



INTOXICACIÓ PER ORGANOFOSFORATS



Elisabet Leiva Badosa
Maria Perayre Badia

ACMB, 20 de desembre de 2005

Intoxicació per OP

- ✓ Pesticides
- ✓ Organofosforats:
 - Estructura
 - Farmacocinètica
 - Mecanisme d'acció
- ✓ Toxicitat dels OP (oxidemeton-metil)
- ✓ Clínica de toxicitat per OP
- ✓ Paràmetres bioquímics
- ✓ Tractament intoxicació
 - Oximes
- ✓ Desenvolupament cas clínic



Pesticides

- ✓ Qualsevol agent físic, químic o biològic destinat al control de plagues
- ✓ **Utilitats:** Agricultura (Insecticides, helminticides, acaricides, nematocides, herbicides i fungicides)
Salut pública (control de malalties transmissibles per vectors)
- ✓ **Tipus de pesticides:**
 - Insecticides: **Organofosforats**, N-metil carbamats, organoclorats, origen biològic, acaricides, repel·lents i altres
 - Herbicides: pesticides clorfenoxils (àcids, sals, ésters), pentaclorfenol, nitrofenols i nitrocresols, paraquat, diquat i altres
 - Altres: pesticides arsenicals, fungicides, fumigants, rodenticides, desinfectants



Pesticides

Agents sintètics nous tant pels humans com pel medi ambient:

- ✎ Desenvolupats als 40'
- ✎ 891 pesticides (US EPA, 1999)
- ✎ 523 aprovats per alimentació

Segons la OMS,

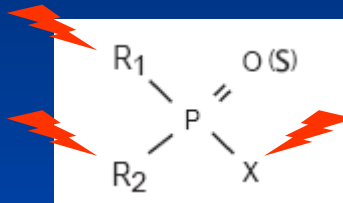
- ✎ Aprox. 3 milions d'intoxicacions agudes
- ✎ Aprox. 300.000 morts anuals per pesticides
- ✎ Intoxicacions per OP: 80% de les intox per pesticides



Mortalitat en intoxicats: 10-20% (50-70%, alguns pesticides)

0,3%, per altres intoxicacions (no pesticides)

OP: estructura i farmacocinètica



Compostos altament lipòfils

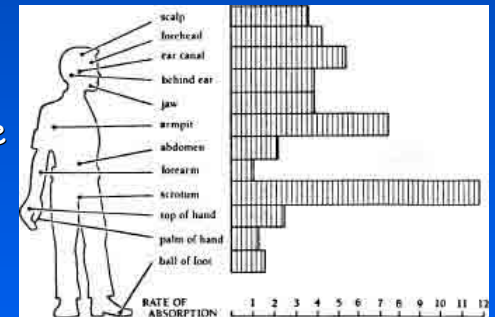
✓ **Absorció:** atravessen fàcilment les membranes biològiques

✓ Via pulmonar (membranes alveolars) - > ràpid

✓ Via dèrmica (pell i ulls)

En fx. del tòxic, TA emprat en formulació i la zona de contacte

✓ Via oral (mucosa gàstrica)



Paratió: DL_{50} oral = 3-8mg/kg

✓ **Distribució:** Vd alt, especialment en el teixit adipós

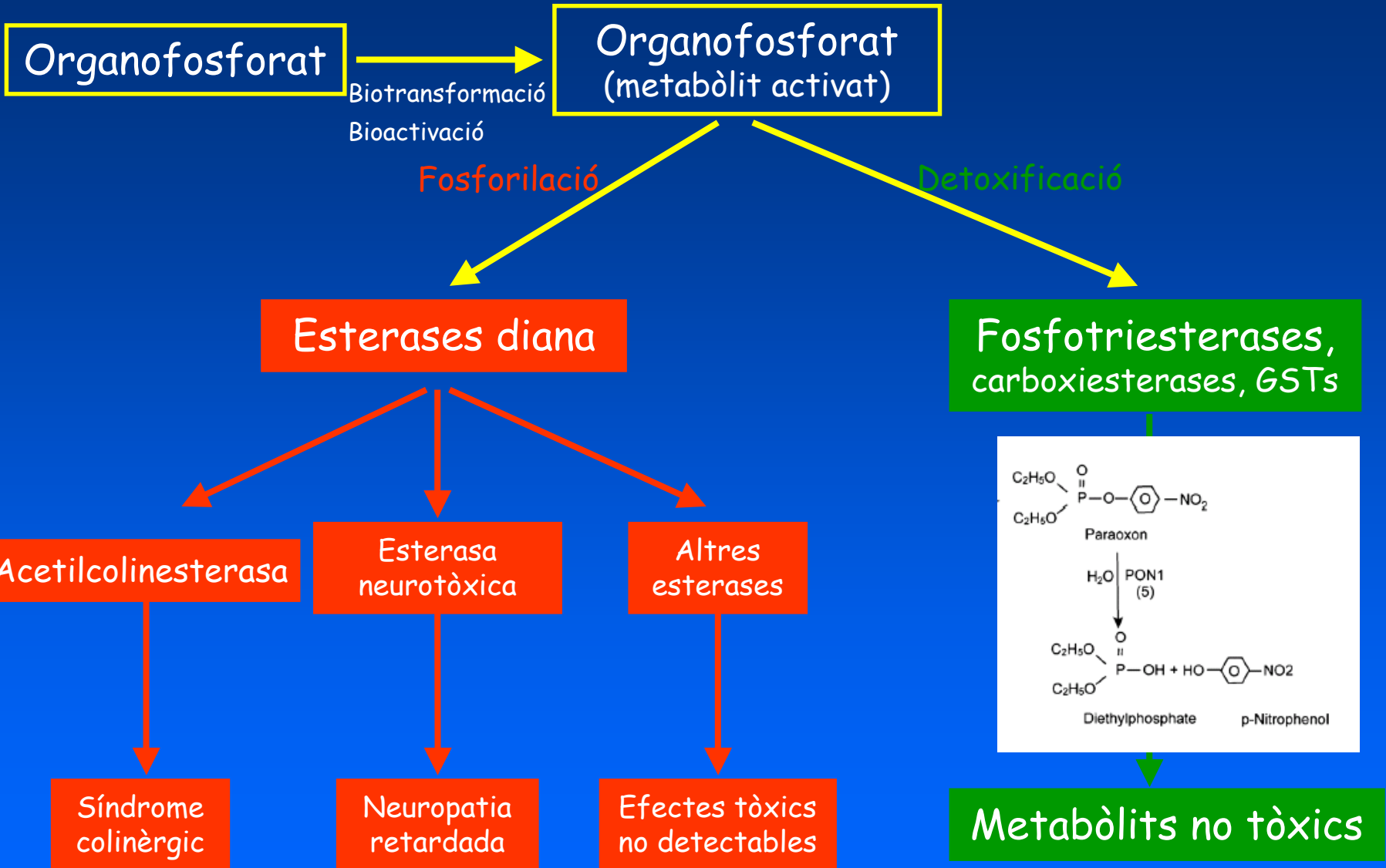
✓ **Metabolisme:** es degraden ràpidament

✓ **Eliminació:** prcl. via urinària

DL_{50} dèrmica = 1.5g/kg

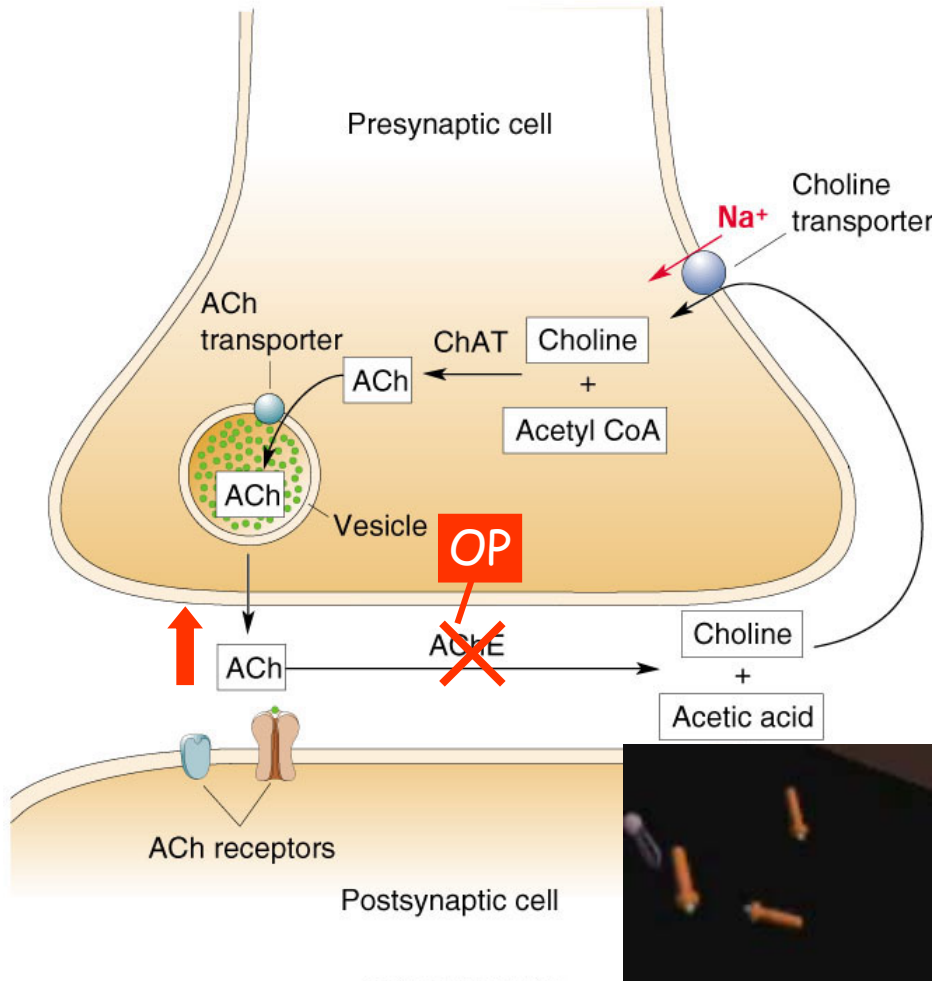
Metabolisme dels compostos OP

Intoxicació per OP:
Tòxic

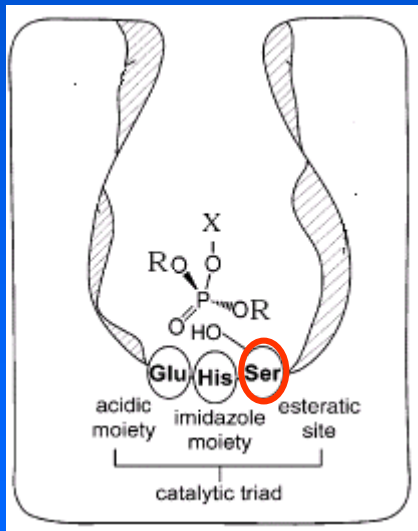
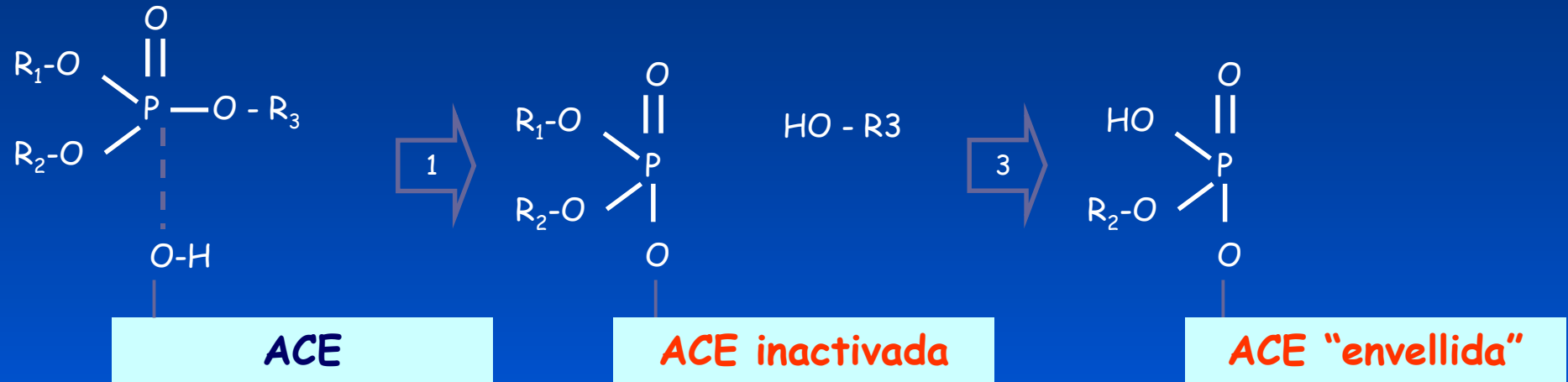


Diana principal dels OP: Inhibició de l'ACE

Figure 6.10
The life cycle of ACh.



Mecanisme d'acció dels OP-ACE





Toxicitat dels OP

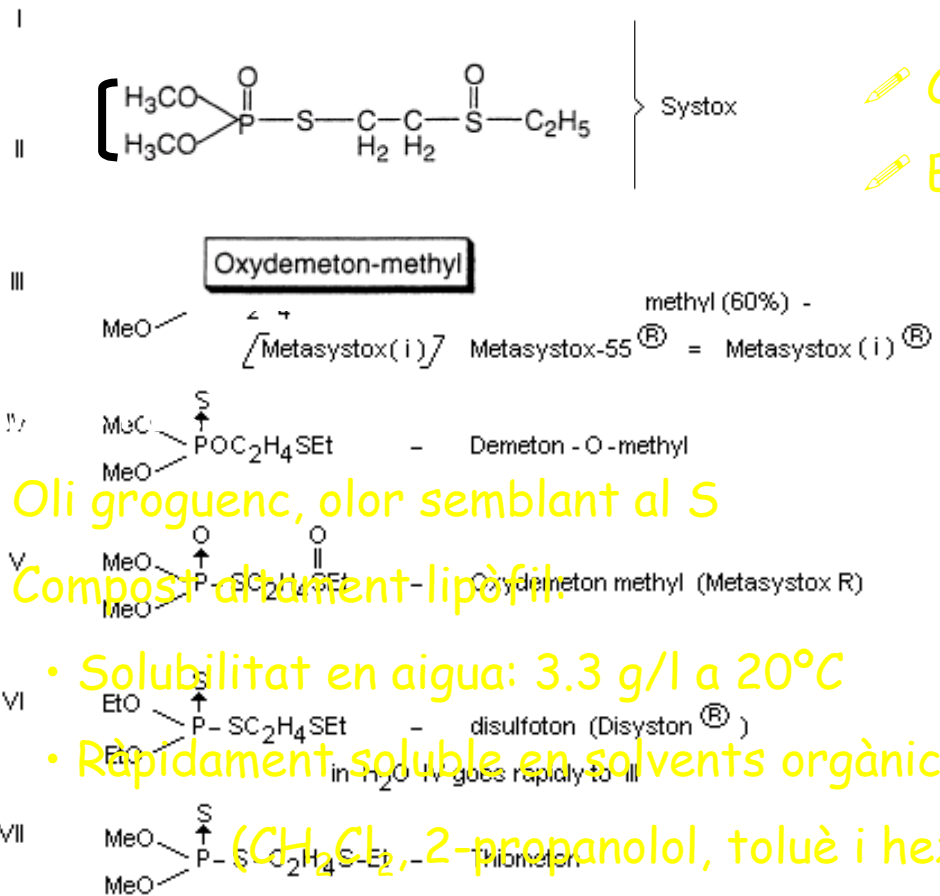
En funció de:

- Variabilitat interindividual (susceptibilitat genètica)
- Lipofília de tòxic
- Metabolisme
- Selectivitat per l'ACE o altres esterases
- Grups units a l'àtom de fòsfor
- Velocitat d'envelliment de l'enzim fosforilat

Oxidemeton-metil

Insecticida i acaricida

DEMETON GROUP



TOXICITAT

✎ Categoria I (altament tòxic) - OMS

✎ En rates, DL₅₀ oral= 135mg/kg

DL₅₀ cutànea= 116mg/kg

DC₅₀ inhalada= 500mg/m³

✎ Oli groguenc, olor semblant al S

✎ Compost altament lipòfil

• Solubilitat en aigua: 3.3 g/l a 20°C

• Ràpidament soluble en solvents orgànics polars

(CH₂Cl₂, 2-propanolol, toluè i hexà)

• Coeficient de partició: 1.32



Toxicologia dels insecticides OPs

1. Síndrome colinèrgic: intoxicació aguda
2. Síndrome intermig: 24-96 hores post-exposició
3. Neuropatia retardada: 1-2 setmanes post-exposició aguda, poc freqüent

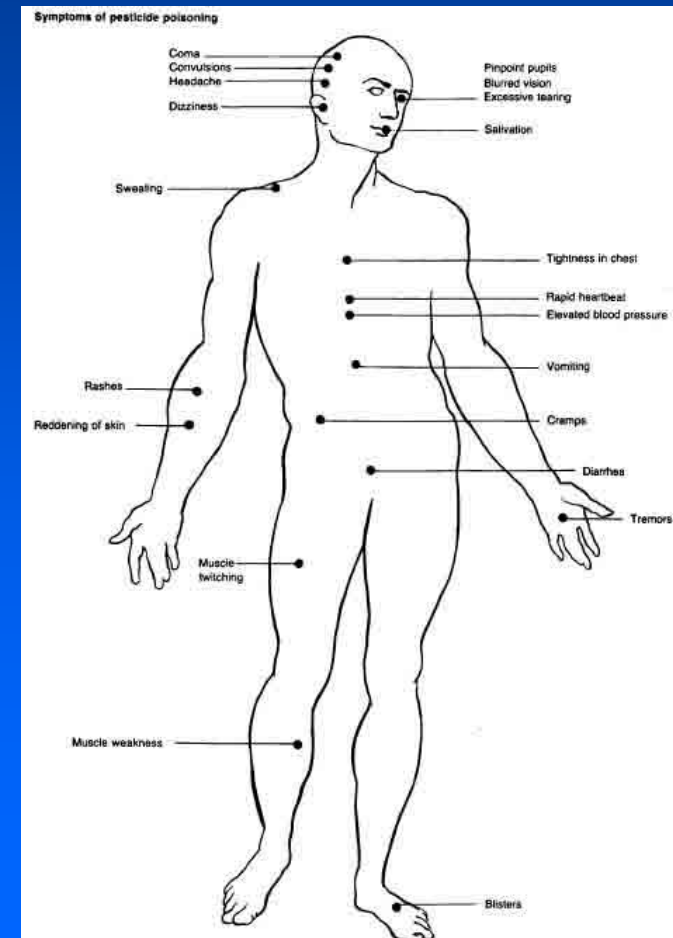
1. Síndrome colinèrgic

Sobreestimulació dels receptors d'acetilcolina

Efectes colinèrgics

Muscarínics	Salivació, llagimeig, diarrea, calambres abdominals, ↑diurèsis, nàusees, vòmits, miosis, bradicàrdia i bloqueig cardíac, broncoconstricció, ↑secrecions bronquials, sudoració
Nicotínics	Fatiga muscular, debilitat, tremolor, fasciculacions, dísipnea, paràlisi, taquicàrdia, hipertensió
SNC	Ansietat, inquietud, insomni, malsons, confusió, neurosi, inestabilitat emocional, dificultat parla, debilitat general, convulsions, depressió resp. i CV, coma

autonòmica



1. Síndrome colinèrgic

- Inicialment: mal de cap, nàusees, mareig, hipersecreció
- Síntomes crítics: respiratoris
 - parada respiratòria, bruscament
 - broncorrea i broncoespasme (dificultat en oxigenació)
- Intoxicació greu: inconsciència, convulsions i depressió respiratòria

Causa MORT: fallada respiratòria

1. Inhibició dels centres respiratoris a nivell central
2. Broncoconstricció
3. ↑ Secreció bronquial
4. Paràlisi de la musculatura respiratòria



2. Síndrome intermig

Aparició post-crisi colinèrgica aguda (24-96h post exposició)

Associat a alguns OP (paration, metilparation, diazinon, malation)

Simptomatologia:

- paràlisi respiratòria aguda
- debilitat muscular (facial, coll i m. proximals de les extremitats)
- paràlisi dels nervis cranials (extraocular, ptosi, diplopia, disfàgia, disfonia, dif. mastegar,...)
- depressió dels reflexes tendinosos
- no simptomatologia muscarínica

2. Síndrome intermig

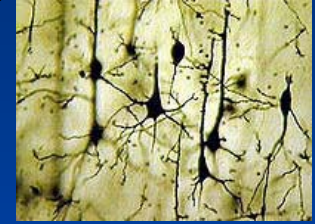
Etiologia desconeguda

Hipòtesis:

- Inici tardà del tractament amb oximes (després de l'envelliment)
(Risc d'aparició del SI i T inici Oximes)
- Tractament inadequat amb oximes degut a OPs molt potents o molt lipòfils ($\uparrow t_{1/2}$)
- Disfunció unió neuromuscular x inhibició prolongada de les ACEs
- Desenvolupament d'una miopatia necrotitzant
- Deplexió de Calci en el miòcits

3. Neuropatia retardada

Aparició tardana: 2-3 setmanes post-exposició



Simptomatologia: Formigueig de mans i peus ⇒ Pèrdua de sensibilitat, debilitat muscular progressiva (inferiors a superiors) i flacidesa dels músculs esquelètics distals ⇒ Atàxia

Recuperació: intoxicacions lleus - en varis mesos

intoxicacions greus - símptomes persistents

Poc freqüent: OP descrits (metamidofós, triclorfon, clorpirofos) + exposicions extremadament altes

3. Neuropatia retardada

Fisiopatologia:

- Lesió primària: canvi degeneratiu bilateral a nivell distal dels axons + terminacions ⇒ fibres centrals i perifèriques llargament mielinitzades ⇒ alt. mielina
- Inhibició esterasa neurotòxica (fx fisiològica desconeguda)

Requisits: OPs que permeti un procés d'envelliment de l'esterasa neuropàtica

Manifestacions: envelliment del 70%

Paràmetres bioquímics

Biomarcadors d'activitat

- ✓ **Acetilcolinesterasa eritrocítica**
 - estructura idèntica a ACE de múscul esquelètic i teixit nerviós
 - determinació no requereix biopsia
 - marcador + fiable de l'act. de l'ACE en el SNC, teixit perifèric i múscul
 - Recuperació de l'activitat: 1-3 mesos
- ✓ **Colinesterasa plasmàtica, pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa**
 - proteïna hepàtica present en plasma, cor i en el cervell
 - funció endògena desconeguda
 - ↓ + ràpida activitat post-exposició
 - 40-50% d'inhibició: 1ers símptomes de toxicitat
 - 80% d'inhibició: efectes neuromusculars greus
 - Recuperació de l'activitat: dies a setmanes

Paràmetres bioquímics

Biomarcadors d'activitat

Inconvenients:

Rangs de normalitat molt amplis i variabilitat interindividual

↓ ACE eritrocítica

- factors que ↓ $t_{1/2}$ eritròcits (hemoglobinopaties)

↓ Colinesterara plasmàtica

- exposicions continuades a D baixes
- malnutrició,
- hepatitis, cirrosi, alcoholisme crònic
- fàrmacs (succinilcolina, lidocaïna, anticonceptius, metoclopramida)
- tòxics (cocaïna, sals de benzalconi, compostos de Hg orgànic,...)



Determinacions seriades:

Velocitat de reducció i augment de l'activitat

Cas clínic



Home de 67 anys

Antecedents: enolisme moderat-sever, HTA, cardiopatia isquèmica, pròtesi ocular esquerra.

Acut a un altre hospital: 4 hores post-ingesta de **oxydemeton metil** (Metasystox®)

Intent d'autolisi

Tractament inicial: rentat gàstric + 1a. dosi de carbó actiu.

Urgències: per "observació i endoscòpia"

Exploració física:

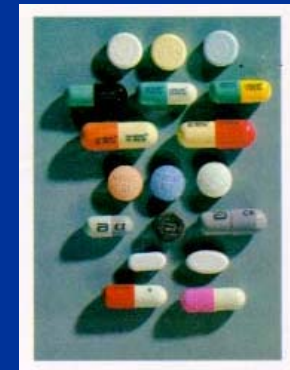
- Conscient i orientat. Glasgow 7
- Sudoració profusa, sialorrea, llagimeig abundant
- Dolor difús de tipus còlic amb nàusees i vòmits
- No dèficit motor
- Alguna fasciculació perceptible a les 2 cuixes
- Reflexes osteotendinosos
- Freq. cardíaca: 56 puls/min
- Freq. respiratòria: 16 resp/min
- P arterial: 89/60 mmHg
- T: 35°C

Gasometria: Hipoventilat

- SO_2 : 71.8%
- pO_2 : 39mmHg (norm: 83-103)
- pCO_2 : 45.2 mmHg (norm: 35-48)
- pH 7.372



Actitud terapèutica davant del pacient intoxicat



Actitud terapèutica davant del pacient intoxicat

Protecció aèria, ventilació

- **Simptomalologia respiratòria**
 - assegurar la via aèria
 - intubar pacient, aspirar secrecions
 - ventilació mecànica assistida !!! Fasciculacions, debilitat muscular
 - !!! Broncorrea, broncoespasme

Descontaminació

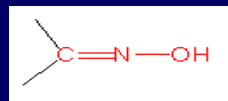
- pell, roba, cabells, ulls
- ??? Ingestes notables → adsorció amb carbó actiu/rentat GI contraI?

Control de les convulsions

- tto amb *benzodiazepines*
- Rarament persisteixen durant tto amb atropina+oxima

Teràpia anticolinèrgica: Atropina

Antídot: Oximes



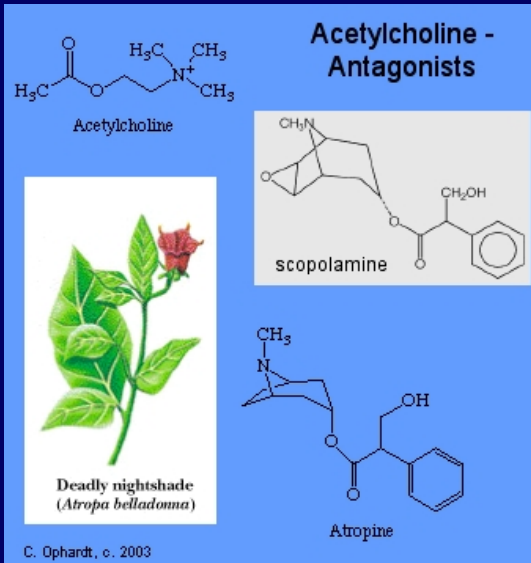
ⓘ Intox greus, OP lipòfils, metab. lenta → disposició tx ≈ 5-14 dies.

Observació, monitorització

- Assegurar no reaparició simpt.col. → ? Re-intro *Atropina*
- Monitorització cardio-pulmonar (ECG) } !!!Tx cardíaca d'alguns OP
- Monitorització ventilació pulmonar } !!!Insuf.resp dies post-intox

Noves aproximacions

Teràpia anticolinèrgica: Atropina



- ☺ **Antagonista competitiu de l'ACh**
- ☹ - no reactiva AChE-inh ni accelera la disposició de l'OP
- no act a nivell **R nicotínic** →
- ☞ *debilitat musc, mov incontrolats, depre resp*

!!! Al ↓ ef atropina → exacerbació SS intoxicació

- ✓ **Síntomes muscarínics** (broncoespasme, broncorrea, edema pulm...) →
- ✓ **estat de ventilació i d'oxigenació**

Dosificació:

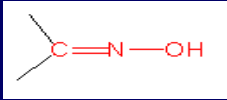
- iv (im) **2-4mg/15min** fins ctrlar símpt.muscarínica/signes atropinització.

Fins 300mg/d, infusió contínua

- ↓ dosi | quan SS estables durant 6h

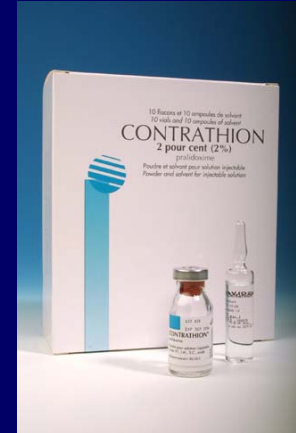
signes d'atropinització: envermelliment, sequetat bucal, midriasi, taquiC





Antídoto: Oximes

Reactiven les esterases inhibides per OP, per un pr.de desfosforilació →
reverteixen efectes muscarínics i nicotínics.



Reactivació de l'AChE-inh depèn de:

- càrrega del tòxic → re-inhibició de l'enzim
- temps entre intoxicació-adm oxima → envelliment de l'AChE-inh

Resultat del procés d'envelliment:



Finestra terapèutica del tto amb oximes

13h post-intox OP dimetilats

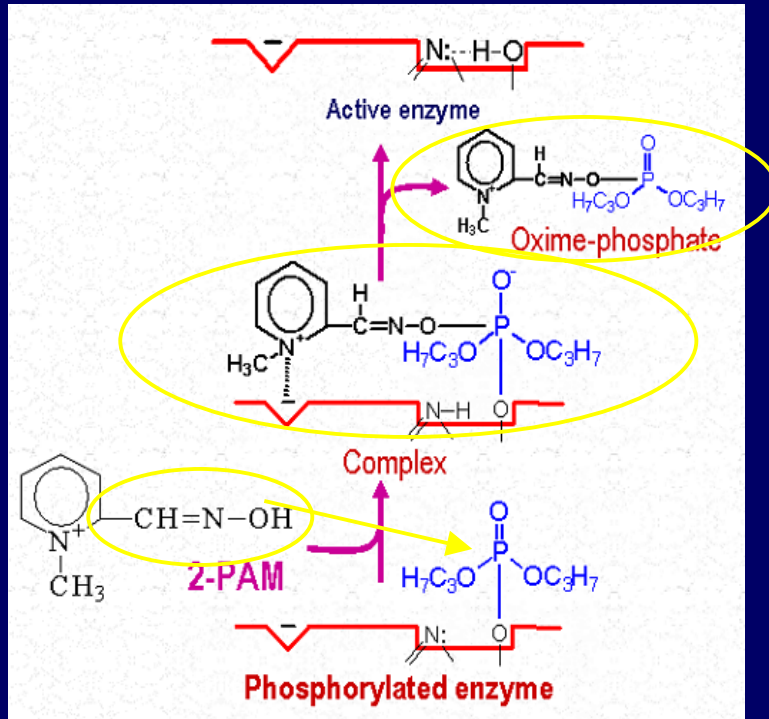
132h post-intox OP dietilats

Procés +ràpid en AChE-inh per OP dimetilats: $t_{1/2}$ envelliment AChE dimetil-fosforilada = 3.7h
 $t_{1/2}$ envelliment AChE dietil-fosforilada = 33h

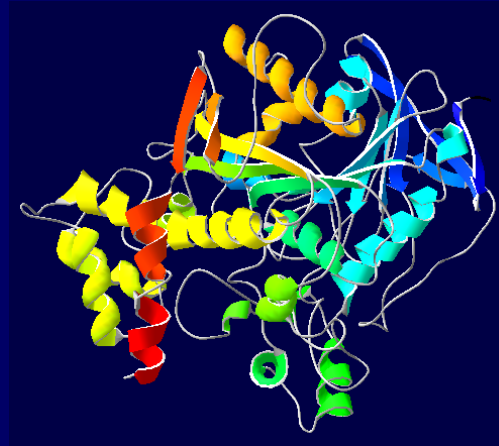


Antídot: Oximes

Reacció de reactivació de l'ACHe induïda per oximes:



Atac Nu^- al grup Fosforil de l'OP \rightarrow
transferència grup de l'ACHE-inh a l'Oxima
 \rightarrow regeneració enzim



Oximes emprades clínicament:

Obidoxima

Ex. *Dimetil-OP*: $10\mu\text{M}$ d'obidoxima \rightarrow reactivació 50% de l'ACHe-inh en <5 min.

$70\mu\text{M}$ de pralidoxima \rightarrow " " " "

Pralidoxima

Dietil-OP: obidoxima = 20x Pralidoxima per reactivar-los

Antídot: Oximes



Dosificació (2-PAM):

- 1-2g infusió iv lenta (im), repetir dosi 1-2h dps; i a intervals posteriors de 10-12h si cal.
- **Intoxicacions greus** → dosis poden fins i tot doblar-se.
- Casos aïllats descrits: **infusió contínua 500mg/h.**

Infusió contínua >48h post-intoxic



- ⊗ Abs continuada d'OP (*intoxic. suïcides* → *ingesta* ↑)
- ⊗ Transferència cnt d'OP lipòfil de tx gras a sang

OP remanent re-inhibirà l'ACHÉ acabada de reactivar



Signes d'atenció: *crisis hipertensives ocasionals, depressió resp durant o dps del tto.*

Actitud terapèutica davant del pacient intoxicat



Cas clínic



Evolució a urgències:

- mioclonia generalitzada; miosi
- desaturació (sat 82%) 2a a fasciculacions m.perif. i diafragma
- hipotensió i bradicàrdia (89/60 mmHg i 56 puls/min)

Atropina bolus + Pralidoxima 1g perfusió → ↓fasciculacions, còlics abdominals

Bolus de **Diazepam iv** → ctrl convulsions

25g Carbó actiu (2a dosi d'adsorbent)

Perfusió contínua **Pralidoxima 12g/24h**

Perfusió contínua **Atropina 20mg/24h**

IOT → protecció via aèria davant persistència convulsions

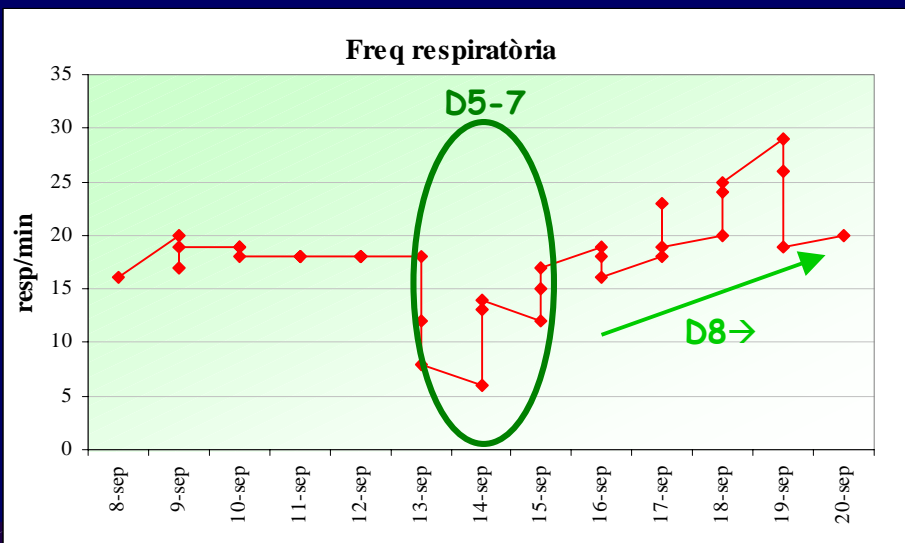
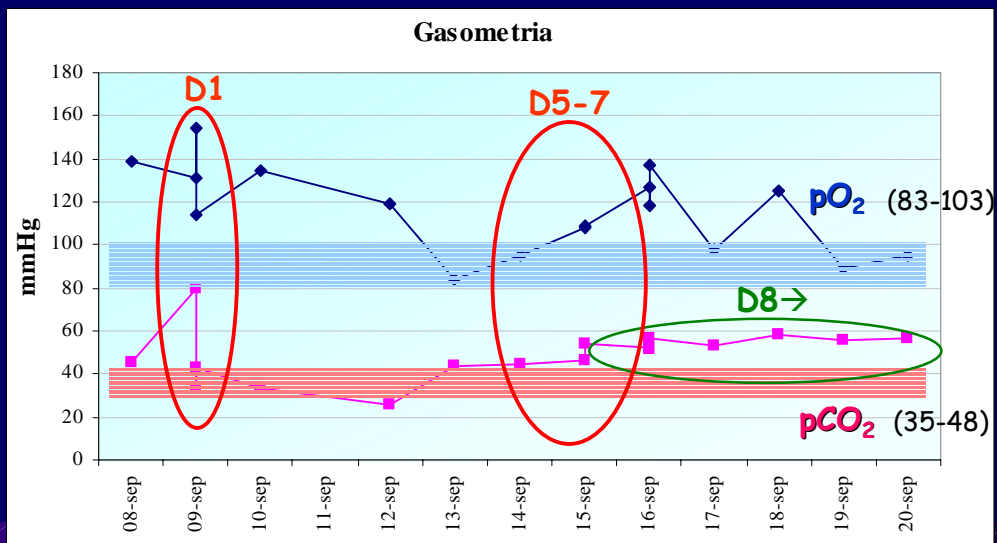
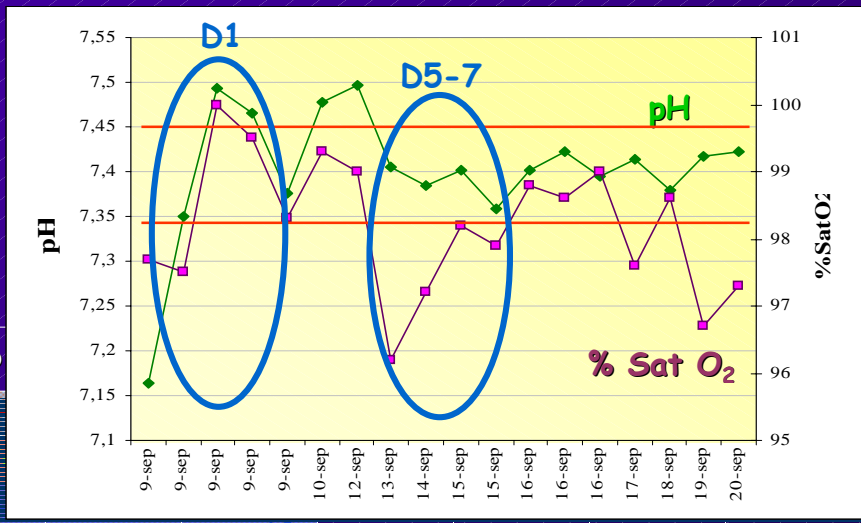


Ingrés a UCI

Evolució a UCI:



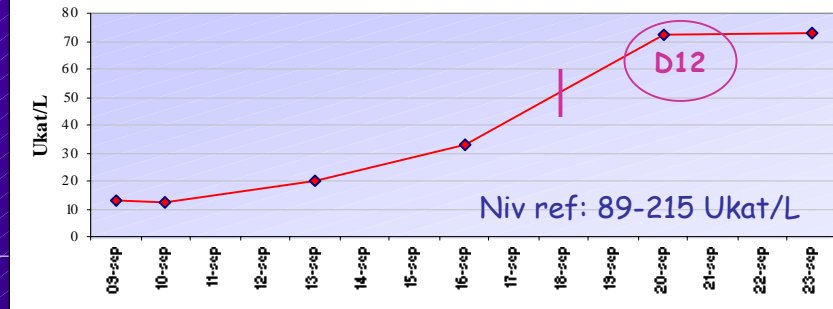
	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Pralidoxima						
Atropina						
Propofol 1%				50 ml/h		



Evolució a UCI:



Colinesterasa plasmàtica



	D1	D2	D3	D4	D5	D6	
Pralidoxima	Perf contínua 500mg/h (12g/d)				250mg/h (6g/d)		A
Atropina	Perfusió 3.5 mg/h (84mg/d)		40mg/d		24mg/d	44mg/d	I
Propofol 1%			30 ml/h				t
Símpt.nicotínica	Mioclonia gralitzada. Debilitat muscular toràcica → Sedat		Mioclonies facials aïllades		Recuperació progres- siva F EESS/II. Debilitat muscul		a
Símpt.muscarínica	Miosi, Peristaltisme ↑				Pupil.la N Perist.Ø	Midriasi reactiva ull D Millora peristaltisme en ↓Atropina	a
Símpt. resp	IOT				Desconnexió gradual VM → Tend. hipoventil.Entorpida per agitació		Extubat. Inici fisioT respiratòria
	Insuf resp inicial		Tend. hipoventilació x fatiga muscul		IR+ I ventilat		Millora resp. Tend. hipoventilació
Alt. concomitants			Agitació i desadaptació		Episodis d'agitació psicomotriu		a
					Haloperidol		n
					Clometiazol, Clorazepat		t
			Febre, broncorrea purulenta → Traquibronquitis HI Bacterièmia x catèter (S.epider)		Apirètic. ↓broncorrea, brncoaspmie lleu		a
				Amikacina 1g/24h Levofloxacino 500mg/12h		↓	

Sd.intermig: debilitat muscul proximal/facial, hipoventilació x fatiga muscul, estupor, agitació

9d
↓
Alta