

Insecticidas Carbamatos de N-Metilo

Los insecticidas de carbamato de N-metilo son muy utilizados en el hogar, jardines y agricultura. Éstos comparten con los organofosfatos, la capacidad de inhibir las enzimas colinesterásicas y por lo tanto comparten una sintomatología similar durante las exposiciones agudas y crónicas. Igualmente, la exposición puede ocurrir por diferentes rutas en la misma persona debido a usos múltiples, y es probable que haya toxicidad adicional con la exposición simultánea a los organofosfatos. Sin embargo, debido a la afinidad un tanto diferente a las colinesterasas, en comparación con los organofosfatos, estos envenenamientos son un poco más fáciles de tratar, como se discutirá más adelante en este capítulo.

Toxicología

Los ésteres de carbamato de N-metilo causan carbamilación reversible de la enzima acetilcolinesterasa, lo que permite la acumulación de acetilcolina, la sustancia neuromediadora en las uniones neuromusculares parasimpáticas (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del músculo esquelético y en los ganglios autónomos (efectos nicotínicos), así como en el cerebro (efectos en el SNC). La combinación carbamilo-acetilcolinesterasa se disocia más rápidamente que el complejo fosforilo-acetilcolinesterasa producido por los compuestos organofosforados. Esta labilidad tiene varias consecuencias importantes: (1) tiende a limitar la duración del envenenamiento con insecticida carbamato N-metilo; (2) es responsable de que el intervalo que existe entre la dosis que genera los síntomas y la dosis letal sea mayor que el que existe en el caso de la mayoría de los compuestos organofosforados; y, (3) con frecuencia invalida la medición de la actividad de la colinesterasa en la sangre como indicador diagnóstico del envenenamiento (vea a continuación).

Los carbamatos de N-metilo se absorben por inhalación, ingestión y algunos penetran por la piel, aunque esta última tiende a ser la ruta menos tóxica. Por ejemplo, el carbofurán tiene una DL_{50} por vía oral de 5 mg/kg en ratas, comparado con una DL_{50} dermal de 120 mg/kg, lo cual hace la ruta oral aproximadamente 24 veces más tóxica cuando ingerido.¹ Los carbamatos N-metilo son hidrolizados enzimáticamente por el hígado y los productos de degradación se excretan por los riñones y el hígado.

PUNTOS IMPORTANTES:

- Causa reversible carbamilación de ACE
- Efectos muscarínicos, nicotínicos, SNC

Señales y Síntomas:

- Malestar, debilidad muscular, mareo, transpiración
- Dolor de cabeza, salivación, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea
- Depresión del SNC, edema pulmonar en casos serios

Tratamiento:

- Despejar vía aérea, mejorar oxigenación tisular
- Administración intravenosa de sulfato de atropina
- Proceder inmediatamente con procedimientos de descontaminación

Productos Comerciales

aldicarb+
Temik
aminocarb+
Matacil
bendiocarb
Dycarb
Ficam
Multamat
Niomil
Tattoo
Turcam
bufencarb
Bux
metalkamate
carbarilo
Dicarbam
Sevin
carbofurano+
Crisfuran
Curaterr
Furadan
cloetocarb+
Lance
dimetán
Dimethan
dioxacarb
Elecron
Famid
fenoxicarb
Torus
hidrocloruro de formetanato+
Carzol
isolán+
Primin
isoprocarb
Etrofolan
MIPC
metiocarb+
Draza
Mesurol
metomilo+
Lannate
Lanox
Nudrin
mexacarbato
Zectran
oxamilo+
DPX 1410
Vydate L
pirimicarb
Abol
Aficida
Aphox
Fernos
Pirimor
Rapid

(Continúa en la próxima página)

En las uniones nerviosas colinérgicas con músculo liso y células glandulares, la alta concentración de acetilcolina causa contracciones musculares y secreción respectivamente. En las uniones musculares esqueléticas, el exceso de acetilcolina puede producir excitación (espasmos musculares), pero también puede debilitar o paralizar la célula al despolarizar la placa terminal. Las concentraciones elevadas de acetilcolina pueden causar alteraciones sensoriales y conductuales, incoordinación y depresión en la función motora en el cerebro (aunque raras veces causan convulsiones), a pesar de que los insecticidas de carbamato de N-metilo no penetran eficazmente al sistema nervioso central. La depresión respiratoria, combinada con edema pulmonar, es la causa común de muerte en el envenenamiento con estos compuestos.

Señales y Síntomas de Envenenamiento

Como ocurre con el envenenamiento con organofosfatos, los síntomas y señales están basados en la estimulación colinérgica excesiva. A diferencia del envenenamiento por organofosfatos, los envenenamientos carbamáticos tienden a ser más corta de duración debido a que la inhibición del tejido nervioso ACE es reversible, y los carbamatos son metabolizados más rápidamente.² La bradicardia y convulsiones son menos comunes que en los envenenamientos por organofosfatos. Sin embargo, **los niveles de la colinesterasa en la sangre podrían ser engañosos debido a la reactivación in vitro de la enzima carbamilada.**^{3,4} Un nivel “normal” falso puede hacer más difícil el diagnóstico en la presentación aguda ante la ausencia de un historial de exposición.

Los síntomas iniciales de toxicidad seria son la depresión del sistema nervioso central, manifestado a través de coma, convulsiones, hipotonía y efectos nicotínicos, incluyendo la hipertensión y la depresión cardiorespiratoria. La disnea, broncoespasmos y broncorrea con una eventual edema pulmonar son otras señales serias. Información reciente indica que los niños y adultos difieren en la presentación clínica. Los niños están más propensos que los adultos a presentar los síntomas del sistema nervioso central arriba mencionados. Aunque los niños pueden desarrollar las señales muscarínicas clásicas, la ausencia de las mismas no excluye la posibilidad de envenenamiento carbamático ante la presencia de depresión del SNC.⁵

El malestar, debilidad muscular, mareo y transpiración son síntomas iniciales de envenenamiento informados con frecuencia. El dolor de cabeza, salivación, náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea son a menudo notorios. La miosis con visión borrosa, incoordinación, espasmos musculares y lenguaje lento también son informados.

Confirmación de Envenenamiento

Si existen indicaciones clínicas de envenenamiento agudo por carbamato de N- metilo, y/o un historial de exposición carbámica, trate al paciente inmediatamente. No espere a la confirmación del laboratorio.

Deberá obtenerse sangre para medir la pseudocolinesterasa plasmática y deberán obtenerse los eritrocitos ACE. Es importante recordar que a menos que se haya absorbido una cantidad substancial del insecticida de carbamato de N-metilo, y se tome una muestra sanguínea una ó dos horas después, es poco probable que la actividad de la colinesterasa sanguínea se encuentre deprimida. Incluso en estas condiciones, se debe utilizar una prueba rápida de la actividad enzimática para detectar un efecto, ya que la reactivación enzimática ocurre tanto *in vivo* como *in vitro*. Consulte el cuadro en la página 46. Para los métodos de medición de la actividad de la colinesterasa sanguínea, si las circunstancias parecen garantizar la realización de la prueba.

La absorción de algunos insecticidas de carbamatos de N-metilo puede confirmarse a través del análisis de la orina para buscar metabolitos específicos: alfa-naftol para el carbarilo, isopropoxifenol para el propoxur, carbofurán-fenol para el carbofurán, aldcarb sulfona y aldcarb nitrilo para el aldcarb. Estos análisis complejos, cuando están disponibles, pueden ser útiles en la identificación del agente responsable y pueden ser utilizados para seguir el curso de la excreción de carbamatos.

Tratamiento

Advertencia: Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropas altamente contaminadas, así como con el vómito. Use guantes de goma al lavar el pesticida de la piel y el cabello. Los guantes de vinilo no proveen protección.

1. Protección de la vía aérea. Asegúrese de que la vía aérea esté despejada. Intube al paciente y aspire las secreciones con un tubo de succión de diámetro grande de ser necesario. Adminístrele oxígeno mediante ventilación pulmonar mecánicamente, si la respiración se deprime. **Mejore la oxigenación tisular al máximo antes de administrarle atropina, para minimizar el riesgo de fibrilación ventricular.** En casos de envenenamiento grave, tal vez sea necesario mantener la ventilación pulmonar mecánicamente durante varios días.

2. Atropina. Administre sulfato de atropina por vía intravenosa o, si ésto no es posible, por vía intramuscular. Recuerde que la atropina puede ser administrada a través de un tubo endotraqueal si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. Los carbamatos generalmente se revierten con dosificaciones mucho

Productos Comerciales

(Continuación)

promecarb
Carbamult
propoxur
aprocarb
Baygon
* thiodicarb
Larvin
trimetacarb
Broot
Landrin

+ Indica alta toxicidad. Los carbamatos N-metilo altamente tóxicos tienen una DL₅₀ por vía oral, en ratas, menores que o iguales a 50 mg/kg de peso corpóreo. La mayoría de los demás carbamatos incluidos en esta tabla son considerados moderadamente tóxicos, con un valor DL₅₀ mayor de 50 mg/kg y menor de 500 mg/kg.

menores de atropina que las requeridas para revertir los organofosfatos.⁶ (Véase la dosificación en la próxima página.)

El objetivo de usar atropina como antídoto es antagonizar los efectos de las concentraciones excesivas de acetilcolina en los órganos blanco con receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la enzima colinesterasa, no acelera la excreción, ni descompone el carbamato. Puede ocurrir un recrudescimiento del envenenamiento si las concentraciones del tóxico en el tejido permanecen elevadas cuando desaparece el efecto de la atropina. La atropina es eficaz para controlar las manifestaciones muscarínicas, pero es ineficaz en las acciones nicotínicas, en especial, debilidad y espasmos musculares y depresión respiratoria.

A pesar de estas limitaciones, la atropina con frecuencia es un agente que puede salvar la vida en envenenamientos por insecticidas carbamato N-metilo. Una respuesta favorable a una dosis de prueba de atropina (1 mg en adultos, 0,01 mg/kg en niños menores de 12 años) administrada por vía intravenosa puede ayudar a diferenciar el envenenamiento por agentes anticolinesterásicos de otras condiciones tales como edema pulmonar cardiogénico e ingestión de hidrocarburo. Sin embargo, la falta de respuesta a la dosis de prueba, indicando que no ha habido atropinización (resistencia a la atropina), es característica del envenenamiento moderadamente severo y severo, e indica la necesidad de más atropina. Si la dosis de prueba no resulta en midriasis y sequedad de las secreciones, el paciente podría ser considerado como intratable con atropina.

3. Descontaminación dérmica. En pacientes con contaminación dérmica, de la ropa, cabello y/u ojos, proceda a la **descontaminación simultáneamente con cualquier medida de resucitación o administración de antídotos que sea necesaria para preservar la vida.** Elimine la contaminación ocular enjuagando con cantidades abundantes de agua limpia. En individuos asintomáticos, alertas y físicamente capaces, puede ser útil administrar una ducha rápida y un lavado de cabeza con champú, mientras se mantiene la vigilancia estrecha del paciente en caso de aparición abrupta de síntomas de envenenamiento. Si se presenta cualquier indicación de debilidad, ataxia u otra alteración neurológica, desvista al paciente y recuéstelo para darle un baño completo y lavarle la cabeza con abundante agua y champú. Los asistentes deberán usar guantes de goma ya que los de vinilo no proveen protección alguna contra la absorción dérmica. Remueva el pesticida que pueda haber en los pliegues de la piel y debajo de las uñas.

La ropa contaminada debe serle quitada al paciente con prontitud, guardada en una funda y lavada antes de ser devuelta. Los zapatos de cuero contaminados deberán ser descartados. Considere la probabilidad de que el pesticida pueda haber contaminado la parte interior de guantes, botas o sombreros.

4. Descontaminación gastrointestinal. Si el carbamato de N-metilo ha sido ingerido en una cantidad suficiente como para causar envenenamiento, deberá considerarse la descontaminación gastrointestinal como es delineada en

Dosificación de Atropina:

En **envenenamientos moderadamente graves** (hipersecreción y otras manifestaciones de órganos blanco, sin depresión del sistema nervioso central), la dosificación que se menciona a continuación ha probado su eficacia:

- *Adultos y niños mayores de 12 años:* 2,0-4,0 mg., repetida cada 15 minutos hasta que las secreciones pulmonares sean controladas, las cuales podrían ir acompañadas de otras señales de atropinización, incluyendo piel hiperémica, boca seca, pupilas dilatadas y taquicardia (pulso de 140 por minuto). **Precaución:** En casos de ingestión de líquidos concentrados de carbamatos, la aspiración de hidrocarburo podría complicar los envenenamientos. El edema pulmonar y la oxigenación pobre en estos casos no responderán a la atropina y deberán tratarse como un caso de síndrome de depresión respiratoria aguda.
- *Niños menores de 12 años:* 0,05-0,1 mg/kg de peso corpóreo, repetida cada 15 minutos hasta que las secreciones pulmonares sean controladas, las cuales podrían ir acompañadas de otras señales de atropinización, como se indicara arriba (el ritmo del corazón varía dependiendo de la edad del niño. Los niños pequeños tienen un ritmo de casi 200). La dosis mínima para niños es de 0,1 mg.

Mantenga la atropinización mediante dosis repetidas durante 2 a 12 horas en base a los síntomas recurrentes, o durante más tiempo dependiendo de la severidad del envenenamiento. Los estertores en las bases pulmonares casi siempre indican una atropinización inadecuada. La mejoría pulmonar podría no ser paralela a otras señales. La continuación o regreso de manifestaciones colinérgicas indican la necesidad de más atropina.

Los individuos **severamente envenenados** podrían desarrollar una tolerancia marcada a la atropina, por lo que podría ser necesario administrar dos o más veces la dosificación sugerida. El objetivo de la terapia con atropina es revertir las manifestaciones muscarínicas más que administrar una dosificación específica. No obstante, la administración prolongada e intensiva de atropina por vía intravenosa, que algunas veces se requiere en el envenenamiento por organofosfatos, rara vez es necesaria para tratar el envenenamiento por carbamatos.

Nota: Las personas no envenenadas o con un envenenamiento leve por insecticidas carbamatos N-metilo podrían desarrollar señales de toxicidad por atropina a causa de estas dosis altas. Las principales señales de la intoxicación con atropina son fiebre, fibrilación muscular y delirio. Si estas señales aparecen mientras el paciente está completamente atropinizado, es necesario discontinuar la administración de atropina, al menos temporalmente, hasta reevaluar la severidad del envenenamiento.

el Capítulo 2. Si el paciente ha ingerido el químico recientemente y permanece asintomático, la absorción del veneno con carbón activado podría ser beneficiosa. En ingestiones significativas, la diarrea y/o vómito son tan constantes que la absorción de carbón y la catarsis son contraindicadas. Deberá prestarse atención al oxígeno, tratamiento de las vías aéreas y atropina.

5. Muestra de orina. Guarde una muestra de orina para el análisis de metabolitos si existe la necesidad de identificar el agente responsable del envenenamiento.

6. La pralidoxima es probable que sea de poco valor en los envenenamientos por insecticidas de carbamatos de N-metilo, debido a que sólo la atropina es efectiva. Aunque no ha sido indicado en envenenamientos aislados por carbamato, la pralidoxima parece ser útil en casos de envenenamientos mixtos en los que participan carbamatos/organofosfatados, y en casos de pesticidas desconocidos con síntomas de presentación muscarínica.^{7,8} Véase el Capítulo 4, sección de Tratamiento, pág 49.

7. Observación. Observe al paciente cuidadosamente, por lo menos durante 24 horas, para asegurarse que no reaparezcan los síntomas (transpiración, alteraciones visuales, vómito, diarrea, molestias en el pecho y el abdomen, y algunas veces edema pulmonar) cuando se retire la atropinización. El período de observación deberá ser mayor en caso de ingestión mixta de pesticidas, debido a los síntomas prolongados y retrasados asociados con los envenenamientos por organofosfatos. Según se reduzca la dosificación de atropina con el correr del tiempo, revise con frecuencia la base de los pulmones para buscar estertores. En caso de que éstos aparezcan o que regrese la miosis, transpiración u otras señales de envenenamiento, restablezca rápidamente la atropinización.

8. La furosemida podría ser considerada para aliviar el edema pulmonar si persisten los estertores, aun después de una atropinización completa. No se debe utilizar antes de que la atropina alcance el efecto máximo. Consulte las indicaciones del paquete para la dosificación y administración.

9. Ventilación pulmonar. En los envenenamientos con grandes dosis de insecticidas de carbamatos de N-metilo, monitoree la ventilación pulmonar cuidadosamente, incluso después de la recuperación de la sintomatología muscarínica para prevenir un paro respiratorio.

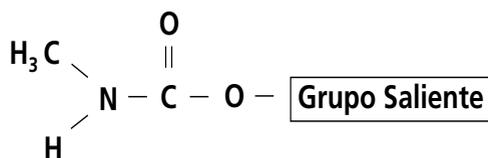
10. Monitoree la condición cardiopulmonar. En casos de pacientes con envenenamiento severo, monitoree la condición cardíaca mediante el registro continuo del electrocardiograma.

11. Contraindicaciones. Es probable que los siguientes medicamentos estén contraindicados en casi todos los casos de envenenamientos por insecticidas de carbamatos de N-metilo: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina. Las aminas adrenérgicas deben administrarse sólo si existe una indicación específica, como por ejemplo, una hipotensión marcada.

12. La aspiración de hidrocarburo podría complicar los envenenamientos que envuelvan la ingestión de concentrados líquidos de algunos carbamatos formulados a base de petróleo. El edema pulmonar y la oxigenación pobre en estos casos no responderán a la atropina y deberán tratarse como un caso de síndrome de depresión respiratoria aguda.

13. No administre atropina de manera profiláctica a trabajadores expuestos a pesticidas de carbamatos de N-metilo. La dosificación profiláctica puede encubrir los primeros síntomas y señales del envenenamiento por carbamatos y permitir que la exposición del trabajador continúe y pueda evolucionar a un envenenamiento más severo. La atropina por sí misma puede aumentar los peligros del medio laboral agrícola para la salud: menoscabo en el control térmico por reducción de la transpiración y habilidad deteriorada para operar equipo mecánico a causa de la visión borrosa (midriasis).

Estructura Química General



Referencias

1. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH. (CD-ROM Version, Micromedex, Inc. Englewood, CA 1991.)
2. Ecobichon DJ. Toxic effect of pesticides. In: Klaassen CD (ed), Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 659.

3. Rotenberg M and Almog S. Evaluation of the decarbamylation process of cholinesterase during assay of enzyme activity. *Clin Chim Acta* 1995;240:107-16.
4. Jokanovic M and Maksimovic M. Abnormal cholinesterase activity: Understanding and interpretation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:11-6.
5. Lifshitz M, Shahak E, Bolotin A, et al. Carbamate poisoning in early childhood and in adults. *Clin Toxicol* 1997;35:25-7.
6. Goswamy R et al. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart Lung* 1994;23:466-72.
7. Lifshitz M, Totenberg M, Sofer S, et al. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: A clinical and laboratory study. *Pediatrics* 1994;93:652-5.
8. Kurtz PH. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am J Emerg Med* 1990;8:68-70.