

Intoxicación por insecticidas Organofosforados

Dr. Javier Moya Rodríguez*

I. INTRODUCCION.

Los organofosforados representan un grupo de compuestos de enorme importancia en el campo de la agricultura y en el control de vectores infecciosos dada su gran eficacia como insecticidas. (1) Han suplantado con éxito a los insecticidas clorinados, como el DDT y el clordano, por su rápida degradación por hidrolización al contacto con el suelo; evitando así el fenómeno de la contaminación ambiental y de los comestibles. (6-7).

Su uso muy difundido en nuestro país ha provocado un aumento en las complicaciones laborales que pueden inducir y una mayor disponibilidad para su uso en intentos de autoeliminación.

II. INCIDENCIA.

En los últimos diez años en el Hospital San Juan de Dios se han hospitalizado 725 casos por intoxicación con organofosforados para una mortalidad global de 10 por ciento. En el CUADRO No. 1, se detalla un resumen de los últimos cuatro años. En términos generales no existen datos para estimar la incidencia real en nuestro país, siendo de enorme interés epidemiológico la prevalencia de este problema en las zonas bananeras.

III. ABSORCION Y METABOLISMO.

*Asistente Servicio Infecciosos-Intoxicados Hosp. San Juan de Dios. Profesor de Medicina Universidad Autónoma de Centro América.

La absorción de los organofosforados es sumamente rápida por todas las vías incluyendo piel, vías aéreas, tracto gastrointestinal, conjuntiva y vía parenteral. (1). Una gran proporción del tóxico nunca llega a las sinapsis por detoxificación previa en el hígado y excreción final de metabolitos en la orina como el parnitrofenol. En algunos casos el hígado en su función detoxificante induce la formación de un compuesto más tóxico como en el caso de la formación de paraoxon a partir del parathion (folidol). (1). Esto explica la profundización de la gravedad de la intoxicación en algunos pacientes, algunas horas después del contacto.

IV. MECANISMO DE ACCION.

Los organofosforados son potentes inhibidores "irreversibles" de las enzimas esterasas carboxílicas que incluyen la acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera y la butirilcolinesterasa o colinesterasa falsa. La acetilcolinesterasa se localiza en las sinapsis y en el glóbulo rojo; la butirilcolinesterasa en el plasma y en el hígado. (6). En el CUADRO No. 2, se resume la inactivación normal de la acetilcolina por la colinesterasa, fenómeno que ocurre en milisegundos y a su lado la formación de acetilcolinesterasa fosforilada en la intoxicación con paraoxon.

Al inhibirse la acetilcolinesterasa la concentración de acetilcolina aumenta en el espacio sináptico y se incrementan los estímulos de ésta sobre los receptores postsinápticos. Esto induce acciones dependiendo

del órgano efector produciendo estimulación excesiva inicial y al cabo de horas parálisis por hiperpolarización o sobrecarga. Este fenómeno se produce en todas las sinapsis colinérgicas que incluyen todo el sistema parasimpático (manifestaciones muscarínicas), sinapsis preganglionares del sistema simpático y sinapsis neuromusculares en el músculo estriado (manifestaciones nicotínicas), y sinapsis del sistema nervioso central (manifestaciones centrales) (3).

V. SINTOMAS Y SIGNOS DE LA INTOXICACION.

El CUADRO No. 3, resume los síntomas y signos de la intoxicación por organofosforados. (6). Estos dependen de la vía de contacto, de la toxicidad del producto (ver CUADRO No. 4) y de la gravedad de la exposición. Los síntomas pueden presentarse hasta en menos de cinco minutos en intoxicaciones masivas, pero generalmente se presentan dentro de las primeras doce horas siendo excepcional el inicio de síntomas luego de transcurridas 24 horas.

Los síntomas se producen cuando las colinesterasas están inhibidas más del 50 por ciento. (4). Antes de este punto el paciente se halla en fase de intoxicación latente. Los intoxicados graves presentan miosis, aumento severo de secreciones, fasciculaciones y trastorno importante de la conciencia y representan un estado de inhibición de más del 90 por ciento de las colinesterasas. (6-7). Síntomas de debilidad, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal y sudoración son inespecíficos y cuando se presentan aislados representan casos de intoxicación leve que deben ser tratados como tales.

La causa de muerte de estos pacientes es insuficiencia respiratoria por asocio de broncorrea, broncoespasmo, debilidad de los músculos respiratorios y depresión del centro respiratorio. (6).

VI. DIAGNOSTICO.

El diagnóstico incluye una valoración crítica y suspicaz de la historia clínica, evidencia de ingestión y signos y síntomas. (4). Un olor característico o una historia positiva no son sinónimos de intoxicación; pero la asociación de éstos al cuadro de miosis, aumento de secreciones, fasciculaciones y trastorno de conciencia establecen un diagnóstico casi certero. (1).

La forma más específica de asegurar inhibición de colinesterasas es su determinación.

Dado que las colinesterasas muestran variaciones con el sexo, nutrición, edad, ejercicio y clima es ideal que cada laboratorio determine sus propios parámetros. Para nuestro laboratorio son valores normales de colinesterasa plasmática cifras de 70 a 110 unidades Rappaport, determinados éstos en una muestra representativa. En forma ideal la colinesterasa a medir es la eritrocítica o verdadera pues es sinónima de la sináptica; pero el método es complicado, menos reproducible y más caro.

Una hora después del contacto ya se obtienen valores bajos de colinesterasa y si el paciente está sintomático y tiene colinesterasas normales tiene una intoxicación muy leve o su sintomatología debe ser explicada por otra causa; por ejemplo intoxicación alimentaria.

Las colinesterasas plasmáticas se normalizan tres a cuatro semanas luego de una intoxicación severa. Estos pacientes están asintomáticos usualmente una semana después de la intoxicación debido a la recuperación de la colinestara en la sinapsis especialmente si se ha usado pralidoximas en el tratamiento.(6) o/a desarrollo de tolerancia a la acetilcolina.

Cuadro Nº 1
INTOXICACION POR
ORGANOFOSFORADOS
Hospital San Juan de Dios
Años 1976 - 1979

AÑO	Nº CASOS	Nº FALLECIDOS
1976	97	14
1977	83	8
1978	85	8
1979	65	2

Fuente: Departamento Estadística H.S.J.D.

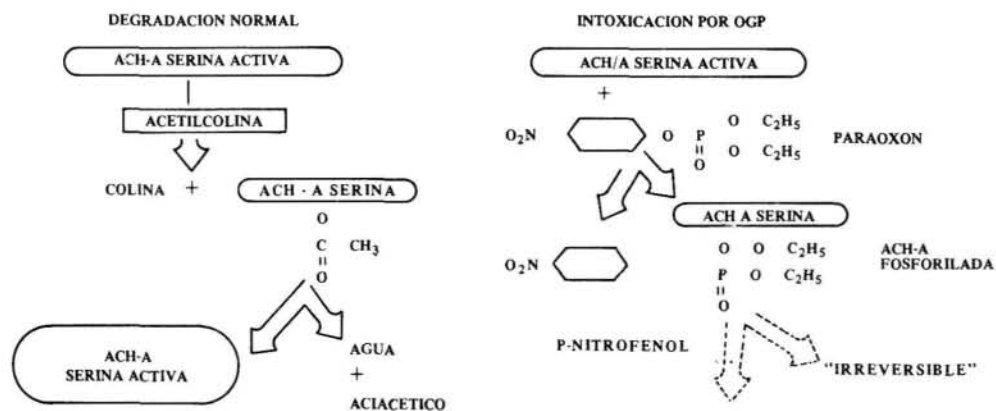
VII. TRATAMIENTO.

A. Prevención de la absorción (2).

1. Induzca emesis con jarabe de ipeca o con suero fisiológico.
2. Use el lavado gástrico con método alternativo a emesis.

3. Si el paciente se halla muy somnoliento entube la tráquea previamente al lavado para evitar broncoaspiración.
 4. Administre carbón activado 5 a 10 veces la dosis del tóxico ingerido en gramos; usualmente 30 a 50 gramos en solución fisiológica.
 5. De un catártico tipo sulfato de magnesia en dosis de 20 a 30 cc cada 6-8 horas.
 6. Si la intoxicación fue por vía cutánea bañe al paciente en agua de jabón, luego friccionese con alcohol las partes contaminadas y de nuevo báñelo en agua jabonosa.
 7. Para los procedimientos mencionados anteriormente protéjase y proteja a sus enfermeras con guantes y bata.
- B. Medias de soporte.**
1. Monitoreo continuo de funciones vitales y diuresis.
 2. Previo a la atropinización coloque una sonda nasogástrica y una sonda de Folley.
 3. Use la SNG para aspiración PRN y para la atención de sangrado digestivo.
 4. Fije bien la sonda de Folley pues la hematuria en estos pacientes es por trauma local.
 5. Fije las vías con férulas para evitar excesiva movilización de los catéteres por excitación atropínica.
 6. Sujete al paciente con cuidado a fin de evitarle úlceras por fricción. De preferencia use almohadillas.
 7. Mantengale aseo bucal BID con glicerina y solución de bicarbonato para evitarle lesiones costrosas.
 8. Instile frecuentemente gotas de acetato de celulosa u otro protector de las córneas.
9. Mantenga al paciente NVO.
 10. Evite darle exceso de líquido que aumentarán su edema pulmonar y las secreciones.
 11. Repóngale los líquidos de acuerdo a su diuresis y déle los requisitos calóricos y electrolíticos básicos.
 12. Mantenga al paciente en aislamiento relativo a fin de evitar sobreexcitación por estímulos externos.
 13. Cultive posibles focos de infección para dar tratamiento específico.
- C. Drogas a usar.**
- I. Cloruro de Pralidoxima (PAM).**
- Se administran 1-2 gramos de PAM endovenoso en forma de 250 mgr. por minuto y se establece un programa de uno a ocho gramos diarios en los primeros tres-cuatro días; de preferencia en infusión concentrada y de acuerdo a la gravedad de la intoxicación. (5). El PAM es capaz de reactivar la colinesterasa a partir de la colinesterasa fosforilada y en vivo es efectiva hasta 3-4 días después de la intoxicación. Ejerce además un efecto protector de la colinesterasa ante tóxico de absorción lenta, tiene efecto detoxificante y probablemente también efecto trófico en la sinapsis. (6).
- El PAM inhibe las manifestaciones muscarínicas y nicotínicas de la intoxicación y por experiencias clínicas y en animales se sabe que recupera al paciente de las manifestaciones del sistema nervioso central. (8). La toxicidad del PAM es poca. La dosis letal 50 en ratas extrapolada libremente al hombre es de un bolo IV. de 6.5 gramos. No se han no-

**Cuadro N° 2
MECANISMO DE ACCION**



Cuadro N^o 3
SIGNOS Y SINTOMAS DE LA INTOXICACION CON ORGANOFOSFORADOS

A. MANIFESTACIONES MUSCARINICAS	
BRONQUIOS	Apretazón de pecho, sibilancias, disnea, aumento de secreciones, tos, edema pulmonar, cianosis.
GASTROINTESTINAL	Náusea, vómitos, calambres, diarreas, tenesmo, incontinencia fecal.
GL. SUDORIPARAS	Aumento de sudoración.
GL. SALIVARES	Aumento de salivación.
GL. LACRIMALES	Aumento de lagrimación.
CARDIOVASCULAR	Bradycardia, hipotensión.
PUPILAS	Miosis
CUERPO CILIAR	Visión Borrosa.
VEJIGA	Frecuencia, incontinencia urinaria.
B. MANIFESTACIONES NICOTINICAS	
MUSCULO ESTRIADO	Espasmos, fasciculaciones, calambres, debilidad muscular incluyendo músculos respiratorios.
GANGLIOS SIMPATICOS	Palidez, taquicardia, hipertensión.
C. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
	Tensión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio, pesadillas, cefalea, temor, apatía, depresión, somnolencia, confusión, ataxia, disartria, coma con ausencia de reflejos, convulsión, depresión de centro respiratorio y circulatorio.

tado efectos secundarios en intoxicados recibiendo hasta 40 gramos en siete días en dosis de 0.5 gr. por hora e incluso 26 gramos en el primer día. Tampoco se han reportado problemas en trabajadores recibiendo PAM oral por seis meses con dosis totales hasta de 400 gramos. (6).

PAM además es tratamiento de elección (no atropina) en la profilaxis de casos dudosos. (8). Personalmente he dado dosis hasta de dieciocho gramos de PAM en intoxicaciones severas y tratado exclusivamente con PAM a dos pacientes con colinesteras de 18 y 21 u. Rappaport respectivamente. (5).

2. Atropina.

La atropina es un antagonista competitivo de la acetilcolina por el receptor postsináptico. Su administración bloquea los efectos muscarínicos y del sistema nervioso central de la intoxicación; no así los efectos nicotínicos. Un paciente puede estar perfectamente atropinado y morir por debilidad respiratoria. (4). Esto se evita administrando sinérgicamente el PAM.

Las dosis a administrar dependen de la gravedad de la intoxicación. En una intoxicación severa se inician dosis de un mgr. cada 5-10 minutos IV. La atropina debe ser usada sólo en la dosis necesaria para inducir una atropinización leve, es decir, eliminar los síntomas y signos inducidos por el organo-

fosforado pero no provocando una intoxicación atropínica seria. (1). No deben usarse esquemas prestablecidos de tiempo de atropinización sino que la dosis debe variarse de acuerdo a las necesidades del paciente determinadas por una vigilancia médica cercana. Con este tipo de abordaje se disminuyen los riesgos cardiovasculares, pulmonares, cerebrales y digestivos de la atropinización. (5). Se reducen también las lesiones por fricción en la fase excitatoria, la estancia y el costo hospitalario. El lector se refiere al CUADRO No. 5.

3. Otras.

En niños se ha reportado efectivo el uso de antihistamínicos tipo benadramina, probablemente por la acción anticolinérgica de estos fármacos. No se ha demostrado efectiva la administración de colinesterasa humana pues no penetra la sinapsis. La diálisis no es efectiva. Okenek en 1977 reportó éxito en aclarar paraoxon con hemoperfusión usando carbón activado pero su paciente falleció (2).

4. Contraindicaciones.

Están contraindicados los relajantes musculares tipo succinilcolina y curaré y por el efecto relajante muscular se debe tener precaución al usar aminoglicósidos. Contraindicados también se deben considerar medicamentos depresores del sistema nervioso central como la morfina y los barbitúricos. (2). La aminofilina puede inducir arritmia en un corazón sensibilizado por la atropina.

Cuadro Nº 4
LD₅₀ DE ORGANOFOSFORADOS
Nombre Genérico - Nombre Comercial

Nombre Genérico	Nombre Comercial	LD ₅₀
Parathion	Folidol	3 mg/Kg
Dibrom	Dibrom	430 mg/Kg
Triclorofón	Neguvom	450 mg/Kg
Coumaphos	Asuntol	13 mg/Kg
Phenaminthos	Nemacur	15 mg/Kg

Fuente: Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, H.N.N.

VIII. CONCLUSION.

La intoxicación con organofosforados es un problema clínico frecuente en las salas hospitalarias de nuestro país. El diagnóstico se establece con un alto índice de sospecha, exploración clínica cuidadosa y determinación de colinesterasas. El tratamiento incluye medidas para disminuir la absorción, medidas de soporte general, uso de reactivadores de la colinesterasa, atropinización adecuada y una vigilancia médica científica y dedicada.

Cuadro Nº 5
CUADRO COMPARATIVO DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON PAM.
EN BAJAS Y ALTAS DOSIS.

Servicio de Intoxicados - Hospital San Juan de Dios
1979

PAM	Sima Colinesterasas UDS. RAPP.	Dosis PAM G.R.	Dosis atropina mg	Complicaciones	Días estancia	Porcentaje de sobrevivientes
Bajas dosis	1.3	1.5	3.950	2.7	16.4	80%
Altas dosis	2.8	10	473	1.2	11	100%

FUENTE: Atención y observación directa de los pacientes.
Expedientes clínicos Hospital San Juan de Dios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CALABRESE-ASTOLFI, Toxicología. Editorial Kapelusz. Buenos Aires. Pg.221-228. Primera Edición, 1969.
- 2.- DREISBACH, R. Handbook of poisoning. Lange Medical Publications. California. Pg. 102-109. Novena Edición, 1977.
- 3.- LITTER, M. Farmacología experimental y clínica. Editorial El Ateneo, Buenos Aires. Pg.552-575. Quinta Edición. 1979.
- 4.- MILBY, T. Prevention and management of organophosphate poisoning. JAMA Vol.216 (13): 2131-2133. June 1971.
- 5.- MOYA, J. Tratamiento de las intoxicaciones severas con organofosforados con altas dosis de PAM y el valor profiláctico de éste. Trabajo presentado en el XLIV Congreso Médico Nacional. Diciembre 1979.
- 6.- NAMBA, T. Poisoning due to organophosphate insecticides. Amer. J. Med. 50:475-492. 1971.
7. NAMBA, T. Organophosphate Insecticide Symposium. Bull. Wld. Hlth. Org. 44:289-317. 1971.
- 8.- QUINBY, G. Further therapeutic experience with pralidoximes in organic phosphorus poisoning. JAMA Pg.114-118. 1964.