas; oximas; hidrólisis

¹Autor principal

Correspondencia: Jtheran554@unab.edu.co

Cardiomyopathy Related to Carbamate and Pyrethroid Poisoning, Description of an Atypical Phenomenon in a South American Hospital

ABSTRACT

Pyrethroids and carbamates are toxicological agents used in agriculture that are associated with toxicity, in some cases intentional and in others accidental. The present case corresponds to an intentional poisoning in a young adult with a mixture of the 2 agents showing cardiovascular toxicity given by a myocarditis with electrocardiographic changes in anterior and inferior face. Although the pathogenesis is not well understood, a number of features suggest that it may be caused by diffuse catecholamine-induced microvascular spasm or dysfunction, resulting in myocardial stunning. Increased levels of acetylcholine in the coronary artery would also induce cardiomyopathy, as seen in a previous study. Acetylcholine activity increases after carbamate intoxication. We postulated that our patient's cardiomyopathy was related to excess catecholamines and direct cholinergic muscarinic muscarinic effects caused by severe carbamate and pyrethroid poisoning. This diagnosis should be considered after ruling out acute coronary syndrome in a pesticide-poisoned patient presenting with retrosternal chest pain. Early recognition will lead to better outcomes and we encourage clinicians to consider myocardial abnormalities in these patients.

Keywords: *poisoning; toxic substances; oximas; hydrolysis.*

Artículo recibido 18 julio 2023

Aceptado para publicación: 23 agosto 2023

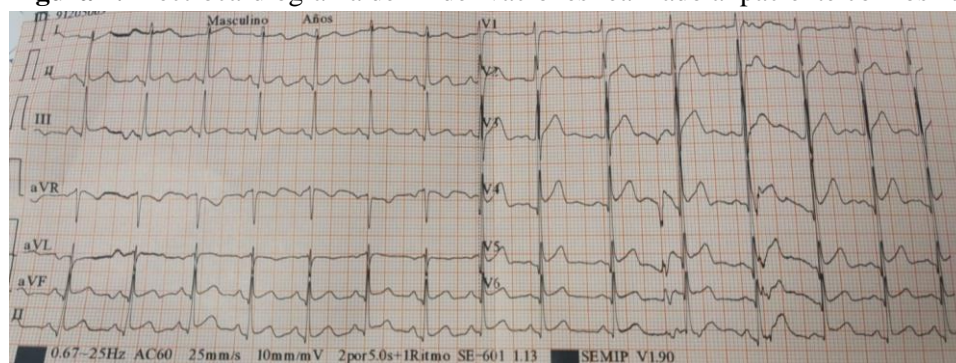
INTRODUCCIÓN

Los productos que contienen piretroides y carbamatos se utilizan ampliamente como insecticidas comerciales y domésticos. Si bien los estudios en animales y los informes de casos clínicos han mostrado resultados cardiovasculares agudos de la exposición de estas moléculas, se sabe poco sobre el efecto de la exposición en términos generales, así como los mecanismos que los expliquen.

Presentación del Caso

Presentamos el caso de un paciente de género masculino quien de forma intencional ingiere un volumen de compuesto químico plaguicida nombre comercial Baygon® con desarrollo de astenia, deterioro neurológico y dolor torácico. Se presenta con tendencia al choque y evidencia de cambios electrocardiográficos tipo supra desnivel del ST en cara anterolateral e inferior compatibles con un compromiso tipo infarto agudo transmural (**figura 1**). En vista de la condición tan precaria se decide su traslado a cuidados intensivos para monitorización y seguimiento. En tal sentido se considera realizar ecocardiograma que muestra hipoquinesia apical. En vista de la presentación de compromiso cardiovascular tan atípico se procederá a realizar descripción de las generalidades de los piretroides y carbamatos así como de su interacción con el compromiso cardiovascular y de otros órganos, aparatos y sistemas.

Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones realizado al paciente con los hallazgos descritos.



Fuente propia de los investigadores.

Generalidades de los Carbamatos

Los carbamatos son una clase de insecticidas estructural y mecánicamente similares a los insecticidas organofosforados (OP). Los carbamatos son carbamatos de N-metilo derivados de un ácido carbámico y provocan la carbamilación de la acetilcolinesterasa en las sinapsis neuronales y las uniones neuromusculares. Si bien poseen un mecanismo de acción similar a la fosforilación irreversible de la

acetilcolinesterasa por los organofosforados, los carbamatos se unen a la acetilcolinesterasa de manera reversible. Posteriormente, los carbamatos tienen una presentación toxicológica similar a las intoxicaciones por OP con una duración de la toxicidad que suele ser inferior a 24 horas (Vale & Lotti, 2015). Los agentes comunes que resultan en exposición tóxica son aldicarb, carbofuran, carbaryl, ethinenocarb, fenobucarb, oxamil, methomyl, pirimicarb, propoxur y trimetacarb.

Etiología

Las exposiciones tóxicas a los carbamatos pueden ocurrir a través de exposiciones dérmicas, por inhalación y gastrointestinales (GI). La clasificación de pesticidas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica cinco grupos basados en datos de LD50 orales en ratas. La gravedad de los síntomas depende de la clasificación del plaguicida, así como de la dosis de exposición.

Los casos de envenenamiento por carbamato se relacionan con mayor frecuencia con la ingestión oral intencional o la exposición ocupacional dérmica. En el mundo en desarrollo, se han informado casos de grandes brotes por alimentos y cultivos contaminados. Con base en la farmacocinética de varios carbamatos encontrados, es posible un rápido inicio de los síntomas secundario a la exposición dérmica. La exposición puede resultar de exposiciones dérmicas y por inhalación combinadas después de trabajar en áreas recientemente rociadas o nebulizadas con insecticidas. Se han informado casos pediátricos causados por jugar en un campo deportivo después de la fumigación con insecticida. A continuación en la tabla 1 se presenta la clasificación de los carbamatos.

Tabla 1. Clasificación de los carbamatos.

CATEGORÍA toxicológica	CARBAMATOS	
	NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL
I	Aldicarb	Temik
I	Carbofuran	Furadan, Curater
I	Metomil	Methavin 90 SP – Lannate SL
II	Methiocarb	Mesuro
III	Propoxur	Baygón, Uden, Okocebo
III	Carbaril	Kevin 80 WP

Epidemiología

Los datos de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamiento (AAPCC), recopilados entre 2002 y 2006, mostraron que los envenenamientos por carbamato representaron 14,000

exposiciones informadas y tuvieron una tasa de letalidad de 10 a 20% (Boucaud-Maitre, y otros, 2019).

En 2008, Estados Unidos reportó 8 000 casos a la AAPCC, lo que representa 14 muertes.

En las áreas en desarrollo del mundo, la falta de control de pesticidas por parte de la industria permite que las prácticas agrícolas locales usen libremente pesticidas altamente tóxicos, lo que genera el riesgo de exposiciones laborales graves e involuntarias y toxicidad después de actos de autolesión. En las zonas rurales de Asia, los carbamatos y los organofosforados se usan a menudo para comportamientos autolesivos intencionales y representan un estimado combinado de 200 000 muertes por año. Los datos del modelo estiman de 1 a 2 millones de casos en las zonas rurales de Asia por año y esperan que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes desarrollen insuficiencia respiratoria secundaria a exposiciones intencionales a carbamatos y OP. combinado, Se calcula que estas dos clases de insecticidas requieren entre 1 millón y 2 millones de días de ventilación cada año y representan una gran carga de morbilidad, mortalidad y gastos médicos en todo el mundo (Patel & Sangeeta, 2018).

Fisiopatología

La acetilcolinesterasa (AChE) normalmente hidroliza la acetilcolina a ácido acético y colina, lo que lleva al cese de la señalización de los neurotransmisores. Los carbamatos provocan una inhibición reversible de la enzima acetilcolinesterasa, que está presente en los ganglios parasimpáticos y simpáticos, las uniones terminales muscarínicas parasimpáticas, las fibras simpáticas ubicadas en las glándulas sudoríparas y los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular esquelética. Los niveles de acetilcolina persistentemente elevados debido a la inhibición de la AChE conducen a un aumento de la señalización de los neurotransmisores. Los síntomas del sistema nervioso central por el aumento de la acetilcolina incluyen confusión, delirio, alucinaciones, temblores y convulsiones. El aumento de los niveles de acetilcolina en el sistema nervioso autónomo aumenta la actividad simpática y parasimpática. Las mnemotécnicas clásicas enfatizan los síntomas parasimpáticos de la toxicidad de carbamatos y OP. Por ejemplo, "DUMBBELS " significa defecación, micción, miosis, broncoespasmo o broncorrea, emesis, lagrimeo, salivación (Choudri, Charabi, Al-Nasiri, & Al-Awadhi, 2019).

Es importante recordar que los síntomas adrenérgicos de taquicardia, hipertensión y midriasis también pueden estar presentes debido a la activación dependiente de la acetilcolina de los receptores nicotínicos en los ganglios simpáticos. Los casos de intoxicación por carbamatos pueden tener síntomas

parasimpáticos predominantes. Sin embargo, las presentaciones autonómicas mixtas son comunes. Los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular provocan fasciculaciones musculares similares a los efectos de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes (es decir, succinilcolina), y las intoxicaciones graves provocan parálisis flácida. Los carbamatos también pueden producir el síndrome intermedio que se observa en las intoxicaciones por OP, pero no provocan toxicidad crónica ni síndromes tardíos ya que los enlaces carbamato se hidrolizan de la acetilcolina de forma espontánea y rara vez causan síntomas después de 24 a 48 horas.

Toxicocinética

La exposición puede ser crónica o aguda y absorberse por la piel, los pulmones, la conjuntiva, las membranas mucosas, los pulmones y el tracto gastrointestinal. La absorción dérmica parece ser baja y aumenta la absorción en casos de alteración de la piel y exposición a carbamatos altamente tóxicos. Los datos en ratas muestran una inhibición máxima de las colinesterasas 30 minutos después de la administración oral.

Después de exposiciones masivas, los pacientes pueden volverse sintomáticos en 5 minutos. El tiempo de aparición de los síntomas depende de la dosis de exposición y la toxicidad del carbamato administrado. Los carbamatos altamente lipofílicos se redistribuirán en las reservas de grasa desde el líquido extracelular rápidamente y tendrán efectos clínicos reducidos inicialmente.

Los carbamatos se metabolizan en el hígado mediante hidrólisis, hidroxilación y conjugación, y el 90% se excreta por vía renal en cuestión de días. Los datos sobre la penetración de los carbamatos en el SNC y en el líquido cefalorraquídeo son contradictorios. Los adultos tienden a tener menos toxicidad del SNC, mientras que, en exposiciones pediátricas, la depresión del SNC suele ser un síntoma predominante. Es importante destacar que los carbamatos no experimentan el "envejecimiento" que ocurre durante la fosforilación de los organofosfatos a acetilcolinesterasa, y el enlace carbamato-colinesterasa se hidroliza espontáneamente en cuestión de horas (Duk Hee Lee MD, Jung MD, Choi MD, & Cheon, 2014).

Historia y Examen Físico

Un alto grado de sospecha basado en las características históricas y la presencia de un toxidrome clínico es importante para detectar la toxicidad por carbamatos. Los pacientes con toxicidad del SNC pueden

presentarse con un estado mental alterado y es posible que no puedan proporcionar una historia clínica detallada al momento de la presentación. Inicialmente, el tratamiento de la toxicidad por carbamatos y OP va a ser el mismo, ya que las manifestaciones de la intoxicación aguda son similares. Si hay historiadores adicionales disponibles, la identificación de qué compuestos se ingirieron intencionalmente o estuvieron involucrados en las exposiciones no intencionales al verificar una Hoja de datos y seguridad del material puede ayudar a identificar a qué clase de insecticida estuvo expuesto el paciente. Esto ayudará a orientar las decisiones sobre el tratamiento con pralidoxima, como se explica en secciones posteriores.

La evidencia de hipersalivación, lagrimeo, malestar gastrointestinal, broncorrea y diaforesis en el examen respaldan el diagnóstico. Los pacientes pueden tener bradicardia o taquicardia, y el examen de la pupila puede mostrar miosis o midriasis debido a la estimulación mixta de los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. Se debe considerar la toxicidad de OP y carbamato para el diagnóstico diferencial en pacientes que presentan pupilas puntiformes, sudoración excesiva y dificultad para respirar. Puede desarrollarse neuropatía crónica (Yang, C.Y. Tsao, Lin, Lyu, & Chiang, 2000).

Evaluación

Esperar las pruebas de laboratorio puede retrasar los tratamientos que pueden salvar vidas y, a menudo, no son útiles, ya que es probable que los síntomas de toxicidad por carbamato mejoren antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio. Los niveles de butirilcolinesterasa (BuChE) y acetilcolinesterasa de glóbulos rojos (RBC AChE) se pueden obtener en la evaluación de la toxicidad potencial de OP y carbamato. BuChE se produce en el hígado y se secreta en la sangre. RBC AChE se expresa en las sinapsis neuronales. Los niveles de RBC AChE vuelven rápidamente a la normalidad en la intoxicación por carbamatos. Los niveles de RBC AChE también pueden ser falsamente bajos en casos con síntomas colinérgicos clínicamente graves si el ensayo no se obtiene rápidamente o si la muestra no se enfría o congela rápidamente. Debido a una amplia variación en los valores medios de la actividad de BuChE, los resultados son difíciles de interpretar sin los valores de referencia de un paciente determinado (DiBartolomeis, Kegley, Mineau, Radford, & Klein, 2019).

Tratamiento / Manejo

Debido a la continua absorción cutánea de los pesticidas carbamatos, la descontaminación debe realizarse lo antes posible. Los proveedores médicos deben evitar la autocontaminación usando equipo de protección personal (EPP). Los guantes de neopreno o nitrilo brindan una protección adecuada contra las exposiciones cutáneas, y el proveedor debe usar EPP completo con un mínimo de bata, máscara y careta. Los guantes de látex no brindan la protección adecuada para los insecticidas. Se debe quitar toda la ropa de los pacientes y se debe lavar la piel tres veces con agua, luego agua y jabón, y luego enjuagar nuevamente con agua. El vómito y la diarrea pueden causar absorción cutánea en proveedores en casos de ingestiones gastrointestinales.

En caso de ingestiones masivas que pongan en peligro la vida, se puede considerar la descontaminación GI si (Vale & Lotti, 2015) el paciente no ha tenido episodios de emesis (Boucaud-Maitre, y otros, 2019), la ingestión ocurrió dentro de 1 hora y (Patel & Sangeeta, 2018) si el paciente está protegiendo sus vías respiratorias. En este caso, se puede instituir un lavado nasogástrico. En caso de toxicidad grave, los pacientes pueden tener convulsiones, parálisis respiratoria y coma. La protección de las vías respiratorias debe llevarse a cabo antes de la descontaminación GI si se presenta alguna de estas características. Se disputan los datos con respecto a la adsorción adecuada de la toxicidad del carbamato por el carbón activado. Algunos expertos recomiendan administrar 1 g/kg de carbón activado en dosis única si el paciente se presenta dentro de la primera hora de una ingestión gastrointestinal masiva que pone en peligro la vida.

Respiratorio

La insuficiencia respiratoria y la hipoxemia son la principal causa de muerte después de la exposición tóxica a los inhibidores de la AChE. Esto es multifactorial secundario a broncorrea, debilidad muscular con posible parálisis flácida y depresión del impulso respiratorio del SNC. Después de la descontaminación, la evaluación inicial del paciente debe estar dirigida a garantizar una ventilación y oxigenación adecuadas. El aumento de las secreciones respiratorias puede tratarse con atropina mediante la inhibición competitiva de la excitación excesiva del receptor muscarínico. Se debe realizar una intubación endotraqueal temprana en pacientes con dificultad para controlar sus secreciones respiratorias, estados mentales comatosos o gravemente deprimidos o debilidad muscular esquelética

significativa. Deben evitarse los bloqueadores neuromusculares despolarizantes como la succinilcolina, ya que los inhibidores de la AChE inactivan las colinesterasas séricas y puede ocurrir una parálisis prolongada que dura hasta varias horas. En su lugar, se debe inducir la parálisis con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes como el rocuronio.

Atropina

La atropina antagoniza de manera competitiva los niveles elevados de acetilcolina en los receptores muscarínicos y disminuye los síntomas de lagrimeo, salivación, miosis, emesis, diarrea, diaforesis, incontinencia urinaria, broncoespasmo y secreciones respiratorias excesivas. Se debe administrar atropina, comenzando con dosis de 1 a 3 miligramos por vía intravenosa (IV) en adultos o 0,05 mg/kg IV en pacientes pediátricos con una dosis mínima de 0,1 mg. La dosis debe duplicarse cada cinco minutos si la dosis anterior proporciona una respuesta inadecuada. Las descripciones previas de "atropinización" (piel y membranas mucosas secas, disminución de los ruidos intestinales, taquicardia, ausencia de broncoespasmo y midriasis) no enfatizaron puntos finales significativos de reanimación y el tratamiento debe estar dirigido a lograr la estabilidad cardiorrespiratoria. Una dosis adecuada de atropina se alcanza cuando hay atenuación de las secreciones traqueobronquiales y disminución de la broncoconstricción acompañada de presión arterial y frecuencia cardíaca adecuadas para la perfusión tisular. Después de alcanzar una dosis estabilizadora de atropina, la respuesta al tratamiento se mantiene mediante una infusión constante de atropina que suele ser del 10% al 20% de la dosis en bolo por hora. La taquicardia no es una contraindicación para la administración de atropina en pacientes que presentan intoxicación por carbamatos, ya que la taquicardia puede ser secundaria a hipoxia y secreciones broncopulmonares excesivas. Se han registrado dosis de más de 1000 mg de atropina durante 24 horas para tratar intoxicaciones graves con inhibidores de la AChE. La atropina no revierte la debilidad del músculo esquelético causada por la estimulación del receptor nicotínico en la toxicidad por carbamatos.

Oxima

La pralidoxima (2-PAM) se administra comúnmente a pacientes con toxicidad por OP al principio de la presentación para prevenir el proceso de "envejecimiento" a medida que los OP se unen irreversiblemente a la AChE. Los carbamatos se disociarán espontáneamente de la AChE y recuperarán su función dentro de las 24 a 48 horas. Los estudios han demostrado un aumento potencial de la

inactivación de la AChE si se administra pralidoxima en casos de intoxicación por carbaril. Sin embargo, se ha descrito el beneficio potencial de la terapia con oxima en la intoxicación por aldicarb. En casos de toxicidad conocida de carbamato como agente único sin preocupación por una posible exposición concomitante a OP, se puede suspender la terapia con pralidoxima. Sin embargo, cuando se enfrenta a una toxicidad indiferenciada por insecticidas, se puede administrar pralidoxima, ya que es poco probable que la administración en caso de toxicidad por carbamatos sea perjudicial, y el beneficio para la intoxicación por OP está bien descrito.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se utilizan para el tratamiento de las convulsiones y la agitación de los pacientes intubados después de la toxicidad por carbamatos. Existen datos limitados que evalúan la eficacia de las benzodiazepinas para las convulsiones secundarias a intoxicaciones por insecticidas, ya que las convulsiones son poco comunes en grandes series de casos de toxicidad por carbamatos y OP. Debido a esta falta de datos, comúnmente se instituye la terapia estándar de convulsiones abortivas con benzodiazepinas.

DISPOSICIÓN

Los carbamatos suelen tener un curso clínico más benigno en comparación con las intoxicaciones por OP debido a la inhibición transitoria de la colinesterasa y la rápida reactivación de la actividad enzimática de la AChE. La mayoría de los pacientes experimentarán una recuperación completa dentro de las 24 horas. Los pacientes que tienen niveles de conciencia deprimidos pueden tener una mortalidad significativa. Los pacientes con síntomas iniciales leves que no requieren atropina pueden ser dados de alta de manera segura después de la observación. Los envenenamientos moderados requerirán 24 horas de observación, y los pacientes que requieran atropina deben ingresar en un entorno monitoreado para una evaluación continua de su estado respiratorio.

Diagnóstico Diferencial

Cuando se trata a un paciente con envenenamiento por colinesterasa, el diagnóstico diferencial incluye tres categorías amplias de toxicidad colinérgica: (Vale & Lotti, 2015)inhibidores de la colinesterasa, (Boucaud-Maitre, y otros, 2019)colinomiméticos y (Patel & Sangeeta, 2018) alcaloides de nicotina. Incluidos entre los inhibidores de colinesterasa están los inhibidores de colinesterasa insecticidas tales

como carbamatos y organofosfatos e inhibidores de colinesterasa no insecticidas tales como piridostigmina fisostigmina, neostigmina y ecotiofato. De los inhibidores de la colinesterasa no insecticidas, la etiología más común de toxicidad es la ingestión de dosis adicionales de piridostigmina para el tratamiento de la miastenia grave. La toxicidad de los inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia de Alzheimer (es decir, donepezilo) es rara.

Los compuestos colinomiméticos estimulan los receptores nicotínicos o muscarínicos directamente, sin inhibir la AChE. Las pruebas de laboratorio de actividad de BuChE y RBC AChE en estos casos serán normales. Las exposiciones pueden ocurrir por medicamentos colinomiméticos como carbachol, metacolina y pilocarpina o agentes no farmacológicos como hongos que contienen muscarina. Los alcaloides nicotínicos como la nicotina y la conina causan síntomas similares a la toxicidad del carbamato con excitación del SNC, activación autonómica y estimulación del músculo esquelético a través de la estimulación autonómica ganglionar de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, así como los receptores nicotínicos en el músculo esquelético.

Pronóstico

Los estudios son limitados para evaluar inicialmente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Los datos a menudo se informan con estadísticas combinadas para las exposiciones a carbamatos y organofosforados. Dada la duración más corta de la toxicidad del carbamato, los datos que evalúan la mortalidad, los días de ventilación y el costo de la atención médica probablemente sean representativos de las intoxicaciones por OP. Un ensayo prospectivo de pacientes con intoxicación aguda con OP o carbamatos encontró que una puntuación de coma de Glasgow de menos de 13 en la presentación era indicativa de un mal pronóstico. El envenenamiento por metomilo se asocia específicamente con un alto riesgo de paro cardíaco en la presentación.

Perlas y otros temas

La toxicidad de los carbamatos resulta del aumento de los niveles de acetilcolina en las sinapsis ganglionares de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático; los receptores muscarínicos en los órganos diana del sistema nervioso parasimpático; el sistema nervioso central; y receptores nicotínicos en tejido muscular esquelético.

La acetilcolinesterasa se inhibe de manera reversible, lo que lleva a un aumento de la neurotransmisión de acetilcolina y da como resultado síntomas parasimpáticos (DUMBBELS: defecación, micción, miosis, broncoespasmo o broncorrea, emesis, lagrimeo, salivación), así como posibles síntomas simpáticos de taquicardia e hipertensión. La parálisis flácida de los músculos respiratorios secundaria a la estimulación de los receptores nicotínicos es una de las principales causas de muerte en caso de toxicidad por carbamatos.

El diagnóstico debe basarse en la historia clínica y la presentación de un síndrome colinérgico. Si bien las pruebas de laboratorio están disponibles, los resultados a menudo tardan muchas horas en llegar, y los tratamientos que salvan vidas deben instituirse antes del diagnóstico de laboratorio.

Objetivos principales del tratamiento

Descontaminación evaluación respiratoria y, si es necesario, intubación administración de atropina, a menudo en grandes dosis, para reducir los síntomas cardiopulmonares; benzodiazepinas para las convulsiones, y administración de pralidoxima en casos no diferenciados que posiblemente impliquen exposición a organofosforados tóxicos (Lamb, y otros, 2016).

Mejora de los resultados del equipo de atención médica

El diagnóstico y el manejo de la toxicidad por carbamatos se realizan mejor con un equipo interprofesional que incluye al médico del departamento de emergencias, al neumólogo, al neurólogo, al enfermero practicante, al enfermero del departamento de emergencias, al intensivista y al farmacéutico.

Se debe intentar obtener antecedentes colaterales sobre la presentación inicial del paciente y, en casos de exposiciones ocupacionales y conocidas, tratar de identificar el compuesto en la MSDS. Esta información puede estar más fácilmente disponible que los niveles de BuChE o RBC AChE. En casos de toxicidad indiferenciada por insecticidas, tratar empíricamente, como si fuera una ingestión ambulatoria, ya que es poco probable que la pralidoxima sea dañina en la toxicidad por carbamatos.

Los resultados de la toxicidad del carbamato dependen de la cantidad ingerida. Para los casos leves, se espera una recuperación completa, pero los casos graves pueden llevar a una hospitalización prolongada con necesidad de ventilación (Cavari, y otros, 2013).

Generalidades de los piretroides

Los piretroides representan alrededor de una cuarta parte del mercado de insecticidas en los países industrializados. Éstos se utilizan ampliamente para el control de insectos tanto en el hogar (por ejemplo, spray Baygon, repelentes de mosquitos, etc.) como en campos agrícolas para el control de insectos de los órdenes Coleoptera, Diptera y Hemiptera. Además, se utilizan para el tratamiento de la sarna y los piojos en humanos (Thatheyus & Gnana Selvam, 2013).

Los piretroides sintéticos han estado en uso desde 1940. Se derivan de las piretrinas, que son sustancias naturales que se encuentran en el extracto de las cabezas de las flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Si bien el potencial tóxico inherente de los piretroides es alto, con una LD 50 que oscila entre 0,5 mg/kg y 250 mg/kg, especialmente para los compuestos de tipo II, generalmente se consideran seguros para los humanos (Ray, Ray, & Forshaw, 2000). Su alta selectividad y efectos de eliminación para los insectos, la absorción dérmica lenta en humanos en vista de la gran área de superficie corporal y el rápido metabolismo a los metabolitos no tóxicos son factores que dan como resultado una baja toxicidad en humanos.

A pesar de esto, hay informes de que los compuestos piretroides pueden no ser tan seguros como se afirmó anteriormente. Dado su uso generalizado como insecticida, es importante comprender su posible toxicidad en humanos. Esta revisión tiene como objetivo actualizar el conocimiento actual sobre la toxicidad de los piretroides en humanos.

Estructura Química

Las piretrinas naturales son susceptibles de ser destruidas por la luz. Para hacer que las piretrinas sean más estables a la luz, la estructura básica del éster carboxílico de ciclopropano de las piretrinas fue modificado, resultando en la formación de piretroides sintéticos. La adición de un grupo ciano a la estructura básica mejora aún más su actividad insecticida. Según estas diferencias estructurales y las manifestaciones clínicas asociadas, los piretroides se clasifican en dos tipos. Los piretroides de tipo I son aquellos que no tienen un grupo alfa ciano. Los piretroides tipo II tienen una adición de un grupo ciano en el átomo de carbono bencílico. Los piretroides tipo II son insecticidas más potentes debido al grupo ciano en su estructura (Bradberry, Cage, Vale, & Proudfoot, 2005). Cada tipo está asociado con un síndrome clínico distinto, como se analiza más adelante.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de toxicidad de los piretroides es complejo debido a su acción sobre varios canales y proteínas. (Yang, C.Y. Tsao, Lin, Lyu, & Chiang, 2000) Los piretroides actúan principalmente sobre los canales de sodio y cloruro. Las células excitables (nerviosas y musculares) son, por lo tanto, los objetivos clave de la toxicidad de los piretroides.

Se ha descubierto que los piretroides modifican las características de activación de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que retrasa su cierre. Esto da como resultado una entrada de sodio prolongada (denominada "corriente de cola" de sodio), que si es lo suficientemente grande y/o prolongada, reduce el umbral del potencial de acción y provoca disparos repetitivos. La amplitud de la corriente depende de la concentración de piretroide y del número de canales de sodio afectados. Sin embargo, la duración de la corriente depende principalmente del tipo de compuesto; Se ha encontrado que los piretroides tipo II tienen una duración más prolongada. A altas concentraciones de piretroides, la corriente de cola de sodio puede aumentar hasta el punto de bloquear la generación de potencial de acción adicional y puede resultar en un "bloqueo de conducción". Esta acción sobre los canales de sodio puede ser el mecanismo responsable de la clínica de parestesia y potencial proarritmogénico (Leng, y otros, 2003).

Los piretroides también han disminuido las corrientes de los canales de cloruro en el cerebro, los nervios, los músculos y las glándulas salivales. (DiBartolomeis, Kegley, Mineau, Radford, & Klein, 2019). Es posible que esto resulte en salivación y miotonía. Los piretroides de tipo II actúan sobre los canales de cloruro dependientes de voltaje y esta acción probablemente contribuye significativamente a las características del envenenamiento con compuestos de tipo II. En concentraciones relativamente altas, los piretroides también pueden actuar sobre los canales de cloruro activados por el ácido gamma aminobutírico (GABA), que pueden ser responsables de las convulsiones que se observan con el envenenamiento grave de tipo II. La ivermectina y el pentobarbital, que abren los canales de cloruro, antagonizan estos efectos y, por lo tanto, pueden ser beneficiosos en el tratamiento de estos efectos. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor esta acción en los canales de cloruro.

Toxicocinética

Los piretroides son compuestos lipofílicos y se distribuyen ampliamente en el cuerpo en el hígado, el estómago, el intestino, los tejidos adiposos, el sistema nervioso y los riñones. A pesar de su naturaleza

lipofílica, no se observó bioacumulación después de la administración subaguda a mamíferos. Por lo general, se absorben poco a través de la piel en los seres humanos y se metabolizan rápidamente mediante la escisión del éster, la hidroxilación y la conjugación en el hígado. Varios metabolitos hidrófilos se excretan en la orina. En un estudio en el que se administró cipermetrina a voluntarios, se encontró una excreción máxima en la orina entre las 8 y las 24 horas; sin embargo, también se han informado informes de piretroides detectables en la orina hasta 14 días después (Glickman & Casida, 1982).

Como se mencionó anteriormente, los piretroides generalmente son altamente selectivos para los insectos. En vista de la creciente resistencia a los insecticidas, los piretroides sintéticos se han modificado de la forma descrita a continuación. Estos han potenciado la toxicidad de los piretroides en humanos.

Sinergistas de piretroides: los piretroides sintéticos ahora se fabrican combinándolos con butóxido de piperonilo o compuestos organofosforados. El butóxido de piperonilo es un compuesto sinérgico que inhibe la degradación metabólica normal de los piretroides, lo que reduce la resistencia a los plaguicidas. Los compuestos organofosforados pueden aumentar la toxicidad de los piretroides al inhibir su desintoxicación por las carboxilesterasas. Un resumen de los efectos de estos sinergistas en la absorción y metabolismo de los piretroides se proporcionaba. Estas combinaciones no solo mejoran la potencia insecticida sino también su toxicidad en humanos.

Manifestaciones Clínicas

Dada la amplia disponibilidad de piretroides en forma de repelentes domésticos y otros insecticidas, la toxicidad por piretroides es común.

Toxicidad Aguda

La toxicidad de los piretroides en humanos puede deberse a la exposición ocupacional a través del contacto con la piel o la inhalación de aerosoles o la ingestión de compuestos piretroides. En la serie más grande publicada de 573 casos de intoxicación aguda por piretroides, 229 se debieron a exposición ocupacional y 344 a exposición accidental, principalmente por ingestión. Los síntomas comunes informados incluyeron parestesia facial, picazón en la piel, ardor en la piel, mareos, náuseas, vómitos y casos más graves de fasciculaciones musculares (Soderlund, 2012).

Con base en la exposición aguda a los piretroides en estudios con animales, dos toxicromes distintos (Tabla 2) han sido identificados. La exposición a los piretroides tipo I produce hiperexcitabilidad refleja y temblores finos o el síndrome T o el síndrome tipo I (Soderlund, 2012). La falta de coordinación, coreoatetosis, convulsiones, efectos directos sobre el músculo esquelético y cardíaco y la glándula salival, también conocida como coreoatetosis-salivación o síndrome tipo II, es causada por los piretroides tipo II.

Tabla 2. Piretroides disponibles comercialmente y sus características clínicas

Compuestos tipo I	Compuestos tipo II	Combinación de organofosforados (OP) y piretroides
aletrina	Ciflutrina (Baygon)	Cipermetrina-etion
bifentrina	cihalotrina	Deltametrina-triazofos
permetrina	cipermetrina	Deltametrina-clorpirifos
fenotrina	Deltametrina	Clorpirifos-cipermetrina
praletrina	Fenvalerato	
resmetrina	fenpropatrina	
teflutrina	Tralometrina	
terametrina		
Síndrome tipo I “síndrome T”	Síndrome tipo II “síndrome CS”	Organofosforado-piretroide
Temblor fino severo	coreoatetosis	La presentación depende de la proporción de OP y piretroide
Activación simpática de hiperexcitabilidad refleja marcada	Salivación	Combinación asociada con menos días sin ventilador en comparación con los compuestos individuales
Parestesia (exposición dérmica)	temblor grueso	
	Aumento del tono extensor	
	Activación simpática de hiperexcitabilidad refleja moderada	

La intoxicación aguda rara vez representa un riesgo que ponga en peligro la vida, pero puede ocurrir una intoxicación grave con riesgo de mortalidad si se ingieren grandes cantidades de compuestos piretroides. Las manifestaciones potencialmente mortales mencionadas en la literatura son convulsiones, coma, edema pulmonar y hemorragia.

Las manifestaciones atípicas son habituales en la intoxicación por piretroides. En una serie de 59 pacientes que acudieron al servicio de urgencias en Corea, aproximadamente el 40 % de los pacientes tenían manifestaciones atípicas (Forshaw, Lister, & Ray, 2000). Estos incluyeron sensorio bajo (34 %), insuficiencia respiratoria que requirió asistencia respiratoria (18 %), lesión renal aguda (11 %), hipotensión (10 %), neumonía (7 %) y convulsiones (4 %). Dos pacientes de esta serie fallecieron. Se encontró que la ingestión de más de 250 ml y el lactato sérico de más de 3,5 mmol predijeron una presentación atípica. (Forshaw, Lister, & Ray, 2000) Recientemente, ha habido un número cada vez mayor de informes de intoxicación por piretroides que se presentan con estado epiléptico (Forshaw, Lister, & Ray, 2000). Informes extremadamente raros de bloqueo cardíaco completo y mielopatía también han sido publicados.

Se ha informado que la hiperglucemia está asociada con resultados adversos en la intoxicación por piretroides. En un estudio de 104 pacientes con intoxicación por piretroides tipo II, la hiperglucemia se asoció con complicaciones de insuficiencia respiratoria, acidosis e hipotensión. Se ha postulado que los aumentos en la actividad adrenérgica son la causa de la hiperglucemia.

Los piretroides, cuando se combinan con compuestos organofosforados, se asocian con una mayor toxicidad en el envenenamiento humano. En un estudio que comparó el perfil clínico y el resultado de pacientes con intoxicación aislada por clorpirifos (n = 20) o cipermetrina (n = 32) con intoxicación combinada (cipermetrina-clorpirifos) (n = 32), se encontraron pacientes con intoxicación por organofosforados-piretroides tener menos días sin ventilador en comparación con los pacientes con cualquiera de los dos envenenamientos solos. La mortalidad no fue significativamente diferente. Aunque se considera que la potenciación de la toxicidad en combinación se debe al aumento de la toxicidad de los piretroides debido a la inhibición de la desintoxicación de los piretroides por los compuestos organofosforados, el estudio señaló que las manifestaciones de los organofosforados predominaron en la intoxicación combinada. Es probable que la mayor concentración de clorpirifos (50 %) en la combinación de organofosforados y piretroides en comparación con la formulación única de clorpirifos (20 %) haya contribuido al predominio y la persistencia de las manifestaciones colinérgicas en la combinación. Por el contrario, en otro estudio que informó sobre pacientes que habían ingerido una combinación 1:4 de metil paratión (organofosfato): λ -cihalotrina (piretroide), las manifestaciones fueron

principalmente las del compuesto piretroide. El predominio de la sintomatología colinérgica o piretroide parece depender de la proporción de compuestos organofosforados y piretroides en la formulación del plaguicida.

El diagnóstico de intoxicación por piretroides se basa principalmente en la presentación clínica y la identificación del compuesto en el envase que trae el paciente o familiares. El papel de la cromatografía de gases de alta resolución-espectrometría de masas de ionización química negativa para medir metabolitos no está claro en el diagnóstico de intoxicación por piretroides.

El tratamiento es en gran medida de apoyo y sintomático porque no hay antídoto disponible. La optimización de las vías respiratorias, la respiración y la circulación es vital, como lo es para cualquier paciente que acuda con una intoxicación aguda. Se puede considerar la descontaminación inmediata de la piel con agua y jabón; sin embargo, no hay evidencia de que reduzca la toxicidad. Es mejor evitar el lavado gástrico en caso de ingestión de piretroides, ya que el riesgo de neumonía por aspiración con el solvente es alto (Bhaskar, Moorthy, Ganeshwala, & Abraham , 2010). La evidencia del uso de carbón activado es limitada; sin embargo, esto puede considerarse si el paciente se presenta dentro de la primera hora de la ingestión.

Las convulsiones deben controlarse adecuadamente con terapia antiepiléptica. Los datos experimentales en ratones sugieren que las benzodiazepinas en comparación con el fenobarbital pueden ser más eficaces para controlar las convulsiones debidas al tipo II en comparación con los compuestos del tipo I. Hay informes de que la vitamina E es eficaz en el tratamiento de la parestesia aunque el mecanismo del beneficio no está claro; además, dado que este síntoma se resuelve en 12 a 24 horas, generalmente no se requiere un tratamiento específico.

Los investigadores también han analizado los efectos de los piretroides en los canales de sodio y cloruro. Si bien existen datos de estudios en animales sobre los beneficios de la lidocaína y la tetracaína para antagonizar los efectos sobre los canales de sodio, su uso está limitado por la toxicidad cardíaca. Puede haber un papel para la fenitoína, el fenobarbital y el valproato, que también se ha encontrado que actúan por igual en las corrientes de sodio normales y evocadas por piretroides en el entorno de un modelo animal experimental.

Se descubrió que la ivermectina, un agonista del canal de cloruro dependiente de voltaje, controla la salivación y las descargas repetitivas en el músculo en ratas envenenadas con piretroides (Miyamoto, Kaneko, Tsuji, & Okuno, 1995). Sin embargo, esto tiene una acción central limitada dada la actividad de bombeo del receptor de múltiples fármacos en la barrera hematoencefálica que excluye en gran medida a la ivermectina del cerebro. Aunque se puede considerar que la atropina disminuye la salivación, es probable que tenga efectos perjudiciales debido al potencial de reducir el umbral de convulsiones en pacientes con envenenamiento por piretroides.

Se descubrió que el metocarbamol, un derivado de la mefenesina, antagoniza los signos motores de los piretroides en estudios con animales; esto, sin embargo, no ha sido estudiado en humanos. Debido a su naturaleza lipofílica, la emulsión lipídica intravenosa se ha estudiado en gatos envenenados con permetrina y se encontró que las manifestaciones clínicas mejoraron antes en comparación con los gatos de control (Kumar, y otros, 2004). Esto no se ha estudiado en humanos y, por lo tanto, no se recomienda (Martin, Ochou G Ochou, Vaissayre, & Fournier, 2003).

CONCLUSIONES

La intoxicación por piretroides es común en la práctica clínica. Dada su baja toxicidad para humanos, la mayoría de los pacientes no manifiestan síntomas significativos. Sin embargo, en intoxicaciones por megadosis o intoxicaciones mixtas, particularmente en combinación con compuestos organofosforados, los pacientes pueden presentar manifestaciones potencialmente mortales que requieren manejo de cuidados intensivos. El tratamiento es de apoyo y sintomático. Se puede esperar un resultado favorable. En cuanto al diagnóstico y el manejo de la toxicidad por carbamatos se realizan mejor con un equipo interprofesional que incluye al médico del departamento de emergencias, al neumólogo, al neurólogo, al enfermero practicante, al enfermero del departamento de emergencias, al intensivista y al farmacéutico.

Se debe intentar obtener antecedentes colaterales sobre la presentación inicial del paciente y, en casos de exposiciones ocupacionales y conocidas, tratar de identificar el compuesto en la MSDS. Esta información puede estar más fácilmente disponible que los niveles de BuChE o RBC AChE. En casos de toxicidad indiferenciada por insecticidas, tratar empíricamente, como si fuera una ingestión ambulatoria, ya que es poco probable que la pralidoxima sea dañina en la toxicidad por carbamatos.

Los resultados de la toxicidad del carbamato dependen de la cantidad ingerida. Para los casos leves, se espera una recuperación completa, pero los casos graves pueden llevar a una hospitalización prolongada con necesidad de ventilación.

En el presente caso se produce una toxicidad con repercusiones múltiples pero llama la atención el compromiso cardiovascular reportado. Aunque la patogenia no se comprende bien, una serie de características sugieren que puede ser causada por un espasmo o disfunción microvascular inducida por catecolaminas difusas, lo que resulta en un aturdimiento del miocardio. El aumento de los niveles de acetilcolina en la arteria coronaria también induciría la miocardiopatía, como se vio en un estudio anterior. La actividad de la acetilcolina aumenta después de la intoxicación por carbamatos. Postulamos que la miocardiopatía de nuestro paciente estaba relacionada con el exceso de catecolaminas y los efectos muscarínicos colinérgicos directos causados por la intoxicación severa por carbamatos y piretroides. Este diagnóstico debe considerarse después de descartar el síndrome coronario agudo en un paciente intoxicado con plaguicidas que presenta dolor torácico retroesternal.

REFERENCIAS

- Vale A, Lotti M. (2015) Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning. *Handb Clin Neurol*, 131:149-68. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00010-X>
- Boucaud-Maitre D, Rambourg MO, Sinno-Tellier S, Puskarczyk E, Pineau X, Kammerer M, Bloch J, Langrand J. (2019) Human exposure to banned pesticides reported to the French Poison Control Centers: 2012-2016. *Environ Toxicol Pharmacol*. Jul; 69:51-56. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00010-X>
- Patel S, Sangeeta S. (2019) Pesticides as the drivers of neuropsychotic diseases, cancers, and teratogenicity among agro-workers as well as general public. Jan;26(1):91-100. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3642-2>
- Choudri BS, Charabi Y. (2019) Pesticides and herbicides. *Water Environ Res*. Oct;91(10):1342-1349. <https://doi.org/10.1002/wer.1380>
- Lee DH, Jung KY, Choi YH, Cheon YJ. (2014) Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients. *Am J Emerg Med*. Jul;32(7):693-6. (PubMed) <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.030>

- Yang PY, Tsao TC, Lin JL, Lyu RK, Chiang PC. (2000) Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 38(1):43-6. (PubMed) <https://doi.org/10.1081/CLT-100100914>
- DiBartolomeis M, Kegley S, Mineau P, Radford R, Klein K. (2019) An assessment of acute insecticide toxicity loading (AITL) of chemical pesticides used on agricultural land in the United States. *PLoS One*. 14(8) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220029>
- Lamb T, Selvarajah LR, Mohamed F, Jayamanne S, Gawarammana I, Mostafa A, Buckley NA, Roberts MS, Eddleston M. (2016) High lethality and minimal variation after acute self-poisoning with carbamate insecticides in Sri Lanka - implications for global suicide prevention. *Clin Toxicol (Phila)*. 54(8):624-31. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1187735>
- Cavari Y, Lifshitz M, Leibson T, Shorer Z, Rubinstein M, Sofer S. (2013) (Severe and uncommon complications of anticholinesterase intoxication in children). *Harefuah*. Jul;152(7):391-4, 434.
- Thatheyus A, Selvam G, Alexander D. (2013) Synthetic pyrethroids: toxicity and biodegradation. *Appl Ecol Environ Sci*. 1(3):33–36.
- Ray DE, Forshaw PJ. (2000) Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 38(2):95–101. <https://doi.org/10.1081/CLT-100100922>
- Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. (2005) Poisoning due to pyrethroids. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 24(2):93–106. <https://doi.org/10.2165/00139709-200524020-00003>
- Leng G, Ranft U, Sugiri D, Hadnagy W, Berger-Preiss E, Idel H. (2003) Pyrethroids used indoors- biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int J Hyg Environ Health*. 206(2):85–92. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00199>
- Glickman AH, Casida JE. (1982) Species and structural variations affecting pyrethroid neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 4(6):793–799.
- Soderlund DM. (2011) Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol*. 86(2):165–181. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0726-x>
- Forshaw PJ, Lister T, Ray DE. (2000). 163(1):1–8. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8848>
- Bhaskar EM, Moorthy S, Ganeshwala G, Abraham G. (2016). 6(1):27–30. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0032-7>

- Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R, Okuno Y. (1995) 82–83:933–940. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03604-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03604-0)
- Kumar S, Thomas A, Sahgal A, Verma A, Samuel T, Pillai MKK. (2004). 98(8):861–871. <https://doi.org/10.1179/000349804X3180>
- Martin T, Ochou OG, Vaissayre M, Fournier D. (2003) 96(2):468–474. <https://doi.org/10.1093/jee/96.2.468>