

ASPECTOS DESTACADOS

Efectos muscarínicos, nicotínicos y sobre el SNC

Se absorben por inhalación, por ingestión o por la piel.

Lipófilos

La intoxicación tiende a ser de menor duración que los OP.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Malestar, debilidad muscular, mareos, sudoración

Puede incluir visión borrosa, falta de coordinación, espasmos musculares, dificultad para hablar.

Puede incluir dolor de cabeza, salivación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Las concentraciones de colinesterasa en sangre no son una indicación fiable.

Los síntomas graves incluyen coma, convulsiones, hipotonicidad, hipertensión, depresión cardiorrespiratoria.

TRATAMIENTO

Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas.

Administre atropina.

Descontamine en simultáneo.

Considere pralidoxima para las intoxicaciones mixtas.

Considere la descontaminación digestiva.

CONTRAINDICADO

Aminas adrenérgicas sin indicación específica (p. ej., hipotensión)

CAPÍTULO 6

Insecticidas de carbamato de N-metilo

Toxicología

Los ésteres de **carbamato de N-metilo** causan la carbamilación reversible de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que permite la acumulación de acetilcolina, la sustancia neuromediadora, en las uniones neuroefectoras parasimpáticas (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales musculares esqueléticas y en los ganglios autónomos (efectos nicotínicos), y en el cerebro (efectos sobre el SNC). La combinación carbamilo-acetilcolinesterasa se disocia más fácilmente que el complejo fosforilo-acetilcolinesterasa producido por compuestos organofosforados. Esta labilidad tiene varias consecuencias importantes: (1) tiende a limitar la duración de las intoxicaciones por carbamato de N-metilo, (2) explica la mayor diferencia entre las dosis que causan síntomas y las letales que existen en el caso de la mayoría de los compuestos organofosforados, y (3) con frecuencia, invalida la medición de la actividad de la colinesterasa sanguínea como índice diagnóstico de intoxicación (consulte más abajo).

Los carbamatos se absorben por inhalación, por ingestión y a través de la piel, aunque esta última suele ser la vía menos tóxica. Por ejemplo, el carbofurano tiene una LD₅₀ oral en ratas de 5 mg/kg, en comparación con una LD₅₀ dérmica en ratas de 120 mg/kg, lo que hace que la vía oral sea aproximadamente 24 veces más tóxica cuando se ingiere.¹ La LD₅₀ es solo una medida de la toxicidad de los pesticidas. También se debe considerar la dosis, ya que un compuesto con una LD₅₀ elevada puede producir síntomas potencialmente mortales si se ingiere una dosis lo suficientemente grande. Los carbamatos de N-metilo se hidrolizan enzimáticamente en el hígado, y los productos de degradación se excretan por los riñones y el hígado.

En las uniones de los nervios colinérgicos con el músculo liso y con las células glandulares, la concentración elevada de acetilcolina causa contracción y secreción muscular, respectivamente. En las uniones del músculo esquelético, el exceso de acetilcolina puede ser excitatorio (causar espasmos musculares), pero también puede debilitar o paralizar la célula al despolarizar la placa terminal. En el cerebro, las concentraciones elevadas de acetilcolina pueden causar alteraciones sensoriales y de comportamiento, falta de coordinación, convulsiones, y depresión de la función motora, incluidos letargo y coma.^{2, 3, 4} Los carbamatos de N-metilo son lipófilos y penetran en el sistema nervioso central, como lo demuestra su distribución en todos los tejidos, incluido el cerebro, después de la muerte.^{5, 6} La depresión respiratoria combinada con edema pulmonar es la causa habitual de muerte por intoxicación por compuestos de carbamato de N-metilo.

Signos y síntomas de intoxicación

Al igual que con la intoxicación por organofosforados, los signos y síntomas se basan en una estimulación colinérgica excesiva. Las intoxicaciones por carbamatos tienden a ser de menor duración que las intoxicaciones por organofosforados debido a la reversibilidad de la unión de AChE y al metabolismo más rápido de los carbamatos.⁷ Sin embargo, como se menciona en la siguiente sección de este capítulo, las concentraciones de colinesterasa en sangre pueden ser engañosas debido a la reactivación *in vitro* de una enzima carbamilada.^{8, 9} Esta concentración falsamente normal o casi normal puede hacer que el diagnóstico sea más difícil en la presentación aguda en ausencia de antecedentes de exposición.

Los primeros síntomas comúnmente informados son malestar general, debilidad muscular, mareos y sudoración. Se informan miosis con visión borrosa, falta de coordinación, espasmos musculares y dificultad para hablar. A menudo, son prominentes el dolor de cabeza, la salivación, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea. Puede presentarse hiperbilirrubinemia transitoria.¹⁰ También se ha informado pancreatitis aguda en algunos de los casos de intoxicación por **aldicarb** y **metomilo**. En algunos casos de pancreatitis, se requirió drenaje quirúrgico de un pseudoquistes pancreático.^{3, 11, 12, 13}

Las manifestaciones más graves de intoxicación por carbamatos ocurren en el aparato respiratorio y en el sistema nervioso central (SNC). Los hallazgos del SNC incluyen coma, convulsiones, hipotonicidad y efectos nicotínicos como hipertensión y depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria también resulta de un deterioro del músculo esquelético en el que la pared torácica no puede expandirse para permitir una respiración adecuada. Otros signos graves son disnea, broncoespasmo y broncorrea con eventual edema pulmonar.^{3, 14} En los datos, se indica que hay diferencias en los cuadros clínicos de niños y de adultos. Los niños tienen más probabilidades que los adultos de presentar los síntomas del SNC mencionados anteriormente. Si bien los niños pueden presentar los signos muscarínicos convencionales, la ausencia de ellos no excluye la posibilidad de intoxicación por carbamatos en presencia de depresión del SNC.^{2, 4, 15, 16}

Confirmación de la intoxicación

Si existen fuertes indicios clínicos de intoxicación aguda por carbamato de N-metilo o antecedentes de exposición a carbamato, trate al paciente de inmediato. No espere la confirmación del laboratorio.

Se debe obtener sangre para detectar pseudocolinesterasa plasmática y AchE de glóbulos rojos. A menos que se haya absorbido una cantidad sustancial de carbamato de N-metilo y se tome una muestra de sangre dentro de 1 o 2 horas, es poco probable que se encuentre disminuida la actividad de la colinesterasa sanguínea. Incluso en las circunstancias anteriores, se debe utilizar una prueba rápida de actividad enzimática para detectar un efecto porque la reactivación enzimática ocurre tanto *in vitro* como *in vivo*.

La absorción de algunos carbamatos de N-metilo se puede confirmar mediante análisis de orina para detectar metabolitos únicos, alfa-naftol del **carbarilo**, isopropoxifenol del **propoxur**, carbofurán-fenol del **carbofurán** y aldicarb sulfona, sulfóxido y nitrilo del **aldicarb**. Estos análisis complejos, cuando están disponibles, pueden ser útiles para identificar el agente responsable y seguir el curso de la eliminación de carbamatos.

Tratamiento de la toxicosis por insecticidas de carbamato de N-metilo

PRECAUCIÓN: *Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropa muy contaminada y con el vómito. Use guantes de caucho mientras lava el pesticida de la piel y el cabello. Los guantes de vinilo no brindan protección.*

1. Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas. Intube al paciente y aspire las secreciones con un dispositivo de succión de gran diámetro si es necesario. Administre oxígeno mediante ventilación pulmonar mecánica si la respiración ha disminuido. Mejore al máximo la oxigenación tisular antes de administrar atropina para minimizar el riesgo de fibrilación ventricular. En intoxicaciones graves, puede ser necesario mantener la ventilación pulmonar mecánica durante varios días.
2. Administre sulfato de atropina por vía intravenosa o, si no es posible la inyección intravenosa, por vía intramuscular. La atropina se puede administrar en pequeñas dosis a través de un tubo endotraqueal si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. Los carbamatos

PRODUCTOS COMERCIALES

Altamente tóxicos¹

aldicarb (Temik)

aminocarb² (Matacil)

bendiocarb² (Ficam, Dycarb, Multamat, Niomil, Tattoo, Turcam)

carbofurán (Furadan)

cloetocarb² (Lance)

formetanato (Carzol)

isolán² (Primin)

metiocarb (Mesurol)

metomilo (Lannate, Nudrin)

oxamilo (Vydate L, DPX 1410)

Moderadamente tóxicos¹

bufencarb² (Metalkamate, Bux)

carbarilo (Sevin, Dicarbam)

dimetán² (Dimethan)

dioxacarb² (Elecron, Famid)

isoprocacarb² (Etrofolan, MIPC)

pirimicarb² (Pirimor, Abol, Aficida, Aphox, Fernos, Rapid)

promecarb² (Carbamult)

propoxur (Aprocarb, Baygon, varios productos contra pulgas y garrapatas)

trimetacarb² (Landrin, Broot)

¹ Los carbamatos de N-metilo "altamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ oral (rata) inferiores o iguales a 50 mg/kg de peso corporal; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD₅₀ superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

² Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

se pueden revertir con dosis más pequeñas de atropina que las requeridas para revertir los organofosforados, aunque la dosis requerida sigue siendo considerablemente mayor que la requerida para atropinizar a un paciente no intoxicado.^{17, 18} Un error común en el esquema posológico es administrar muy poca atropina inicialmente para lograr la atropinización oportuna. Las personas con una intoxicación grave pueden presentar una notable tolerancia a la atropina y requerir dosis elevadas.¹⁴ (Consulte el esquema posológico a continuación).

El objetivo del tratamiento con antídoto con atropina es antagonizar los efectos de las concentraciones excesivas de acetilcolina en órganos específicos que tienen receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la AChE ni acelera la excreción o descomposición del carbamato. Pueden ser necesarias múltiples dosis de atropina, ya que puede ocurrir un recrudecimiento de la intoxicación si las concentraciones tisulares del tóxico permanecen elevadas cuando el efecto del antídoto desaparece. La atropina es eficaz contra las manifestaciones muscarínicas, pero es ineficaz contra las acciones nicotínicas, específicamente debilidad y espasmos musculares, y depresión respiratoria. A pesar de estas limitaciones, la atropina suele ser un agente que salva vidas en las intoxicaciones por carbamato de N-metilo.

Vuelva a evaluar el cuadro clínico después de administrar la dosis de carga adecuada. Si los síntomas persisten, pero los antecedentes son compatibles con intoxicación por carbamatos, continúe el tratamiento con atropina. Sin embargo, si el cuadro clínico no está claro, los médicos deben reevaluar y considerar causas alternativas de intoxicación, como la intoxicación por insecticidas piretroides, que puede causar un cuadro clínico semejante.

En intoxicaciones moderadamente graves (hipersecreción y otras manifestaciones en órganos específicos sin depresión del sistema nervioso central), los siguientes esquemas posológicos han demostrado ser eficaces:

Dosis de atropina

Adultos y niños mayores de 12 años

- **Dosis inicial: 1-3 mg por vía intravenosa. Repita a los 3-5 minutos si no hay cambios en los síntomas clínicos. La dosis puede duplicarse con cada administración hasta que el paciente esté atropinizado. Una vez que se ha logrado una atropinización adecuada, se puede mantener al paciente con una perfusión continua de atropina a aproximadamente el 10-20 % de la dosis de carga y ajustarla en función del efecto.^{18, 19, 20, 21} Los ruidos respiratorios claros y la ausencia de secreciones pulmonares son el criterio de valoración principal. Otros signos de atropinización incluyen enrojecimiento, sequedad bucal y pupilas dilatadas; puede producirse taquicardia (pulsos de 140 por minuto). Al comienzo del tratamiento, controle la mejora de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (por encima de 80 latidos/minuto), el tamaño normal de las pupilas, y el secado de la piel y de las axilas.^{20, 21} También se encuentran disponibles autoinyectores que contienen 2,0 mg de atropina para inyección intramuscular.**

ADVERTENCIA: Las intoxicaciones en las que se han ingerido concentrados de pesticidas carbámicos líquidos pueden complicarse por la aspiración de hidrocarburos. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responden a la atropina y deben tratarse como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Continúa en la página siguiente.

Dosis de atropina, continuación

Niños menores de 12 años

- **Dosis inicial: 0,02 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa. Al igual que en los adultos, duplique la dosis cada 5 minutos hasta controlar las secreciones pulmonares. Considere la perfusión continua al 10-20 % de la dosis de carga requerida y ajústela según sea necesario. Los signos de atropinización, que incluyen enrojecimiento, sequedad bucal, pupilas dilatadas y frecuencia cardíaca, varían según la edad del niño; los niños pequeños tienen una frecuencia cercana a 200. Los crepitantes en las bases pulmonares casi siempre indican una atropinización inadecuada, y la mejora pulmonar puede no ser paralela a otros signos. La continuación o reaparición de los signos colinérgicos indica la necesidad de más atropina.**

El objetivo del tratamiento con atropina es la reversión de las manifestaciones muscarínicas, más que un esquema posológico específico.

NOTA: *Las personas no intoxicadas o con una ligera intoxicación por carbamatos de N-metilo pueden presentar signos de toxicidad por atropina debido a grandes dosis, tales como fiebre, fibrilaciones musculares y delirio. Si estos signos aparecen y se convierten en los efectos clínicos predominantes, se debe suspender la administración de atropina, al menos temporalmente, mientras se reevalúa la gravedad de la intoxicación.*

3. Guarde una muestra de orina para el análisis de metabolitos si es necesario identificar el agente responsable de la intoxicación.
4. Considere la pralidoxima en casos de intoxicación mixta por carbamato/organofosforados y en casos de un pesticida desconocido que causa síntomas muscarínicos (consulte el **Capítulo 5, Insecticidas organofosforados**, subsección *Tratamiento*, punto 5, página 49).^{22, 23} La pralidoxima se ha utilizado en algunos casos de intoxicación por carbamatos, aunque otros casos se han resuelto solo con cuidados de apoyo.^{24, 25} La pralidoxima probablemente tiene poco valor en las intoxicaciones por carbamato de N-metilo y no está indicada en intoxicaciones aisladas por carbamato. La atropina sola suele ser eficaz.
5. Descontamine simultáneamente con cualquier medida de reanimación y de antídotos que sea necesaria para preservar la vida. La contaminación de los ojos debe eliminarse enjuagándolos con abundante agua limpia. Para las personas asintomáticas que están alertas y físicamente estables, se debe descontaminar la piel como se describió anteriormente en el **Capítulo 3, Principios generales**. En concreto, se debe lavar la piel y el cabello con agua y jabón. El personal a cargo de la atención debe tomar precauciones, incluido el uso de guantes de caucho, para evitar la contaminación. La ropa contaminada se debe retirar, embolsar y lavar rápidamente antes de devolverla, y se deben desechar artículos como zapatos, botas y cascos.
6. Considere la descontaminación digestiva si se ha ingerido carbamato de N-metilo en una cantidad suficiente como para causar una probable intoxicación. Si el paciente lo ha ingerido recientemente y aún está asintomático, la adsorción del veneno con carbón activado puede ser beneficiosa. Si el paciente ya ha vomitado o

es sintomático, lo cual es muy probable en intoxicaciones significativas, se debe prestar atención al oxígeno, la protección de las vías respiratorias y la atropina. En el caso de ingestiones significativas, la diarrea o los vómitos son tan constantes que no están indicadas la adsorción de carbón y la catarsis.

7. Observe al paciente durante al menos 24-48 horas para garantizar que los síntomas (sudoración, alteraciones visuales, vómitos, diarrea, malestar torácico y abdominal y a veces, edema pulmonar) no reaparezcan mientras se suspende la atropinización. El período de observación debería ser más largo en el caso de la ingestión de pesticidas mixtos debido a los síntomas prolongados y tardíos asociados con la intoxicación por organofosforados. A medida que la dosis de atropina se reduce con el tiempo, revise las bases pulmonares con frecuencia para detectar crepitantes. La atropinización debe restablecerse rápidamente si se escuchan crepitantes o si regresa la miosis, la sudoración u otros signos de intoxicación.
8. Controle cuidadosamente la ventilación pulmonar, en particular en el caso de intoxicaciones por dosis elevadas de carbamatos de N-metilo, incluso después de la recuperación de la sintomatología muscarínica, para prevenir la insuficiencia respiratoria.
9. Controle el estado cardíaco en pacientes con intoxicación grave mediante el registro continuo de ECG.
10. Administre aminas adrenérgicas (morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina) solo si existe una indicación específica, como hipotensión marcada. De lo contrario, probablemente estén contraindicadas en casos de intoxicación por carbamato de N-metilo.
11. Trate los casos en los que se hayan ingerido concentrados líquidos de algunos carbamatos formulados con una base de productos derivados del petróleo como el síndrome de dificultad respiratoria aguda. La aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responderán a la atropina.
12. No administre atropina a modo de profilaxis a trabajadores expuestos a pesticidas de carbamato de N-metilo. La dosis profiláctica puede ocultar los primeros signos y síntomas de intoxicación por carbamato y puede permitir de esta forma que el trabajador siga estando expuesto y posiblemente avance a una intoxicación más grave. La atropina puede aumentar los riesgos para la salud en un entorno de trabajo agrícola, lo que perjudica la pérdida de calor (debido a la reducción de la sudoración) y la capacidad para operar equipos mecánicos (debido a la visión borrosa causada por la midriasis).

Referencias

1. Micromedex I. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances: NIOSH; 1991.
2. Lifshitz M, Shahak E, Bolotin A, Sofer S. Carbamate poisoning in early childhood and in adults. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(1):25-27.
3. Ragouc-Sengler C, Tracqui A, Chavonnet A, et al. Aldicarb poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:657-662.
4. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics.* Jan 1988;81(1):121-126.
5. Tsatsakis AM, Bertsias GK, Mammias IN, Stiakakis I, Georgopoulos DB. Acute fatal poisoning by methomyl caused by inhalation and transdermal absorption. *Bull Environ Contam Toxicol.* Apr 2001;66(4):415-420.
6. Yamazaki M, Terada M, Kuroki H, Honda K, Matoba R, Mitsukuni Y. Pesticide poisoning initially suspected as a natural death. *J Forensic Sci.* Jan 2001;46(1):165-170.
7. Echobichon DJ. Toxic effect of pesticides. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:659.
8. Jokanovic M, Maksimovic M. Abnormal cholinesterase activity: understanding and interpretation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* Jan 1997;35(1):11-16.
9. Rotenberg M, Almog S. Evaluation of the decarbamylation process of cholinesterase during assay of enzyme activity. *Clin Chim Acta.* Sep 15 1995;240(2):107-116.
10. Saadeh AM. Metabolic complications of organophosphate and carbamate poisoning. *Trop Doct.* Jul 2001;31(3):149-152.
11. Brahma N, Blel Y, Kouraihi N, Abidi N, Thabet H, Amamou M. Acute pancreatitis subsequent to voluntary methomyl and dichlorvos intoxication. *Pancreas.* Nov 2005;31(4):424-427.
12. Rizos E, Liberopoulos E, Kosta P, Efremidis S, Elisaf M. Carbofuran-induced acute pancreatitis. *JOP.* Jan 2004;5(1):44-47.
13. Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics.* Aug 1992;90(2 Pt 1):204-206.
14. Nelson LS, Perrone J, DeRoos F, Stork C, Hoffman RS. Aldicarb poisoning by an illicit rodenticide imported into the United States: Tres Pasitos. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(5):447-452.
15. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr Emerg Care.* Apr 1999;15(2):102-103.
16. Verhulst L, Waggie Z, Hatherill M, Reynolds L, Argent A. Presentation and outcome of severe anticholinesterase insecticide poisoning. *Arch Dis Child.* May 2002;86(5):352-355.
17. Goswamy R, Chaudhuri A, Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart Lung.* Nov-Dec 1994;23(6):466-472.
18. Perera PM, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol.* Jun 2008;27(6):513-518.
19. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(6):865-875.
20. Eddleston M, Dawson A, Karaliedde L, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* Dec 2004;8(6):R391-397.
21. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* Mar 24 2007;334(7594):629-634.

22. Kurtz PH. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am J Emerg Med.* Jan 1990;8(1):68-70.
23. Lifshitz M, Sofer S, Shahak E, Rotenberg M, Almog S, Tamiri T. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics.* Apr 1994;93(4):652-655.
24. Park CH, Kim KI, Park SK, Lee CH. Carbamate poisoning: high resolution CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* Jan-Feb 2000;24(1):52-54.
25. CDC. Poisonings Associated with Illegal Use of Aldicarb as a Rodenticide — New York City, 1994-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(41):961-963.