

TOXICOLOGIA

INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS (Revisión del Diagnóstico y Manejo)

Asdrúbal Cabrera Ortiz*
Wilson Varela Rodríguez**

SUMMARY

The use of organophosphorus pesticides results in toxicity risk. Organophosphorus compounds share a common mode of action, exerting their toxic effects primarily via acetylcholinesterase inhibition. Acute cholinergic crisis includes signs and symptoms resulting from hyperstimulation of central and peripheral muscarinic and nicotinic receptors. The current view of the treatment of the organophosphate poisoning includes three strategies, i.e. the use of atropine, oxime and benzodiazepines. The status of oximes in human organophosphate poisoning is controversial. Large randomised controlled trial is

required to compare the current World Health Organisation-recommended pralidoxime regimen (>30mg/kg bolus followed by >8mg/kg/hr infusion) with placebo to determine definitively the role of oxime therapy in organophosphorus poisoning.

Key words: Organophosphorus pesticide, poisoning, acetylcholine, oxime.

INTRODUCCIÓN

La intoxicación con pesticidas organofosforados es un problema de salud pública principalmente en

países en vías de desarrollo. Varios estudios atribuyen cerca de 200, 000-300, 000 muertes por año por envenenamiento con estos agentes. Los envenenamientos accidentales son los menos comunes, siendo la ingestión intencional la principal causa. La fatalidad se calcula cerca de 15-30% de los casos.^{6,7} Los insecticidas organofosforados son comunes, algunos incluyen malatión, paratión, dimetoato, fenitión, propoxur y diclofenotión. Se utiliza en la agricultura, horticultura y en uso doméstico, presentándose esta intoxicación en fumigadores, cosechadores, ingestión de

*Médico General, Área de Salud de Coto Brus.

**Médico General, Servicio de Emergencias, Hospital San Vito

Abreviaturas: ACh: Acetilcolina, OP: organofosforado, SNC: Sistema Nervioso Central, NMDA: N-metil-D-aspartato.

Correspondencia a: Asdrúbal Cabrera Ortiz, acaboz@gmail.com

alimentos contaminados e ingestión intencional. Las vías de intoxicación incluyen la vía oral, inhalación o absorción cutánea.¹⁸ El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado, a menudo salvan la vida del paciente, aunque el cuadro puede ser tan severo que requiera manejo en la unidad de cuidados intensivos.^{10,16,18}

MECANISMO DE TOXICIDAD DE LOS ORGANOFOSFORADOS

Los agentes organofosforados actúan al inhibir la acción de la acetilcolinesterasa sobre la sinapsis hística (muscarínicas y nicotínicas), por depósito de un grupo fosforil en el centro de actividad de la enzima.⁴ Esta inhibición favorece la acumulación excesiva de ACh y por ende, la sobreestimulación de los receptores colinérgicos.^{4,8} En la sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa fijada a la membrana postsináptica actúa como un interruptor que regula la transmisión colinérgica.⁶ Los agentes organofosforados inhiben las enzimas esterasas, principalmente la Acetilcolinesterasa de las sinapsis y membrana de los glóbulos rojos y la Butirilcolinesterasa plasmática. La inhibición de la butirilcolinesterasa no parece provocar manifestaciones clínicas, sin embargo la inhibición

de la acetilcolinesterasa provoca acumulación de ACh, con la consecuente sobreestimulación de los receptores de ACh en las sinapsis del Sistema Nervioso Autónomo, Sistema Nervioso Central y uniones neuromusculares.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos incluyen salivación excesiva y lacrimación, fasciculaciones y debilidad muscular, miosis, así como un olor característico atribuido a los solventes hidrocarburos del pesticida. El paciente puede presentar frecuentemente, depresión del estado de la conciencia e incluso convulsiones (Tabla 1).⁴ Otras manifestaciones de la inhibición de la acetilcolinesterasa

cefalea, mareos y confusión. La intoxicación severa con OP se asocia con disartria, coma y depresión respiratoria.^{1,11,16} Se describe clásicamente la bradicardia como una manifestación típica, pero algunos pacientes presentan taquicardia, atribuido a la estimulación de receptores nicotínicos preganglionares, sumado a un aumento de la secreción de adrenalina y noradrenalina de las glándulas suprarrenales. Otro factor que puede contribuir con la taquicardia es la hipoxia por insuficiencia respiratoria.¹

TABLA 1. Signos y Síntomas de Intoxicación por Organofosforados

Receptores Muscarínicos	Receptores Nicotínicos	SNC
CVS Bradicardia Hipotensión	Musculo-esqueléticos Fasciculaciones Debilidad Parálisis	Alteración de la conciencia Coma Convulsiones Depresión respiratoria Respiración de Cheyne-Stokes
TGI Sialorrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal Diarrea Tenesmo Incontinencia fecal	CV Taquicardia Hipertensión	Ataxia Disartria Tremor
SR Broncorrea Sibilancias	Ojos Midriasis	
Ojos Miosis (puede ser asimétrica) Lacrimación	Otros Sudoración	

Síndrome Intermedio

Senanayake y Karalliedde, describieron el síndrome intermedio en 1987. Este síndrome se caracteriza por la aparición de debilidad muscular, incluye los músculos respiratorios (principalmente el diafragma), depresión de los reflejos tendinosos, parálisis de músculos flexores de la cabeza y parálisis de los pares craneales. Ocurre una rápida aparición de dificultad respiratoria con uso de músculos accesorios de la respiración y es fatal si el paciente no recibe apoyo ventilatorio oportuno.^{2,15} El síndrome intermedio aparece entre 1 a 4 días después de la intoxicación y la recuperación ocurre de 4 a 18 días, con el apoyo ventilatorio adecuado. El agente parathion es el principal OP relacionado con este síndrome hasta en un 75% de los casos.^{11,18}

Polineuropatía Retardada

La polineuropatía retardada aparece de 7 a 14 días después de la exposición al agente OP. Esta entidad no se asocia con mortalidad y se caracteriza por debilidad simétrica, aunque puede acompañarse de trastornos sensitivos, que en caso de aparecer no son más intensos que los síntomas motores.^{11,12,15}

INTOXICACIÓN CRÓNICA

El diagnóstico de la intoxicación crónica con OP, puede presentar clínicamente muy distinta a la intoxicación aguda y constituye un reto diagnóstico. El paciente

puede referir síntomas vagos como ansiedad, trastorno de la memoria, fatiga, depresión y otros síntomas neuropsiquiátricos. Otros síntomas incluyen diarrea, dolor abdominal, trastornos urinarios, sibilancias, tos, parestesia y debilidad muscular.¹¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de envenenamiento por organofosforado es primordialmente clínico, aunque idealmente podría ser confirmado con la medición de la actividad de la butirilcolinesterasa plasmática o acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos.^{6,14} La actividad de butirilcolinesterasa (pseudocolinesterasa) no está relacionada con la severidad del cuadro clínico, pero es un marcador de la exposición a agentes organofosforados u otros inhibidores de colinesterasas y también es útil para medir la eliminación corporal del pesticida.^{14,16} Cuando la actividad de las colinesterasas es menor del 80% del rango menor de referencia, es muy sugestivo de exposición significativa a un organofosforado. Algunos estudios sugieren que la actividad de la acetilcolinesterasa de los hematíes es un buen marcador de la función sináptica y las necesidades de atropina en un paciente intoxicado, y probablemente un marcador de severidad. Los pacientes con una actividad de acetilcolinesterasa mayor del 30% mantienen una función muscular normal y no

requieren de la atropina.⁶ Cuando la actividad enzimática desciende por debajo de 10% la actividad muscular empeora y requiere el uso de altas dosis de atropina. La actividad enzimática entre 10 y 30% se caracterizan por manifestaciones musculares moderadas y menor necesidad de atropina.¹

TRATAMIENTO

Los pilares del manejo de la intoxicación por organofosforados incluyen: decontaminación, apoyo respiratorio y uso de 3 antídotos (un anticolinérgico, una oxima y un anticonvulsivante).⁷

Decontaminación

La eliminación física del agente tóxico es una medida sumamente eficaz, es necesario desechar las ropas del paciente, por lo común se usa jabón y grandes volúmenes de agua. Los agentes nerviosos OP son inactivados por soluciones alcalinas como hipoclorito de sodio al 0,5%. Los ojos pueden ser irrigados con agua o solución salina por 15 minutos.¹⁷ Estas medidas se realizan antes de hospitalizar al paciente a fin de evitar contaminación del personal y de las instalaciones. El riesgo de intoxicación nosocomial del personal de salud y de familiares expuestos a pacientes intoxicados por OP, es conocido.^{12,14} Se recomienda que el personal utilice equipo de protección apropiado, incluyendo guantes y mascarillas, así como maximizar la ventilación y la rotación del personal que

atiende estos casos.⁹

Estabilización inicial del paciente

Inicialmente basado en el ABC (mantener la vía aérea, respiración y circulación adecuada). Se debe suministrar oxígeno tan pronto sea posible, posteriormente suministrar atropina, lo cual reduce las secreciones y mejora la función ventilatoria.^{6,14,18} La falla respiratoria es la principal causa de muerte en estos pacientes. El paciente debe ser colocado en posición lateral izquierda, esto puede disminuir el riesgo de aspiración y podría reducir el vaciado del píloro y por consiguiente, la absorción del pesticida.⁷ Se debe colocar la cabeza en un nivel más bajo que los pies, con la cabeza en extensión lo cual ayuda a mantener permeable la vía aérea.^{6,14}

Agentes Muscarínicos

El objetivo del uso de atropina en el manejo inicial es revertir los síntomas colinérgicos y mejorar la función cardíaca y ventilatoria. Algunos estudios recomiendan el uso de doble dosis de atropina, vigilando que el pulso arterial se mantenga mayor de 80 rpm y la PAS > 80 mmHg. Este esquema permite suministrar hasta 70 mg de atropina en 30 min, con lo cual se obtiene estabilización del paciente y con bajo riesgo de efectos tóxicos de la atropina.^{5,16} La dosis inicial en adultos es de 1-3 mg intravenoso (0,02 mg/kg en niños). Los signos de atropinización satisfactoria incluyen auscultación clara de los campos pulmonares,

frecuencia cardíaca mayor de 80 lat/min, PAS mayor de 80 mmHg, pupilas no ampliamente dilatadas y piel de región axilar seca. Si estos signos no están presentes en 5 min, se debe repetir el doble de la dosis de atropina.^{6,14} Una vez atropinizado el paciente se procede a colocar a infusión de atropina a una dosis total de 10-20% de la dosis requerida para atropinizar al paciente cada hora.^{7,14} Otro efecto atribuido a la atropina es el control de las convulsiones por su propiedad de cruzar la barrera hematoencefálica y contrarrestar los efectos de la acumulación de ACh en el SNC.^{1,11}

Oximas

El uso de las oximas va dirigido a reactivar la colinesterasas inhibidas por el organofosforado. La efectividad de la pralidoxima ha sido muy debatida. Una revisión sistemática Cochrane concluyó que no existe evidencia clara del beneficio de la pralidoxima. Otro meta-análisis reportó que el uso de las oximas en seres humanos tiene beneficios nulos o incluso, es perjudicial.^{3,13} Un estudio sugiere que dosis altas de pralidoxima puede tener beneficios en pacientes que son tratados precozmente y a quienes se les brinda soporte médico adecuado. Los pacientes que recibieron dosis altas de pralidoxima tuvieron menor mortalidad (1% vrs 8%), menor necesidad de intubación y ventilación mecánica, menor debilidad muscular, menor incidencia de neumonía y requirieron menores dosis de

atropina durante el primer día. Inicialmente se suministra 2 g de pralidoxima seguido por una infusión de 1 g cada hora por 48 horas.⁶ Dosis altas de oximas se ha asociado con aumento de la mortalidad en algunos estudios, sin embargo, estos estudios carecen de un buen diseño, por lo que sus resultados son dudosos.⁸ Otra observación en el uso de las oximas, es la variabilidad de respuesta a los diferentes pesticidas. Si el organofosforado pertenece a un grupo metil (monocrotophos, oxidemeton-metil), donde se produce un inicio precoz de los síntomas, la oxima parece tener un efecto escaso. En este caso, la oxima estaría indicada para el tratamiento tardío de la intoxicación. Las intoxicaciones por organofosforados del grupo dietil, como el parathion, parece mostrar una mejor respuesta al uso de oxima.⁴ Los efectos clínicos pueden ser limitados además por las concentraciones sanguíneas del pesticida en la sangre. Una probable explicación a este hecho es que concentraciones altas mantenidas después de la ingestión de un organofosforado, re-inhibe las colinesterasas que han sido activadas por las oximas. Tampoco se ha visto que las oximas mejoren los resultados en pacientes que han desarrollado complicaciones como neumonía por aspiración o daño cerebral hipóxico antes de iniciar el tratamiento.^{4,6} La pralidoxima se suministra inicialmente en dosis de 30 mg/kg en 15-30 min (usualmente 1-2 g) vía intravenosa,

seguido por una infusión de 8-10 mg/kg/hora, hasta la recuperación clínica del paciente (usualmente 12 horas después de no requerir atropina intravenosa). La dosis inicial de pralidoxima no debe suministrarse rápidamente, ya que puede causar vómitos, taquicardia e hipertensión diastólica.⁸

Benzodiazepinas

El principio del manejo de las manifestaciones del SNC es la prevención y el tratamiento de la causa desencadenante, aunque algunos necesitan fármacos específicos.^{6,14} El diazepam es el

fármaco de primera línea en caso de agitación y convulsiones. Se puede suministrar de 5-10 mg de Diazepam intravenoso (0,05-0,3 mg/kg/dosis). Otras opciones incluyen Lorazepam 2-4 mg (0,05-0,1 mg/kg/dosis) o Midazolam 5-10 mg (0,15-0,2 mg/kg/dosis). El diazepam puede empeorar la depresión respiratoria inducida por OPs, sin embargo, el diazepam combinado con los antidotos de OP, inhibe la depresión respiratoria, previene el daño neuropático y mejora el pronóstico.¹

Lavado gástrico y Carbón

activado

Si el producto químico ha sido ingerido se procederá a lavado gástrico y carbón activado a dosis de 1g/kg peso. La descontaminación gástrica se realiza una vez obtenida la estabilización del paciente con oxígeno, atropina y oxima.^{6,7}

Guías actuales para el manejo de envenenamiento voluntario recomiendan que el lavado gástrico se realice dentro de la primera hora posterior a la ingestión del tóxico, siendo más efectivo en los primeros 30 minutos posteriores a la intoxicación (Tabla 3).^{7,17}

TABLA 3. MANEJO DE LA INTOXICACIÓN MODERADA-SEVERA POR ORGANOFOSFORADOS

- ABC (Valorar vía aérea, ventilación y circulación). Colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo, con la cabeza más baja que los pies y en extensión. Realizar intubación si la vía aérea o la ventilación están comprometidas.
- Realizar medidas de descontaminación, lavar al paciente con grandes volúmenes de agua, utilizar jabón e hipoclorito de sodio al 0,5%.
- Obtener acceso endovenoso. Suministrar atropina 1-3 mg iv en bolo. Mantener la PAS sobre 80 mmHg y la orina en 0,5 mg/kg/hora. Verificar el pulso, presión arterial, tamaño pupilar, presencia de ruidos respiratorios cuando coloca la primera dosis de atropina
- Suministrar Pralidoxima >30 mg/kg en 20-30 min, en una segunda vía endovenosa. Luego continuar con una infusión de pralidoxima 0,5-1 g/hora (>8 mg/kg/hr) en suero salino normal
- Cinco minutos después de la primera dosis de atropina; verificar el pulso, PA, tamaño pupilar y ruidos respiratorios. Si no han mejorado, suministrar una segunda dosis doble de la atropina inicial.
- Continuar cada 5 minutos dando dosis doble de atropina si no hay respuesta. Continuar con los bolos de atropina hasta que la FC > 80 lat/min y la PAS > 80 mmHg. La taquicardia no es contraindicación para usar atropina.
- Una vez estabilizado el paciente mantener una infusión de atropina suministrando cada hora cerca de 10-20% de la dosis de atropina que fue necesaria para estabilizar al paciente.
- Si el paciente ha llegado en la primera hora posterior a la exposición realizar el lavado gástrico con pequeños volúmenes de agua. Suministrar carbón activado en dosis de 1-2 g/kg.
- Tratar los trastornos de la conciencia vigilando la dosis de atropina y suministrando diazepam 5-10 mg iv.
- Monitorizar al paciente por recurrencia de la crisis colinérgica, la cual puede aparecer días a semanas post-ingestión de OP.

Soporte Ventilatorio

Es necesario con frecuencia el uso de soporte ventilatorio debido a que el paciente presenta deterioro del estado de conciencia, abundante secreciones e insuficiencia respiratoria por parálisis de los músculos respiratorios. La intubación rápida incluye el uso de agentes como atropina, midazolam y un bloqueador neuromuscular no despolarizante. Es controversial el uso de succinilcolina para la intubación rápida, incluso algunos autores no la recomiendan debido a que este fármaco es metabolizado por la butirilcolinesterasa, lo cual puede provocar un bloqueo neuromuscular prolongado.¹⁰ En este caso, se puede usar una dosis menor de succinilcolina o utilizar un bloqueador neuromuscular no despolarizante.¹

CONCLUSIONES

La intoxicación por pesticidas organofosforados es una importante causa de morbi-mortalidad en todo el mundo, pero principalmente en países en vías de desarrollo. Ocurre en cualquier ambiente, sin embargo es más frecuente en las zonas rurales, donde los hospitales y clínicas periféricas son las que en primera instancia atienden estos casos.¹⁵ La intoxicación por organofosforados es una condición médica que requiere el diagnóstico rápido y el tratamiento precoz. Es necesario un monitoreo continuo y un manejo oportuno de la falla respiratoria debido a que ésta es la

principal causa de muerte en estos pacientes.¹⁸ Se espera que en el futuro se realicen ensayos clínicos que ayuden a establecer guías claras con respecto al manejo de la intoxicación por organofosforados.^{11,15}

RESUMEN

El uso de pesticidas organofosforados implica un riesgo de toxicidad. Los productos organofosforados presentan un mecanismo común de acción, ejercen sus efectos tóxicos principalmente inhibiendo la acetilcolinesterasa. La crisis colinérgica aguda incluye signos y síntomas de sobreestimulación de receptores muscarínicos y nicotínicos centrales y periféricos. El tratamiento actual de la intoxicación por organofosforados incluye tres estrategias: el uso de atropina, oximas y benzodiacepinas. El uso de oximas en el ser humano es controversial. Se requieren grandes estudios aleatorios controlados para comparar el régimen recomendado por la Organización Mundial de la Salud (bolo inicial >30mg/kg, seguido por infusión > 8mg/kg/hr) con placebo para determinar el rol definitivo de la terapia con oximas en la intoxicación por organofosforados.

Palabras clave: Organofosforado, pesticida, intoxicación, acetilcolina, oxima.

BIBLIOGRAFIA

1. Barthol CL, Schier JG. Organic phosphorus compound- nerve agents. *Crit Care Clin* 2005; 21 (4): 673-89
2. De Bleecker J. The Intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An Overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33 (6): 683-686
3. De Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N: Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* 1992; 339: 1136-1138
4. Eddleston et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1452-59.
5. Eddleston M, Buckley N, 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
6. Eddleston M, Buckley N, Eyer P, Dawson A. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; vol 371: 597-607.
7. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al: Early management after self-poisoning with an organophosphate or carbamate pesticide- a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004, R391-R397.
8. Eddleston M, Szinics L, Eyer P. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002, 95: 275-283
9. Geller RJ, Singleton KL, Tarantino ML, Drensek CL, Toomey KE: Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate Toxicity- Georgia 2000. *Clin Toxicol* 2001; 39 (1): 109-111
10. Jimenez Murillo L, Montero Pérez FJ. Intoxicación por insecticidas organofosforados, carbamatos y organoclorados. En: *Medicina de Urgencias y Emergencias: Guías diagnósticas y protocolos de actuación*. 3ed, Elsevier, 2004, pp 666-673
11. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 1073-1088

12. Leikin JB, Thomas RG, Walter FG, Klein R, Meislin HW. A review of nerve agent exposure for the critical care physician. *Crit Care Med* 2002; 30(10):2346-54
13. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 502-10
14. Roberts DM, Aaron CK: Managing acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007; 334: 629-634.
15. Senanayake N, Karaliedde L. Neurotoxic effects of organophosphate insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 761-763
16. Simpson W, Schuman S: Recognition and management of acute pesticide poisoning. *Am Fam Physician* 2002; 65:1599-1604
17. Stacey R, Morfey D, Payne S. Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis de an incident. *Q J Med* 2004; 97: 75-80
18. Sungur M, Güven M: Intensive care management of organophosphate poisoning. *Crit Care* 2001, 5: 211-215.