INTOSSICAZIONE DA ORGANOFOSFORICI

ORGANOFOSFORICI

MECCANISMO DI AZIONE

Sono agenti COLINOMIMETICI ad azione INDIRETTA.

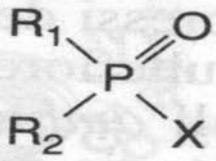
Producono i loro effetti inibendo l'azione delle acetilcolinesterasi, aumentando la concentrazione di acetilcolina endogena

UTILIZZO

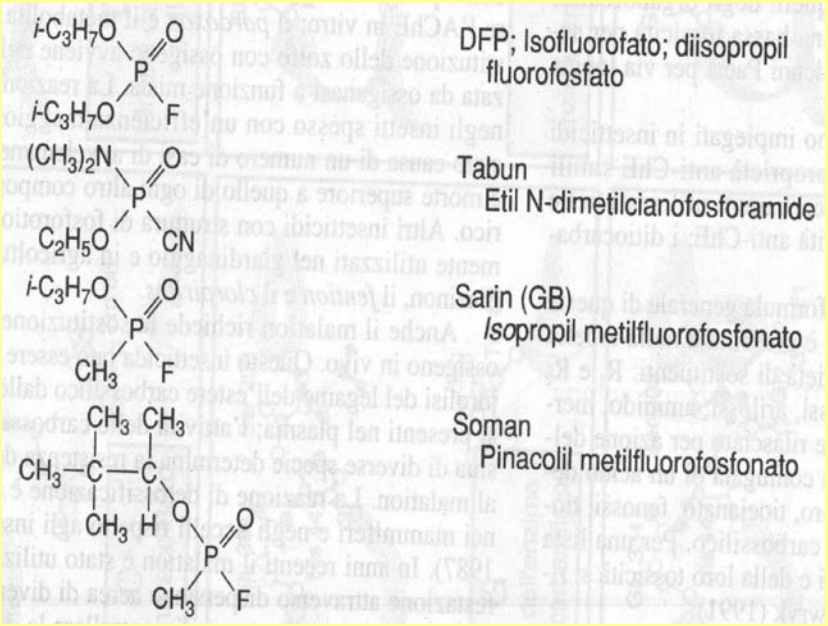
Vengono utilizzati essenzialmente come insetticidi (PARATION) e per usi agricoli e per il giardinaggio (FENTION e CLORPIRIFOS).

Classificazione chimica dei composti organofosforici

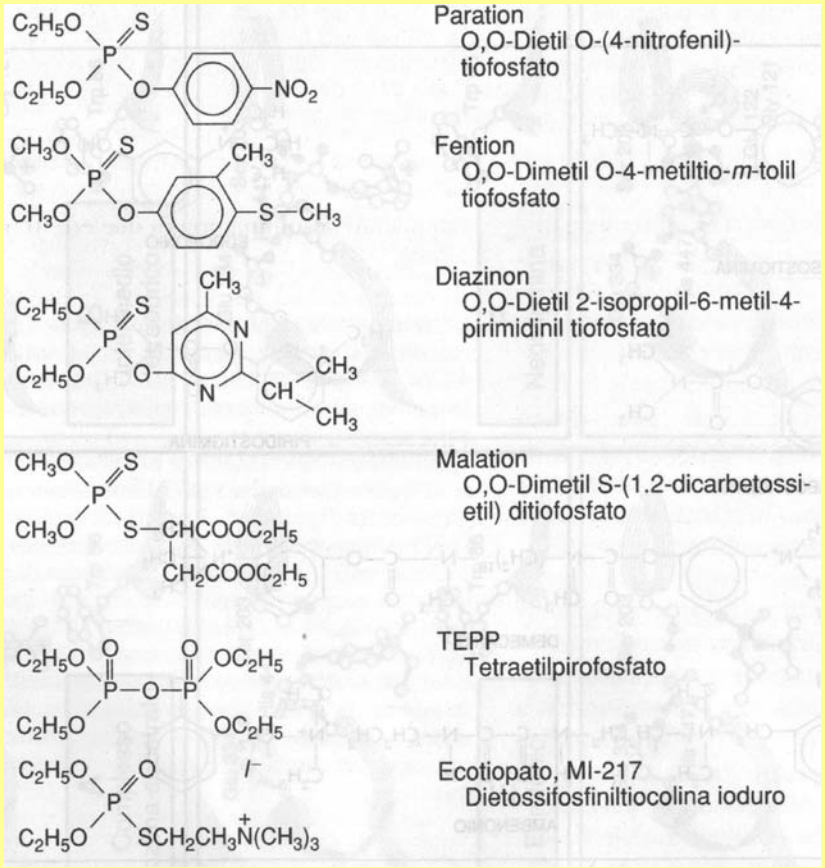
Formula generale (Schrader, 1952)

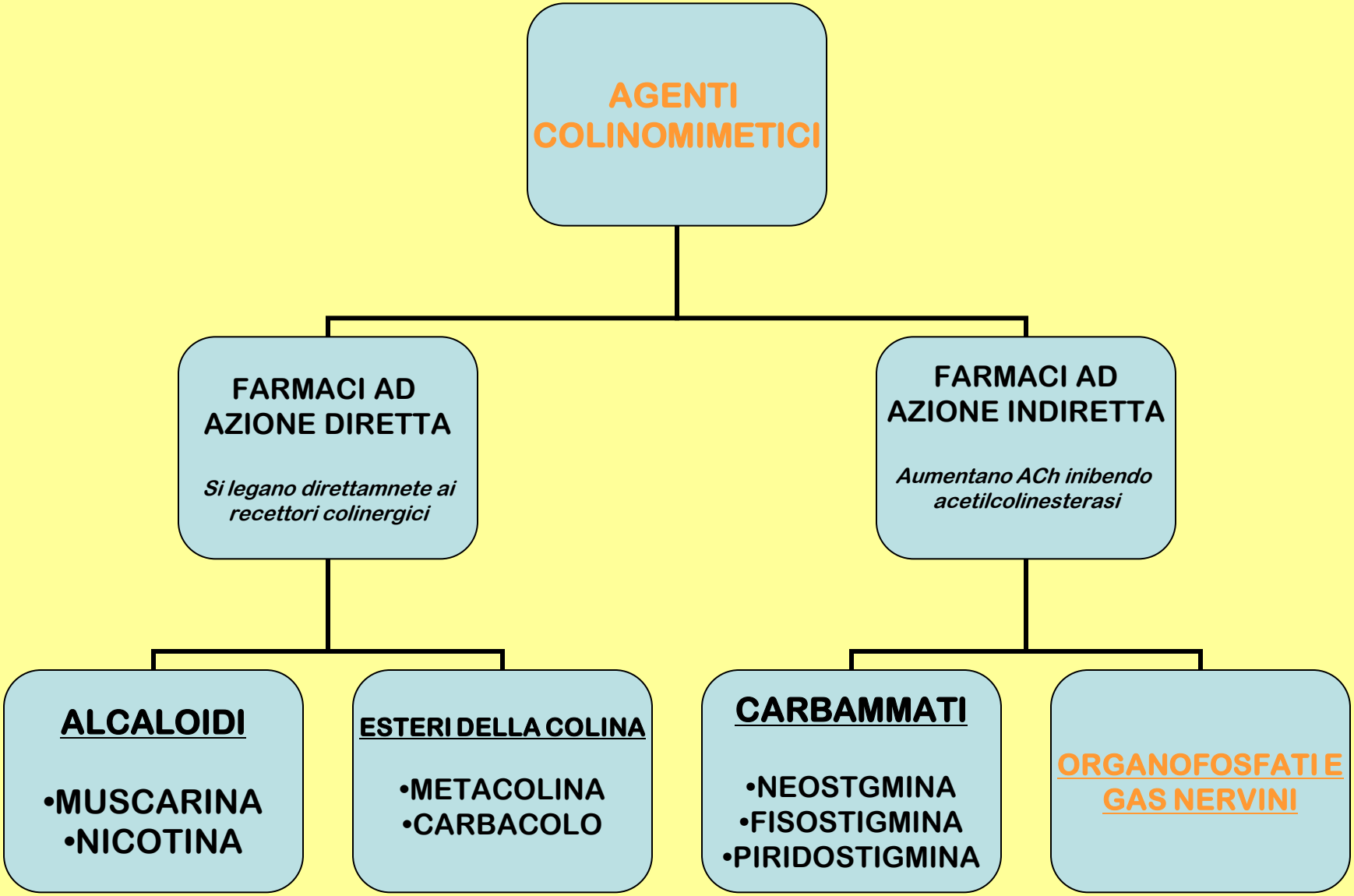


GAS NERVINI



INSETTICIDI

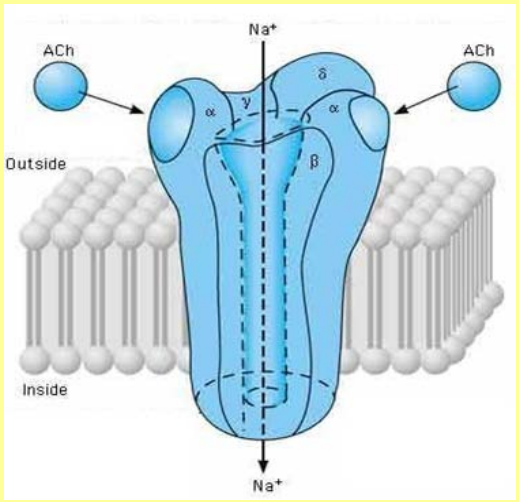



AGENTI COLINOMIMETICI
FARMACI AD AZIONE DIRETTA
Si legano direttamnete ai recettori colinergici
FARMACI AD AZIONE INDIRETTA
Aumentano ACh inibendo acetilcolinesterasi
ALCALOIDI
•MUSCARINA
•NICOTINA
ESTERI DELLA COLINA
•METACOLINA
•CARBACOLO
CARBAMMATI
•NEOSTGMINA
•FISOSTIGMINA
•PIRIDOSTIGMINA
ORGANOFOSFATI E GAS NERVINI

IL RECETTORE ACETILCOLINERGICO

RECETTORE NICOTINICO

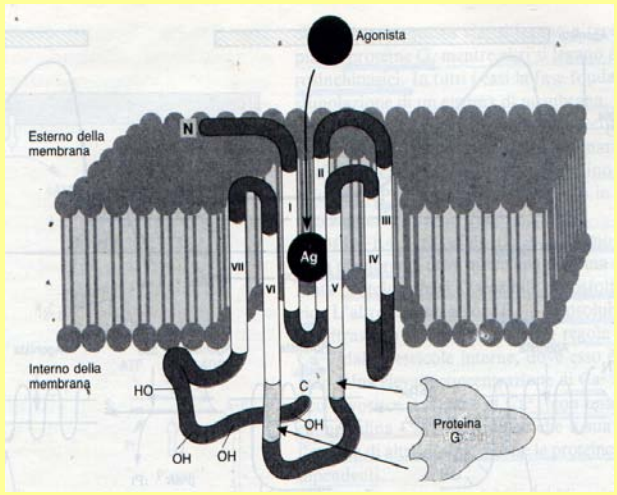
PLACCA NEUROMUSCOLARE
SNC
GANGLI AUTONOMI



RECETTORE IONOTROPICO: la sua attivazione causa un rapido aumento della permeabilità al Na^+

RECETTORE MUSCARINICO

SNA: fibre pregangliari simpatico
fibre pre e postgangliari parasimpatico
SNC



RECETTORE METABOTROPICO: sono accoppiati alle proteine G e quindi ad un secondo messaggero intracellulare

RECETTORE MUSCARINICO

- M_1 **TERMINAZIONI NERVOSE: MIOSI per cosrizione del muscolo sfintere pupillare, BLOCCO RIFLESSO DELL'ACCOMODAZIONE, DOLORE OCULARE, CONGESTIONE CONGIUNTIVALE, RIDUZIONE DELLA VISTA, SPASMO CILIARE.**

- M_2 **CUORE : ↓ FC per effetto cronotropo negativo sul nodo seno atriale, ↓ velocità di conduzione e ↑ periodo refrattario.**

  M. LISCIA VASALE:Marcata vasodilatazione ad endotelio intatto, per liberazione di EDRF (fattore rilassante derivante dall'endotelio=NO).

  ALBERO BRONCHIALE: contrazione muscolatura liscia e secrezione ghiandolare.

  GASTROINTESTINALE: ANORESSIA, NAUSEA E VOMITO, CRAMPI ADDOMINALI E DIARREA ↑ secrezioni e motilità. Rilassamento degli sfinteri.

- M_3 **GHIANDOLE E MUSCOLATURA LISCIA: ESTREMA SALIVAZIONE, SUDORAZIONE, LACRIMAZIONE stimola attività secretoria delle ghiandole sudoripare, lacrimali e nasofaringee.**

- M_{4-5} **SNC: i circuiti colinergici centrali sono implicati nelle funzioni cognitive superiori come la memoria, la regolazione del sonno-veglia, per cui la stimolazione dei recettori provoca sonnolenza e depressione generale del SNC.**

RECETTORE NICOTINICO

- **GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE: AFFATICABILITA' E DEBOLEZZA, CONTRAZIONI INVOLONTARIE, FASCICOLAZIONI SPARSE E PARALISI.**

Eccitazione asincrona e fibrillazione del muscolo, per distruzione del sincronismo tra la depolarizzazione della placca e lo sviluppo dei potenziali d'azione, fino al blocco della trasmissione dovuto a depolarizzazione protratta.

- **SNC: STATO CONFUSIONALE, ATASSIA, CONFUSIONE VERBALE, PERDITA DEI RIFLESSI, RESPIRO DI CHEYNE-STOKES, CONVULSIONI GENERALIZZATE, COMA.**

INTOSSICAZIONE ACUTA DA ORGANOFOSFORICI

- **Rappresentano fino all'80% dei ricoveri ospedalieri per intossicazione da pesticidi.**
- **L'intossicazione avviene per esposizione ad areosol, nel punto di contatto con gli occhi o con l'apparato respiratorio, oppure per assorbimento locale attraverso la cute o le mucose.**
- **Gli effetti sistemici si manifestano entro pochi minuti dall'esposizione inalatoria di vapori o areosol, più ritardata nel caso di assorbimento gastrointestinale o cutaneo.**
- **La sintomatologia e la durata degli effetti varia in funzione della dose, del tempo di esposizione, della via di assorbimento e delle caratteristiche intrinseche del composto (liposolubilità, metabolismo e stabilità del legame con ACh-esterasi)**

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

- **Clinica e storia di esposizione**
- **Dosaggio delle AChEsterasi nel plasma e negli eritrociti, che risultano molto ridotti**
- **<u>TRATTAMENTO</u>**

ATROPINA antagonista dei recettori muscarinici

2-4 mg iv + 2 mg ogni 10 min ***fino alla scomparsa dei sintomi***

PRALIDOSSIMA riattivatore delle colinesterasi

1-2 gr iv ic ***immediatamente dopo l'esposizione***

+

TERAPIA DI SUPPORTO

GAS NERVINI

- **Sono inibitori irreversibili delle AChEsterasi**
- **Sono tra i più potenti agenti tossici sintetici conosciuti**
- **Sono letali a dosi al di sotto del milligrammo**
- **Sintomatologia identica a quella degli organofosforici, ma con evoluzione molto rapida e prognosi infausta**