

Asociación
Toxicológica
Argentina

ATENEOS INTERCENTROS Asociación Toxicológica Argentina

“CICLOPENTOLATO COMO DROGA DE ABUSO”

**MARÍA ELENA GÓMEZ
ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA
DIVISIÓN TOXICOLOGÍA
HTAL JUAN A FERNANDEZ**

25 de Junio de 2014

CASO CLÍNICO 1

- Paciente masculino de 41 años de edad
- Motivo de Ingreso: Ansiedad, angustia y fenómenos disociativos leves.
- Exámen Físico: midriasis bilateral, FC: 114 X', con rubefacción facial y sequedad de piel y mucosas. Sin otros signos anticolinérgicos. Presenta lesiones compatibles con venopunturas en ambos miembros superiores a predominio de brazo y antebrazo derecho.
- Antecedentes: CPS desde los 14 años: alcohol, marihuana, cocaína snifada, LSD, benzodiacepinas y ciclopentolato 1% gotas oftálmicas, siendo ésta última la droga dominante por vía EV/SC desde los 18 años con una frecuencia diaria en una dosis de 1 frasco/día.
- Experimentador
- Exámenes Complementarios: laboratorio con parámetros normales.

CASO CLÍNICO 2

- Paciente masculino de 34 años de edad.
- Motivo de consulta: consumo de ciclopentolato gotas al 1 % vía nasal con una frecuencia diaria, 1 fco/día desde hace 4 años asociado en forma intermitente con THC. Refiere síntomas de retiro (luego de 15 días de abstinencia hace 1 año): sudoración, hipotensión, taquicardia, ansiedad.
- Experimentador con la finalidad de alterar su estado de conciencia.
- En momentos es difícil distinguir entre efecto ilusógeno de despersonalización de fenómenos elementales (no excluyente).
- Antecedentes: CPS: cocaína, ketamina , THC, LSD, codeína y derivados desde los 14 años, siendo de éstas su último consumo hace 10 años.
- Tratamiento: Se indica tratamiento ambulatorio con una frecuencia diaria.

Clonazepam 0,25 mg cada 4 hs.
- Evolución: Disminuye consumo a ¼ fco/día, presentando recaída luego de 4 días. Se indica internación por 72 hs.
- Laboratorio: serología hepatitis B: -, HEPATITIS C: +. HIV: -. TGP: 74, TGO: 35, BT: 0,85, GGT: 43, resto dentro de parámetros normales.
- A LOS 5 MESES: Recae con consumo de 2 fcos/día. Al no poder

PREVALENCIA DE VIDA DE CONSUMO, SEGÚN EDAD

Sustancia	Grupos de edad				
	12 a 17 años	18 a 24 años	25 a 34 años	35 a 49 años	50 a 65 años
Alcohol	42,00	83,8	79,5	75,1	70,6
Marihuana	3,0	17,0	15,9	7,8	2,5
Cocaína	0,4	4,5	5,8	3,1	0,5
Paco	0,4	1,2	0,5	0,09	0,05
Extasis	0,1	1,0	1,6	0,4	0,1
Psicofármacos (S/pm)	0,9	3,2	4,9	3,7	2,3
Solventes	0,2	1,0	1,0	0,2	0,0

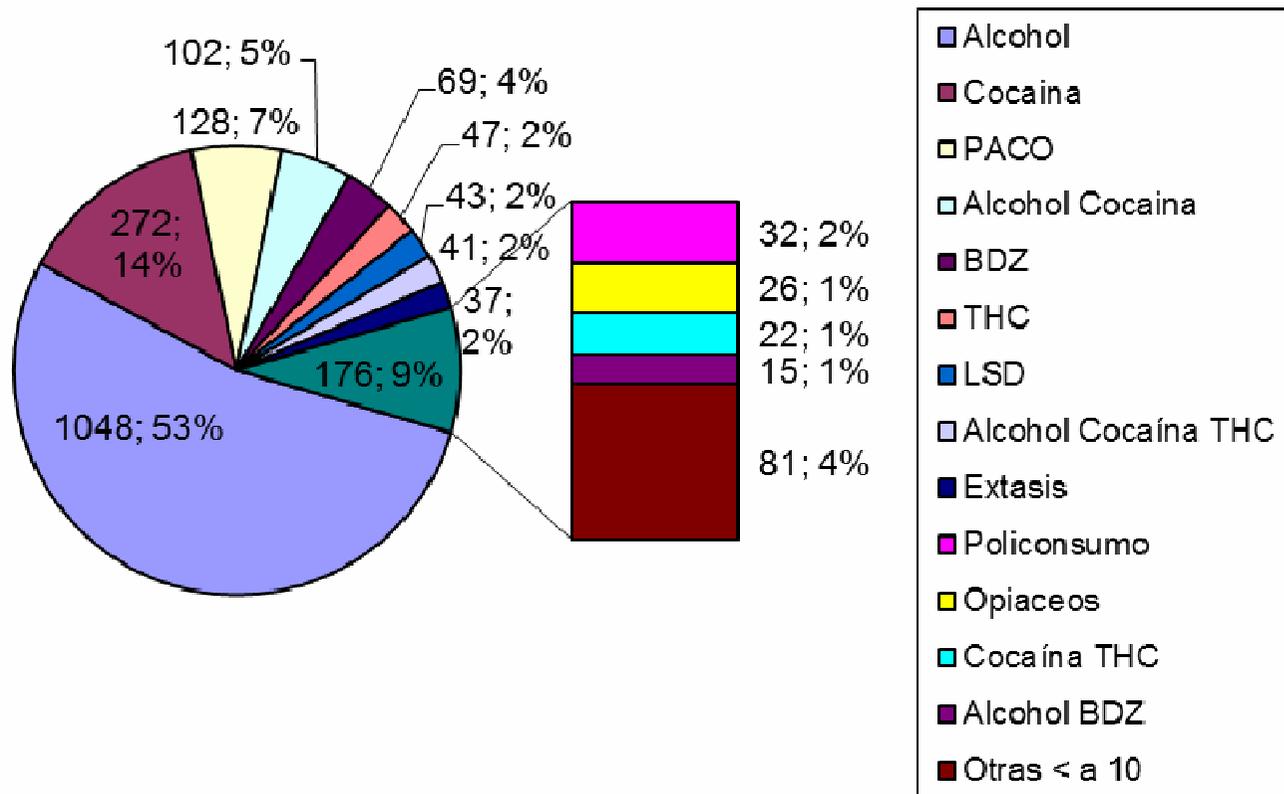
Población de 12 a 65 años. Argentina 2010. SEDRONAR

División Toxicología

Departamento de Urgencia

Hospital Gral. de Agudos "Juan A. Fernández"

Pacientes de Guardia según CPS n=1963



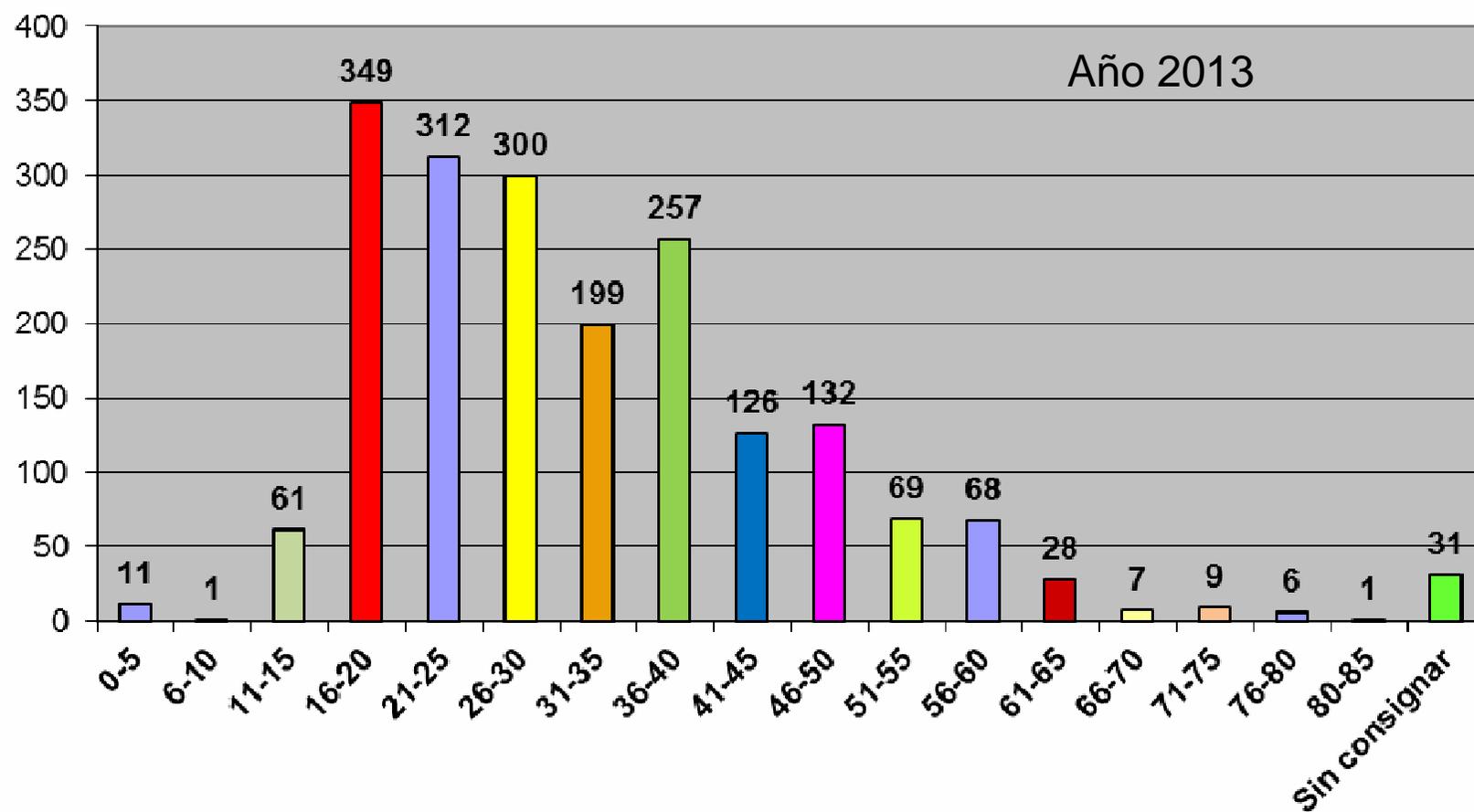
Año 2013

División Toxicología

Departamento de Urgencia

Hospital Gral. de Agudos "Juan A. Fernández"

Pctes de Guardia de CPS según Edad n=1967



SUSTANCIAS CON EFECTO ANTICOLINÉRGICO

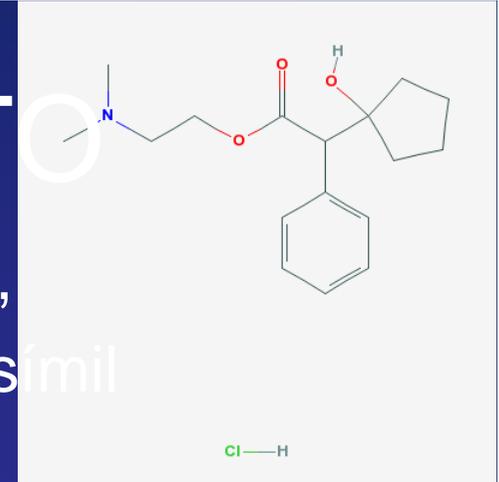


Walter Obermayer

SUSTANCIAS CON EFECTO ANTICOLINÉRGICO

- Atropina
- Escopolamina
- Trihexifenidilo
- Biperideno
- Antipsicóticos (fenotiacinas, clozapina, olanzapina)
- Carbamacepina
- ATC (amitriptilina y protriptilina)
- Ciclopentolato
- Antihistamínicos (Difenhidramina)

CICLOPENTOLATO



- Es un derivado semisintético de la atropina, amina terciaria con efecto anticolinérgico, similar a la atropina.
- Antagonismo competitivo de la acetilcolina, bloqueando la rta del músculo del esfínter del iris y de la acomodación del cuerpo ciliar a la estimulación colinérgica.
- Usos: midriasis y cicloplejía para procedimientos diagnósticos y tratamiento de uveítis y procesos inflamatorios del iris.
- Más rápido durante 24 horas. Efecto máximo: 30-60 min. Cicloplejía entre 25-75 min y se recupera en 24 horas.



DOSIS

EN ADULTOS:

- Dosis diagnóstica: solución oftálmica 0,5% de clorhidrato de ciclopentolato 1 gota en cada ojo, de ser necesario repetir a los 5 o 15 min.
- Dosis tratamiento: 1 gota en cada ojo al 0,5% cada 6 hs.
- Algunos pacientes requieren soluciones al 1%

EN NIÑOS: Igual que en adultos.

- Se recomienda no utilizar soluciones mayores al 0,5% en lactantes y no utilizar en absoluto durante los primeros 3 meses de vida (ambliopía).
- En el tratamiento de la uveítis: solución al 0,5% 2 a 4 veces al día.
- Soluciones al 1% utilizar en ojos muy pigmentados.

EFECTOS ADVERSOS

HIPERSENSIBILIDAD:

- Reportadas en niños menores de 3 años.
- Eritema maculopapuloso pruriginoso localizado en párpados.
- Un caso reportado con exantema generalizado a 4 miembros y disnea.
- Ceden con suspensión del fármaco y difenhidramina y corticoides sistémicos

Jones LWJ, Hodes DT. Posibles reacciones alérgicas a clorhidrato de ciclopentolato: informes de casos con revisión de la literatura de los usos y las reacciones adversas. *Oftálmica Physiol Opt* 1991; 11: 16-21.

EFECTOS ADVERSOS

TOXICIDAD SISTÉMICA:

ADULTOS: 15% de pacientes presentaron toxicidad sistémica con CP al 1%.

- Astenia, náuseas, mareos, labilidad emocional, llanto espontáneo.
- HTA, taquicardia.
- Recuperación en una hora a 2 días.

NIÑOS:

- Varón de 4 años con parálisis cerebral: eritema facial, taquicardia, HTA, convulsiones.
- Varón de 3 meses que recibe CP al 1% y fenilefrina al 10% cada 4 hs en cada ojo: convulsiones tónico-clónicas de 30 min luego de 3^o dosis (actividad disminuída de la pseudocolinesterasa)

ABUSO

- Uno de 2 pacientes masculino con uso de 200 a 400 gotas de ciclopentolato en ambos ojos al día durante unos 4 meses. Al momento del retiro presentó: náuseas, vómitos, debilidad y temblores.

Sato EH, et al. Abuso de clorhidrato de ciclopentolato. N Engl J Med 1992; 326: 1363-4.

- Medline: “*cyclopentolate , psicosis , reacción psicótica , efectos adversos y efectos secundarios*”.
- Desde 1962, 28 artículos se han publicado en el que 18 pacientes fueron menores de 16 años (rango de 11 meses a 82 años).
- Se presentan solo 10 casos de adultos con efectos sobre el SNC.
- Casi todos los autores informan desorientación, ataxia y disartria a partir de 20 a 60 minutos después de la instilación de cyclopentolato al 1%. No hubo diferencia de sexo.
- 3 casos de convulsiones en niños.

- absorción sistémica rápida a través de la superficie conjuntival , mucosa nasal, y tracto intestinal a través del conducto lacrimonasal.
- Reacciones sistémicas: taquicardia, hipertermia, sequedad de boca, erupción cutánea, urticaria, y retención urinaria.
- En SNC (depende de dosis): sedación o estimulación del SNC, aún si previamente no ocurrió, desorientación, alucinaciones, temblores.
- convulsiones en los niños.
- Pacientes con antecedentes neurológicos es más habitual.

Autor	Año	Edad/ Sexo	Dosis	Síntomas	Anotaciones
Simcoe	1962	8/F	1	La ataxia, disartria, habla incoherente	Encefalitis Viral
Beswick	1962	9/M	1/2	Psicosis aguda con comportamiento anormal	
Marcos	1963	72/M	2	La desorientación, agitación, habla incoherente, ataxia	Hemiparesia leve izquierda
		14/F	1	Mareos recurrentes, dificultad para hablar y alucinaciones después de	Uveítis Granulomatosa
		6/M	1	Discurso inapropiado, alucinaciones, ataxia	
		5/M	1	Mutismo, falta de actividad, ataxia	

Autor	Año	Edad/se	Dosis	Síntomas	Anotaciones
Praeger	1964	7/M	2	La incoherencia, alucinaciones visuales, dificultad en el habla, marcha atáxica	Bebé prematuro
Carpintero	1967	82/M	0,2	Deterioro abrupto en la cognición y el comportamiento en una demencia previamente	Curso Crónico
Schmidt	1970	8/M	2	Habla incoherente, confusión, ataxia	
Adcock	1971	4/M	2	Alucinación, habla incoherente; alternancia de hiperactividad con somnolencia, sequedad de las mucosas, enjuague facial y taquicardia,	
Kennerde II	1972	11m/M	2	Convulsión de gran mal con movimientos tónicos y clónicos	
		12/M	2	Convulsión de gran mal con movimientos tónicos y clónicos	Epilepsia

Autor	Año	Edad/sexo	Dosis (%)	Síntomas	Comentarios
Ostler	1975	25/M	1	Síntomas de retiro: ansiedad, salivación, rigidez, temblor, náuseas	
Awan	1976	27/F	2	Llorando, debilidad, ataxia, "parálisis"	
Huisman s	1979	8/M	1	Confusión, desorientación, disartria, marcha incierta	
Shihab	1980	48/M	1	Alucinaciones, desorientación, amnesia, y comportamiento agresivo	
Khurana	1988	7/M	0,5	Inquietud, confusión, alucinaciones visuales y táctiles, habla incoherente	
Kellner	1989	17/F	1	La desorientación, alucinaciones acústicas, habla incoherente, la agresión, la ataxia	
Fitzgerald	1990	4/M	1	Las convulsiones asociadas con enrojecimiento facial y taquicardia	Parálisis cerebral

Autor	Año	Edad/ sexo	Dosis (%)	Síntomas	Comentarios
Sato	1992	18/F	1	Abuso de gotas ciclopentolato; náuseas, vómitos, debilidad y temblor en la retirada (200-400 gotas por día)	
		30/F	1	Abuso de cyclopentolate (100 gotas por día)	Alcoholismo crónico
Mwanz a	1999	11/F	2	Convulsiones	Epilepsia
Bhatia	2000	8/F	1	Delirios, alucinaciones, lenguaje inapropiado y comportamiento, síntomas sistémicos parasimpaticolítico periféricos	
		3/M	1	Comportamiento anormal, fiebre, habla incoherente, enrojecimiento de la cara y las extremidades	

Autor	Año	Edad /sex	Dosis (%)	Síntomas	Comentarios
Mirshahi	2003	56/F	1	Somnolencia, mareos, náuseas, inquietud, risa inmotivada, ataxia, sedación, debilidad, llanto	Depresión
Akkaya	2008	37/M	1	5 ml: 100 gotas: 1 fco. Síntomas de retiro: Irritabilidad, ansiedad, insomnio.	Enfermedad de Behçet. Depresión
Rajeev	2010	8/M	1	Ataxia, hiperactividad, agitación, discurso incoherente	TEC
Derinoz	2012	90 d /M	1	Vómitos, cianosis, dificultad respiratoria, distensión abdominal, hipertermia, taquipnea, taquicardia,	RNP/BPEG, enfermedad pulmonar mínima

- ANMAT sin reportes de efectos adversos (2004 a la fecha).
- UPPSALA (Uppsala Monitoring Center):

Cuadro tóxico: Anticolinérgico

- Efectos anticolinérgicos
 - **Periféricos:** sequedad de piel y mucosas, enrojecimiento facial, midriasis, hipertermia, disminución de RHA, retención urinaria, y taquicardia.
 - **Centrales:** agitación, delirio, alucinaciones, convulsiones, y coma.
- Característicamente con amnesia posterior.

Tratamiento de Sdme Anticolinérgico

Generalmente no requiere medicación.

- Diazepam, si existe agitación psicomotriz.
- Fisostigmina si hay signos anticolinérgicos severos.

Dosis de 0.5 - 2mg ev lenta en adultos y
0.01 - 0.03mg/kg en niños.

La atropina exacerba sintomatología.

Fisostigmina

- Amina terciaria que inhibe reversiblemente colinesterasas (CHE) en el SNC y P
- BD oral < 5%
- Vida $\frac{1}{2}$ de inhibición de CHE aprox 90min, desaparecen efectos en 3 horas
- **Indicaciones**
 - síntomas anticolinérgico ctrales o periféricos, sin evidencia de manifestaciones prolongación de QRS o QTc.

Fisostigmina

- **Contraindicaciones relativas**

- Obstrucción de vía aérea
- Enfermedad vascular periférica
- Obstrucción intestinal o del tracto urinario
- defectos de la conducción intraventricular y el BAV

Fisostigmina

Dosis

- Adultos 1 a 2 mg
- Niños 0,02 mg / kg (máximo 0,5 mg)

infundida por vía intravenosa durante al menos 5 minutos.

Inicio de la acción : dentro de los pocos minutos.

La dosis puede repetirse en 10 a 15 minutos si hay respuesta adecuada y no se observan efectos muscarínicos.

La administración rápida puede causar bradicardia, hipersalivación conduce a dificultades respiratorias y convulsiones.

- A pesar de que la vida media de la fisostigmina es de aproximadamente 16 minutos, su duración de acción es por lo general mucho más tiempo (a menudo > 1 hora) y está directamente relacionada con la duración de la colinesterasa inhibition.
- Después de reversión de síntomas anticolinérgicos pueden ser necesarias dosis adicionales si se produce una recaída clínica.
- La dosis efectiva depende de la dosis ingerida y la duración de acción de los antimuscarínicos . Aunque un total de 4 mg en dosis divididas por lo general es suficiente

Atropina debe estar disponible al lado de la cama si aparece bradicardia o broncoconstricción. Una dosis de atropina administrada a la mitad de la dosis de fisostigmina se suele recomendar.

CONCLUSIONES

- Conocer los efectos secundarios y tto de la toxicidad sistémica por los oftalmólogos.
- Utilizar CD al 0,5% en la dosis recomendada.
- Tener en cuenta los antecedentes del paciente y los fármacos que utiliza para evaluar la adición de efectos secundarios.
- No utilizar en lactantes menores de 3 meses.
- No utilizar en niños con antecedentes neurológicos.
- Reconocer la toxicidad sobre el SNC y evaluar tto con fisostigmina.
- Realizar digitopresión en punctum 1-2 min luego de la administración en lactantes.
- No minimizar efectos adversos y tóxicos en formulaciones oftálmicas.
- Reconocer abuso en pacientes usuarios de fármacos con efecto anticolinérgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Alireza Mirshahi, MD, et al. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery. Case report and review of the literature. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29:1026–1030.
- Cengiz Akkaya , MD, et al. Addiction to topically used cyclopentolate hydrochloride: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2008; 32: 1752–1753.
- R. J. Romero de Castilla Gil, et al. Síndrome confusional agudo por colirio de ciclopentolato. *Medifam,* 2002; 12: 285-288.
- Surg Cdr A Rajeev, Surg Cmde G Gupta, et al. Neurotoxic Effects of Topical Cyclopentolate. *MJAFI* 2010; 66 : 288-289.
- Elcio H. sato, MD, et al. Abuse of Cyclopentolate Hydrochloride (Cyclogyl) Drops. *The New England Journal of Medicine.* 1992; 326, 20: 1363-1364.
- Oksan Derinoz, MD, et al. Use of Physostigmine for Cyclopentolate Overdose in an Infant. *Pediatrics* 2012;130:e703–e705.
- Goldfrank's. Toxicologic Emergencies.1118-1132. 2006
- Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed 11º. 2006.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!