

INTOXICACIÓN POR AMITRAZ. REPORTE DE DOS CASOS

Manuel Segundo Ramírez Sánchez (*), Yovanny Avelino Mújica (*)
Lima Carmine Pascuzzo (**), Manuel Ramírez Fernández (***)

RESUMEN:

Introducción: El incremento en la disponibilidad y uso de amitraz para el control de garrapatas en animales domésticos puede causar intoxicaciones accidentales en niños, con depresión severa del sistema nervioso central. Es necesario conocer el manejo correcto de esta intoxicación emergente. Reportamos los primeros casos de intoxicación aguda por amitraz en el estado Lara, en dos niñas quienes presentaron miosis pupilar y depresión del estado de conciencia. Una de ellas recibió varias dosis de atropina por los signos colinérgico-similares, sin respuesta; posteriormente mejoró con el tratamiento de sostén. A la otra paciente se le administró precozmente naloxona, observándose respuesta satisfactoria inmediata. *Arch Venez Pueric Pediatr 70 (3): 97 - 100*

Palabras clave: amitraz. intoxicación. plaguicida.

SUMMARY:

Introduction: Increase of availability and use of amitraz for tick control in domestic animal, may cause accidental poisoning in children with severe CNS depression. It is necessary to know the right management of this emerging poisoning. We report the first cases of acute amitraz poisoning in Lara state, in two children who developed pupilar myosis and nervous central system depression. One of them received several doses of atropine for cholinergic-like signs, without response, but finally she improved with support therapy; to the other patient naloxona was administered early, being observed immediate satisfactory response. *Arch Venez Pueric Pediatr 70 (3): 97 - 100*

Key words: amitraz. poisoning. pesticide.

INTRODUCCIÓN:

Las intoxicaciones por plaguicidas constituyen un problema de salud pública que afecta severamente a los niños, dada su mayor susceptibilidad; según la Organización Mundial de la Salud, todos los años ocurren entre uno y cinco millones de casos de intoxicaciones por plaguicidas, con varios miles de muertes, incluyendo niños.

En Venezuela se han reportado casos de intoxicaciones pediátricas por plaguicidas tales como: herbicidas (1,2), insecticidas inhibidores de colinesterasa (3,4) e insecticidas órgano clorados (5). Dichos tóxicos están disponibles en forma de plaguicidas agrícolas y domésticos, como bachaquicidas, garrapaticidas o miticidas, insecticidas y raticidas; ocasionando intoxicaciones pediátricas accidentales.

Modernos plaguicidas con disponibilidad doméstica creciente como el amitraz han surgido como causa de intoxica-

ciones en niños, desde la década pasada (6). El término intoxicación emergente ha sido acuñado, a partir de la definición del Centro de Control de Enfermedades (CDC), para patologías infecciosas según la cual las enfermedades emergentes son enfermedades infecciosas nuevas, re-emergentes ó infecciones multirresistentes, cuya incidencia en el hombre ha aumentado en los últimos veinte años o que amenazan con surgir repentinamente. Si se reemplaza el término infecciones por intoxicaciones, la definición se adapta completamente y se crea un concepto funcional útil para definir estos cuadros inexistentes en el pasado, que comienzan a aparecer progresivamente en países como Colombia, Argentina (7) y Venezuela (8,9).

Estos compuestos y sus combinaciones traen como consecuencia inevitable, nuevos tipos de intoxicación con características clínicas en muchos casos similares a las causadas por los viejos plaguicidas, pero que requieren medidas terapéuticas diferentes. Tal circunstancia es motivo de preocupación para el Centro Toxicológico Regional Dra. Elba Luz Bermúdez (CTRICO-ELB); que mediante la presentación de dos casos clínicos, alerta a la comunidad médica de la región centroccidental y del país, sobre el manejo adecuado de la intoxicación aguda por amitraz.

CASOS CLÍNICOS:

Caso N° 1: Se trata de escolar femenina de 7 años de edad (22 Kg.), previamente sana, sin antecedentes patológicos; quien fue llevada por la madre a centro asistencial pri-

- (*) Médico Toxicólogo. Centro Toxicológico Regional Centroccidental Dra. E. L. Bermúdez. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga Barquisimeto.
(**) Profesor Investigador Unidad de Investigaciones Bioquímicas Dr. JA Moreno Yáñez Decanato de Medicina Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado Barquisimeto
(***) Médico Unidad de Investigaciones Bioquímicas Dr. JA Moreno Yáñez. Decanato de Medicina Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto.
Correspondencia a nombre de: Dr. Manuel S Ramírez S. Sección de Farmacología Departamento de Ciencias Funcionales Decanato de Medicina Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Avenida Libertador con Avenida Andrés Bello, Barquisimeto 3001. Venezuela. manuelramirez@ucla.edu.ve, uec_edcht@yahoo.com, carminepl@ucla.edu.ve

vado por imposibilidad para despertarlo en horas de la mañana. Al interrogar al familiar se precisó que la paciente había ingerido la noche anterior, una cantidad indeterminada de un garrapaticida no identificado. Fue transferida posteriormente al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, donde ingresó en las siguientes condiciones clínicas: inconsciente, Glasgow: 6/15 puntos (apertura ocular: 1 punto, respuesta verbal: 1 punto, respuesta motora: 4 puntos), bradicardia y miosis pupilar; sin otras alteraciones al examen físico.

Considerando las manifestaciones clínicas y el antecedente de la ingestión de un plaguicida desconocido, se planteó el diagnóstico de síndrome colinérgico por insecticida inhibidor de colinesterasa. Se administraron varias dosis de atropina VIV a 0,01 mg / Kg. de peso (0,20 mg dosis cada 15 minutos), se realizó intubación endotraqueal y administró oxígeno, recibió además fluido terapia parenteral, lavado gástrico, carbón activado y catártico salino como medidas de descontaminación interna. Se tomaron muestras de sangre para colinesterasa plasmática, que reportó valores en 1.89 (VN 2-5 uc), equivalente a una inhibición de 5.5 %.

Se observó una respuesta parcial al tratamiento con atropina, con mejoría de la frecuencia cardíaca y el diámetro pupilar; persistiendo el deterioro del estado de conciencia (Glasgow 6/15). Se mantuvo atropinización con 0,20 mg VIV del fármaco cada 30 minutos. Se practicó tomografía axial computarizada de cráneo que reportó normal; se monitorearon estrechamente sus parámetros clínicos, para eventual admisión a la unidad de cuidados intensivos.

Posteriormente se pudo precisar el agente tóxico involucrado, tratándose de amitraz (TacTick®), el cual puede producir, tanto manifestaciones clínicas colinérgicas, como depresión prolongada del sistema nervioso central (SNC), similar a la intoxicación por compuestos opioides y a la muerte cerebral.

Se suspendió la atropina y se mantuvo el tratamiento de soporte, permaneciendo hemodinámicamente estable, con recuperación progresiva de la conciencia. Al egreso fue remitida al Programa de Atención al Niño y al Adolescente en Circunstancias Especialmente Dificiles (PANACED).

Caso N° 2: Lactante mayor femenina de 11 meses (10 Kg.), quien ingresó a un centro asistencia privado por presentar somnolencia, poco tiempo después de la ingestión accidental de una cantidad imprecisa del garrapaticida amitraz. Al examen físico se observó somnolienta, Glasgow: 10/15 (apertura ocular: 2 puntos, respuesta verbal: 4 puntos, respuesta motora: 4 puntos) además, sudoración profusa y miosis. El resto del examen físico no mostró alteraciones. El caso fue consultado telefónicamente al servicio del Centro Toxicológico Regional Dra. Elba L. Bermúdez, sugiriéndose naloxona VIV a 0,01 mg/Kg. de peso (0,1 mg), lavado gástrico, carbón activado y catártico salino. La respuesta a la

naloxona fue satisfactoria, no requiriendo dosis adicionales del fármaco. Egresó de ese centro en buenas condiciones generales posterior a 12 horas de observación.

DISCUSIÓN:

El amitraz es un acaricida e insecticida usado en el tratamiento de la escabiosis generalizada en perros y para el control de ácaros y garrapatas en bovinos y ovinos (10); es una alternativa frente a los plaguicidas piretroides, órgano clorados e inhibidores de la colinesterasa (11). Está disponible en muchos países desde 1974 y los reportes de intoxicaciones han venido en aumento en los últimos siete años (12). En Colombia se describen verdaderas epidemias por este producto (13). En Venezuela, el amitraz es comercializado en el mercado agropecuario tanto para el control de insectos chupadores, larvas de lepidópteros y ácaros en algunos cultivos, como antiparasitario externo de garrapatas, piojos y ácaros de la sarna de animales incluidas mascotas (14), circunstancia ésta que puede explicar su disponibilidad en muchos hogares.

La exposición a amitraz puede ocurrir por vía oral o dérmica (15), y en la mayoría de los niños la intoxicación se debe a la ingestión accidental del producto (16). Las manifestaciones clínicas de intoxicación aparecen dentro de 30-150 minutos después de la exposición oral o cutánea (17).

Los efectos farmacológicos del amitraz se explican por inhibición de la monoaminoxidasa, por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y por la activación adrenérgica alfa2 agonista; sin embargo, los efectos clínicos están generalmente relacionados con este último mecanismo (18), por ello es capaz de estimular dichos receptores tanto centrales como periféricos. Los efectos clínicos más comunes son inconciencia, somnolencia, insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, miosis, bradicardia e hipotermia (19), hipotensión arterial (20) y otros signos y síntomas similares a la sobredosis por clonidina (21, 22).

La terapéutica actual de la intoxicación aguda por amitraz incluye el tratamiento de soporte, oxigenoterapia, atropina, soluciones intravenosas, lavado gástrico y carbón activado (23); no se cuenta con un antídoto específico para revertir la depresión neurológica y respiratoria, y el paciente debe ser estrechamente monitoreado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (24), pudiendo permanecer en UCI hasta 62 horas (25).

La depresión del SNC puede alcanzar un Glasgow de 3 puntos (26) y existe la posibilidad de confundir el coma tóxico por amitraz, con un cuadro de muerte cerebral, debido a la abolición de los reflejos y la midriasis parálitica (27). La naloxona es un antagonista específico de receptores opioides, desprovisto de propiedades agonistas, lo cual la convierte en una herramienta diagnóstica terapéutica invaluable, para cualquier paciente con depresión respiratoria, coma o alteración del estado mental (28). A pesar de no considerarse

antídoto de la intoxicación por clonidina ni por amitraz, puede revertir la depresión neurológica reportada para ambos compuestos (29-31).

La naloxona también es útil para descartar la intoxicación por fármacos opioides u opioide-similares. Esta indicación de la naloxona puede ser excepcional en casos severos, en los cuales la depresión del SNC ha sido suficiente para superponerse clínicamente con síndromes opioides; por esta razón algunos investigadores señalan la posibilidad de administrar naloxona en tales circunstancias, aunque el agente tóxico no sea un opioide (20, 32-35).

En resumen, el antagonista naloxona permitiría, con muy pocos riesgos para el paciente y de manera rápida, aproximarnos al diagnóstico correcto de intoxicación por amitraz, descartando tanto muerte cerebral como intoxicación por opioides.

Considerando que el cuadro clínico puede confundirse con intoxicación por un insecticida inhibidor de colinesterasa (36), se recomienda evaluar la respuesta a la atropina, la cual bloquea las acciones de los compuestos anticolinesterasas sobre las células eefectoras autónomas, a nivel cortical y subcortical del SNC, cuyos receptores son de tipo muscarínico (37). Además, debe determinarse sistemáticamente la actividad de la colinesterasa plasmática. Así, el diagnóstico se basa en la respuesta concluyente e inequívoca a la atropina, entre otros signos sobre el estado de conciencia y en la disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática por encima del umbral de afectación del 20%.

En relación con las medidas de descontaminación interna, éstas son de gran utilidad en las intoxicaciones agudas si el tóxico ingresa por vía oral, pues permiten reducir su absorción gastrointestinal. Una de las contraindicaciones relativas del lavado gástrico es la depresión de SNC, por el riesgo de aspiración; por lo cual debe realizarse previamente la intubación endotraqueal (38). El carbón activado actúa como absorbente en la luz gastrointestinal, impidiendo la absorción de las sustancias ingeridas; además interrumpe la circulación entero hepática y absorbe sustancias que difunden pasiva o activamente desde el torrente sanguíneo hacia el tracto gastrointestinal. El catártico disminuye el tiempo de permanencia en el intestino, del complejo tóxico-carbón activado, evitando su liberación y ulterior absorción (39).

En el primero de los casos presentados, tanto por el antecedente de exposición reciente a un plaguicida desconocido, como por las manifestaciones clínicas colinérgicas y por la inhibición de la actividad de la colinesterasa plasmática, se planteó inicialmente el diagnóstico de intoxicación por plaguicida inhibidor de colinesterasa y se administró atropina intravenosa en dosis seriadas. La respuesta incompleta a la atropina, caracterizada por la persistencia de la depresión neurológica, así como la inhibición de la colinesterasa plasmática por debajo del umbral de afectación de 20%, plantearon la posibilidad de otra etiología: tóxica,

metabólica o traumática; finalmente se determinó que el plaguicida involucrado fue amitraz; de hecho, dentro de los diagnósticos diferenciales descritos en la literatura se incluye la intoxicación por insecticidas inhibidores de la colinesterasa (36) y la muerte cerebral (13,27). En este caso, habría sido deseable, para revertir rápidamente el coma, administrar naloxona intravenosa, considerando su utilidad en la intoxicación por clonidina, con un mecanismo de acción parecido al amitraz y efectos clínicos tóxicos opioide-similares. En el segundo caso, aunque la depresión de SNC fue menos severa y la cantidad de amitraz ingerida probablemente menor por su carácter accidental, la respuesta a la naloxona fue satisfactoria, indicando su posible utilidad.

En definitiva, por sus escasos efectos adversos y sus potenciales beneficios, se aconseja adicionar la naloxona al tratamiento estándar de la intoxicación por amitraz, cuando ésta curse con depresión del SNC.

REFERENCIAS:

- 1.- Ramírez M. Intoxicación por Paraquat: Supervivencia en tres casos pediátricos. *Tribuna Médica* 1988;53(9):28-30.
- 2.- Rivero C, Martínez E, Martínez R, González E, Espinoza OB, Irastorza IM, Ramírez M. Paraquat Poisoning in Children: Survival of three cases. *Vet Hum Tox* 1992;34(2):164-165.
- 3.- Espinoza Z, Álvarez J, Pasqualatto D, Pardo R. Síndrome Intermedio Secundario a la Ingestión de Insecticida Organofosforado Monocrotófos en Niños. A Propósito de Un Caso. XLIX Congreso Nacional de Pediatría. Resumen N° 143. S48. *Arch Venez Puer Pediatr* 2003; 66 (Supl 3).
- 4.- Chacón E, Sáez I, Perdomo María. Alerta: Intoxicación por Raticida "Campeón" en Adolescentes con Intento Suicida. L Congreso Nacional de Pediatría. Resumen N° 63. S21. *Arch Venez Puer Pediatr* 2004;67 (Supl 2).
- 5.- Orozco A, Villasmil G, González M, Rojas I. Intoxicación por Lindano. Reporte de Un Caso y Revisión Bibliográfica. L Congreso Nacional de Pediatría. Resumen N° 81. S27. *Arch Venez Puer Pediatr* 2004;67 (Supl 2).
- 6.- Yilmaz HL, Yildizdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child* Feb 2003;88 (2):130-4.
- 7.- Evangelista M, Prada DB, Ezpeleta D, Piola JC. Amitraz: Una Intoxicación Emergente. Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños (Sertox) 2004. Disponible en: www.sertox.com.ar/es/info/investigaciones/2004/0115_amitraz.htm (consulta 06 de Abril de 2007).
- 8.- Sánchez A, Guadarrama M, Lacruz L, Matos S. Intoxicación Aguda por Amitraz. LII Convención Anual AsoVAC. *Acta Científica Venezolana* 2003;54 (Sup. 1): 116.
- 9.- Ramírez M, Mujica Y, Pascuzzo-Lima C. Intoxicación Pediátrica por Amitraz. (En prensa). *Boletín Médico de Postgrado. UCLA* 2005;21(3).
- 10.- Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2000;19(8):431-433.
- 11.- Espinoza J. Productos Químicos de Uso Peligroso en el Hogar. Proyecto MINSAs/REPAMAR/CEPIS/OPS-OMS/GTZ 2000. Disponible en www.cepis.ops-oms.org.pdf (consulta 15 de Noviembre de 2005).

- 12.- Proudfoot AT. Poisoning with amitraz. *Toxicol Rev* 2003; 22(2): 71-4.
- 13.- Córdoba D, Gallegos H. Amitraz Cap 16. En: *Toxicología. Diario Córdoba*. 2001 4ª Edición. Manual Moderno. pp. 148-50.
- 14.- Anzola LH. Agroquímicos / Mascotas. Índice Agropecuario 2005. 30 Edición. pp D-48 y A-115. Maracay. Edo. Aragua.
- 15.- Kalyoncu M, Dilber E, Okten A. Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patients. *Human Exp Toxicol* 2002; 21(5): 269-272.
- 16.- Caksen H, Odabas D, Arslan S et al. Report of eight children with amitraz intoxication. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22(2):95-97.
- 17.- Atabek ME, Aydin K, Erkul I. Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21(1): 13-16
- 18.- Avsogullari L, Ikizceli I, Sungur M, Sozuer E, Akdur O, Yucei M. Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings and management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(1): 19-23.
- 19.- Doganay Z; Aygun D; Altintop L et al. Basic toxicological approach has been effective in two poisoned patients with amitraz ingestion: case reports. *Hum Exp Toxicol* 2002 Jan;21(1):55-7.
- 20.- Ertekin V; Alp H; Selimoglu MA et al. Amitraz poisoning in children: retrospective analysis of 21 cases. *J Int Med Res* 2002; 30(2): 203-205
- 21.- Barclay L. Accidental Amitraz Poisonings More Widely Recognized. *Arch Dis Child*. 2003;88:130-134. Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/449342>. (Consulta 6 de Abril de 2007).
- 22.- Elinav E, Shapira Y, Ofra Y, Hassin T, Ben-Dov IZ. Near-fatal amitraz intoxication: the overlooked pesticide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005Sep; 97 (3): 185-187.
- 23.- Aslan S, Bilge F, Aydin B, Ocak T, Uzkeser M, Katirci Y. Amitraz: An Unusual Aetiology of Ogilvie's Syndrome. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(9):481-83.
- 24.- Ulukaya S; Demirag K; Moral AR. Acute amitraz intoxication in human. *Intensive Care Med* May 2001;27(5):930-3
- 25.- Agin H, Calkavur S, Uzun H et al. Amitraz poisoning: clinical and laboratory findings. *Indian Pediatr* May 2004; 41(5):482-486.
- 26.- Gursoy S, Kunt N, Kaygusuz K, Kafali H. Intravenous amitraz poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43(2):113-116
- 27.- García E, Guerra A, González M, González S. Intoxicación por amitraz: Un agonista alfa 2 adrenérgico en un hombre de 21 años. *Acta Médica Colombiana* 1999; 24: 220-222.
- 28.- Weisman R. Naloxone. Antidotes in Depth. En: Goldfrank L, Flomenbaum M, Lewin N, Weisman R, Howland M, Kulberg A. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Third Edition. Appleton Century Crofts. 1986. p. 422.
- 29.- Ramírez M. Intoxicaciones Agudas en Pediatría. Aspectos Básicos Para el Diagnostico y Tratamiento: Síndrome Depresor SNC. 2006. Disponible en: http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/IntoxPediaticas.pdf. (Consulta 06 de Abril de 2007).
- 30.- Buck, ML. Naloxone for the Reversal of Opioid Adverse Effects. *Pediatr Pharm* 2002 8(8).
- 31.- Gitter MF, Cox R. Clonidine toxicity in an adolescent patient. *J Miss State Med Assoc* 2000 Oct; 41(10):757-9.
- 32.- Espinoza O, Maradei I, Ramirez M, Pascuzzo-Lima C. An unusual presentation of opioid-like syndrome in pediatric valproic acid poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2001 Jun;43(3): 178-179.
- 33.- Jeffrey DB, Volans GN. 1983. An investigation of the role of the specific opioid antagonist naloxone in clinical toxicology. *Hum Toxicol*; 2(2):227-231.
- 34.- Montero FJ. 1999. Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate. *Ann Emerg Med*; 33(3):357-358.
- 35.- Botero M, Enneking FK. Reversal of Prolonged Unconsciousness by Naloxone after an Intravascular Injection of a Local Anesthetic and Clonidine. *Anesth Analg* 1999; 88:1185-1186.
- 36.- Demirel Y, Yilmaz A, Gursoy S, Kaygusuz K, Mimaroglu C. Acute amitraz intoxication: retrospective analysis of 45 cases. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:613-617.
- 37.- Taylor P. Anticolinesterasas. En: Hardman J, Limbird L. editores. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman Gilman. 10ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2003. p. 190.
- 38.- Dreisbach R. Tratamiento de urgencia de las intoxicaciones. En: True BL, Dreisbach R. *Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach*. Manual Moderno. 7ª Edición. 2002. p. 21-28.
- 39.- Escalante P. Abordaje Terapéutico de las Intoxicaciones. En: Martínez O. *Temas de Pediatría: Intoxicaciones*. Asociación Mexicana de Pediatría. McGraw-Hill Editores SA de CV. 2004. p. 45-54.