

Intoxicación por organofosforados con necesidad de altas dosis de atropina y administración tardía de oximas

Mario Andrés Leotau Rodríguez, MD*

Sergio Hernán Pacheco Morales, MD*

Carlos Hernando Tavera, MD*

Resumen

La intoxicación por organofosforados es una de las causas más frecuentes de intoxicación en el mundo y una de las tres formas principales de suicidio, llegando a mortalidades cercanas al 15 %. Esta radica en la inhibición irreversible que sus componentes hacen en la enzima acetilcolinesterasa, llevando con ello a la aparición de signos y síntomas secundarios al exceso de acetilcolina en los sistemas donde actúa. Su manejo aún es controvertido y sigue basándose en las medidas de descontaminación, utilización de atropina, oximas y benzodiacepinas, sin haber consenso en muchas de las dosis e intervalos de tiempo para la administración de estos medicamentos. En este artículo exponemos un caso en el cual se hace necesario utilizar dosis e intervalos de administración de atropina y el uso tardío de las oximas. Con este caso se puede concluir que la administración tardía de oximas y la utilización de grandes cantidades de atropina pueden ser una alternativa en el manejo de este tipo de intoxicación. [Leotau MA, Pacheco SH, Tavera CH. Intoxicación por organofosforados con necesidad de altas dosis de atropina y administración tardía de oximas. MedUNAB 2010; 13:44-50]

Palabras clave: Insecticidas, Insecticidas organofosforados, Intoxicación, Oximas, Atropina, Colombia.

Summary

Organophosphate poisoning is one of the most frequent causes of poisoning in the world and one of the three main forms of suicide, reaching roughly 15% mortality, this lies in the irreversible inhibition that make components in the enzyme acetylcholinesterase, leading thus the signs and symptoms secondary to excessive acetylcholine in the systems where it operates. Its management is still controversial and remains based on the decontamination measures, use of atropine, oximes and benzodiazepines, no consensus on many of the doses and time intervals for administration of these drugs. In this article we present a case in which it becomes necessary to use dose and timing of administration of atropine and late use of oximes. In this case we can conclude that the late administration of oximes using grades and quantities of atropine may be an alternative in handling this type of poisoning. [Leotau MA, Pacheco SH, Tavera CH. Organophosphate poisoning treated with high doses of atropine and late administration of oxime. MedUNAB 2010; 13:44-50]

Key words: Insecticides, Organophosphates, Poisoning, Oximes, Atropine.

* Servicio de Urgencias, Hospital Regional García Rovira, Málaga, Colombia

Correspondencia: Dr. Leotau Rodríguez, Carrera 19 #24-55, apartamento 104, Bucaramanga, Colombia. Email: leotau@gmail.com

Artículo recibido: 17 de enero de 2010; artículo aceptado: 16 de marzo de 2010.

Introducción

Los plaguicidas son una de las familias de productos químicos más ampliamente empleadas por el hombre. Se han usado sobre todo para combatir plagas por su acción sobre las cosechas o como vectores de enfermedades transmisibles. Los plaguicidas pueden clasificarse en función de su empleo (insecticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas) o de su familia química (organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretoides, compuestos bipiridílicos, sales inorgánicas). Todos ellos son biocidas, lo que implica habitualmente una alta toxicidad humana que ha sido motivo de preocupación desde mitad del siglo XX debido al amplio e indiscriminado empleo de estos productos. Los insecticidas organofosforados son muy tóxicos y liposolubles y su fórmula general deriva del ácido fosfórico. Pertenecen a diferentes familias: fosfatos, fosfonatos, fosforoamidotoatos, fosforodiamidatos, varias de ellas azufradas.¹

En 1854 Clermont sintetizó por primera vez un potente agente anticolinesterásico: el tetraetilpirofosfato. En 1932 Lange y Krueger registraron los dimetil y dietil fosforofluoridatos y describieron su actividad, así como ciertos efectos en el ser humano.² Fue Schraeder quien desarrolló los compuestos organofosforados para la utilización como insecticidas agrícolas, posteriormente se utilizaron en la Segunda Guerra Mundial como agentes químicos de guerra (sarín, somán y tabún). En 1944 el propio Schraeder obtuvo la síntesis del paratión, ampliamente utilizado en la agricultura por su elevada potencia insecticida y óptimas características químicas en virtud de su baja volatilidad y su buena estabilidad en el agua. Desde entonces hasta la actualidad la industria química ha venido produciendo más de 30,000 compuestos, ya sea en su forma individual o formando parte de diversas formulaciones, aunque en la práctica se utilizan tan sólo unos 50 compuestos la mayoría de estos compuestos son altamente liposolubles por lo cual suelen acumularse en tejido adiposo y nervioso. La toxicidad de estos compuestos se podría explicar desde tres puntos de vista: toxicidad directa sobre tejidos; inhibición de colinesterasas: síntomas nicotínicos y muscarínicos; neurotoxicidad retardada por inhibición de la esterasa neurotóxica.^{2,3}

La intoxicación por organofosforados en Colombia es uno de los grandes retos a los cuales se deben enfrentar los médicos generales de urgencias; de estos depende el realizar un diagnóstico acertado e instaurar un tratamiento precoz, enfocados a mantener con vida al paciente hasta la llegada al tercer nivel de atención. Es de anotar que esta patología es frecuente en zonas rurales (zonas agrícolas y ganaderas) dichos lugares alejados de los terceros niveles de atención.³⁻⁶

Los plaguicidas causan aproximadamente 80% de las intoxicaciones en el mundo, causando cerca de 3 millones de intoxicaciones al año, y cerca de 200,000 muertes.² En el

año 2003 en Colombia fueron reportados 1,315 casos de intoxicaciones por sustancias, de las cuales el 88.6% fueron atribuidas a pesticidas.⁶ Los departamentos con mayor número de casos fueron en su orden Nariño, Huila, Meta y Caldas, siendo las edades más afectadas entre los 15 y 45 años, en los años 2005, 2006 y 2007 se incrementaron las notificaciones de intoxicaciones al Instituto Nacional de Salud, llegando hasta 8,747 casos, 50% por intoxicación con plaguicidas.³⁻¹⁰

En este artículo exponemos un caso sucedido en el municipio de Málaga, Colombia que por presentar vías de acceso deficientes a tercer nivel se requirió la utilización de dosis altas e intervalos de administración de atropina diferentes a las mostradas en los protocolos actuales, así como administración tardía de las pralidoxima, con buenos resultados para el paciente.

Caso clínico

El caso clínico se presenta en el municipio de Málaga, en el departamento de Santander, Colombia. Este municipio cuenta con hospital de segundo nivel de atención, por la geografía la subregión presenta vías de acceso deficiente a siete horas por vía terrestre y durante las noches no presenta acceso aéreo hacia el centro de referencia de tercer nivel más cercano. Paciente femenina de 34 años, ama de casa, madre de tres hijos, quien en abril de 2008 ingiere voluntariamente 30 gramos de Neguvón® (triclorphon al 97%), disueltos en alcohol etílico, sustancia perteneciente al grupo de los organofosforados, usado en labores de ganadería como antiparasitario de uso externo.

Dos horas después de la ingesta, ingresa a hospital de segundo nivel por sus propios medios, consciente orientada, refiriendo dolor abdominal, al ingreso presenta FC de 65 latidos/min, PA: 128/78 mm Hg, FR: 23 respiraciones/min, SatO₂ 90%, palidez mucocutánea marcada, sialorrea, diaforesis y fasciculaciones, pupilas de 2 mm poco reactivas al estímulo de la luz.

Recibe atención inmediata con medidas básicas: ABCD de la reanimación, oxígeno por cánula nasal, cristaloides endovenosos, descontaminación general, lavado gástrico con solución salina al 0.9% 5,000 cc hasta obtener retorno claro. Posteriormente se administra carbón activado 1 gramo por kilogramo de peso, dosis única, seguido de catártico salino; se administra difenhidramina 50 mg por sonda nasogástrica, se inician bolos de atropina de 4 mg cada 5 minutos titulando dosis respuesta, obteniendo a los 30 minutos pupilas de 5 mm, rubicundez facial, sequedad de mucosas, disminución de broncorrea. Presenta brote psicótico, por lo cual se realiza inmovilización y se administran 5 mg. de diazepam. Por la gran distancia al tercer nivel y los inconvenientes geográficos de la región se decide diferir remisión hasta consecución de transporte aéreo.

Paulatinamente fue aumentando sus requerimientos de atropina para mantener frecuencias cardíacas por encima de 80 por minuto, aproximadamente 500 mg en las siguientes 4 horas. Pese a esto, la paciente presenta deterioro de su estado general, con aumento de esfuerzo respiratorio, disminución de la saturación de oxígeno y aumento de las secreciones; se presentan nuevamente pupilas puntiformes de 2 mm e hipotensión sostenida. Se instaura acceso venoso central y se realiza intubación orotraqueal con ventilación mecánica en modo controlado; se inicia soporte inotrópico con noradrenalina y dobutamina, sedación con fentanyl y midazolam; se coloca goteo de atropina de 300 mg/h dada la pobre respuesta con los bolos. La diuresis se mantuvo en 300 cc/h. A las diez horas posteriores al ingreso se administra una dosis de pralidoxima de 2 gr diluidos en 200 cc de SS 0.9%, posterior a lo cual se disminuye demanda de atropina obteniendo frecuencia cardíaca en 68 por minuto, presión arterial de 80/60 mm Hg, continuando con abundantes secreciones (con radiografía de tórax que no evidencian edema pulmonar), palidez cutánea pero con frecuencias cardíacas sostenidas lo cual lleva a la disminución en la necesidad de bolos de atropina.

Catorce horas posteriores al ingreso a hospital regional la paciente es transportada por vía aérea a UCI en tercer nivel, en donde ingresa con signos vitales de PA: 170/102 mm Hg, FC 104 latidos/min, SatO₂ 98% con ventilador. Los gases arteriales muestran acidosis metabólica severa por lo cual inician bicarbonato con corrección de la misma, electrolitos normales, función renal normal, parámetros hematológicos normales. Continúa con bolos de atropina de 1 mg cada 5 minutos. Paralelamente se inicia destete y disminución progresiva de inotrópicos.

Al día siguiente se inicia destete de sedación con parámetros ventilatorios bajos, con terapia ventilatoria y física activa. No se tuvo disponibilidad de valores de colinesterasa. Al tercer día de estancia en UCI se realiza extubación orotraqueal pero ante persistencia de estridor laríngeo y disnea, por lo que se realiza nuevamente intubación orotraqueal. Al cuarto día de estancia en UCI, presenta picos febriles, que en radiografía de tórax se plantean como por neumonía, por lo que se inicia manejo antibiótico, presentando evolución favorable.

Es valorada por psiquiatría quien ordena hospitalización en clínica psiquiátrica en donde permanece por un periodo de 15 días luego de lo cual se incorpora nuevamente a sus labores cotidianas como madre de familia.

Fisiopatología de la intoxicación por triclorophon

Triclorophon (2,2,2-trichloro-1-dimethoxyphos-phoryl-ethanol) es un insecticida organofosforado que ha estado en uso desde principios de 1950. En la agricultura, se utiliza principalmente contra las plagas de insectos en el campo y

los cultivos frutales. Triclorophon se utiliza también para controlar los insectos de los bosques y para el control de parásitos en animales domésticos; este compuesto se degrada rápidamente en el suelo y los niveles generalmente disminuyen a cantidades insignificantes dentro de un mes de aplicación. Mientras que los microorganismos y las plantas pueden metabolizar triclorophon, la ruta más importante de eliminación es la hidrólisis. Triclorophon es un insecticida que es moderadamente tóxico para los animales de experimentación dosis letal 50 (DL₅₀) con rango de 400 a 800 mg/kg de peso corporal y los valores de DL₅₀ cutánea de la rata son mayores que 2,000 mg/kg de peso corporal.¹¹

Triclorophon un organofosforado de absorción lenta, presentando una vida media en plasma en humanos que varía entre 2 horas y 3.8 horas, básicamente dado por un volumen de distribución altísimo con acumulación en tejido adiposo, hecho que hace que tenga alto volumen de distribución y el inicio del efecto tóxico sea lento.¹²⁻⁴ En la fase aguda de la intoxicación estos agentes se unen mediante su radical fosfórico al lugar esterásico de la acetilcolinesterasa y producen su inactivación con la consiguiente sobrestimulación colinérgica.

La unión toxico enzima, evoluciona rápidamente a una unión irreversible, a través de ciertas reacciones químicas. La velocidad de este proceso llamado de envejecimiento de la enzima, varía en función de la estructura química del insecticida. En las primeras horas, la unión tóxico enzima es todavía susceptible de ser reactivada mediante la administración de oximas. Una vez se ha producido el envejecimiento de la enzima, las oximas son incapaces de reactivar la acetilcolinesterasa.^{2, 10, 11} La sobrestimulación colinérgica se produce en las sinapsis del sistema nervioso autónomo (todas las fibras pre ganglionares simpáticas y parasimpáticas, todas las pos ganglionares parasimpáticas y algunas pos ganglionares simpáticas), placas motoras y algunas sinapsis interneuronales del sistema nervioso central.^{2, 11, 14, 15.}

Los primeros síntomas suelen ser muscarínicos: miosis, visión borrosa, sudación, hipersecreción bronquial, broncoespasmo, bradicardia, bloqueo AV, aumento del peristaltismo intestinal. Dichos síntomas aparecen en combinaciones múltiples y en grados variables dependiendo del agente causal y el grado de intoxicación, al igual que las condiciones idiosincráticas del paciente y de sustancias consumidas concomitantemente. Los signos nicotínicos y especialmente las fasciculaciones y parálisis musculoesquelética aparecen en segundo término, generalmente en un intervalo mínimo de 4 horas desde el comienzo de la intoxicación.^{2, 11-13.}

La persistencia de la sintomatología durante más de 7 días puede explicarse por varias causas. En primer lugar, por la persistencia de la inhibición de la acetilcolinesterasa sin que se haya podido reactivar o sintetizar suficiente cantidad de enzima. En segundo lugar, reintoxicación endógena a partir

Tabla 1. Categoría toxicológica de los plaguicidas

Color etiqueta	Categoría toxicológica	Equivalencia clasificación OMS	DL ₅₀ oral (mg/kg)	Característica
Rojo	I	IA	< 50	Extremadamente tóxico
Amarillo	II	IB	50 a 500	Altamente tóxico
Azul	III	II	500 a 5,000	Medianamente tóxico
Verde	IV	III	> 5,000	Ligeramente tóxico

del propio tracto intestinal donde puede permanecer el tóxico varios días por la parálisis intestinal que provoca el tratamiento con atropina a dosis masivas. En tercer lugar, si existen grandes cantidades de tóxico acumuladas en los tejidos de depósito como el pániculo adiposo, la reintoxicación endógena ocurre debido al paso progresivo del tóxico al torrente sanguíneo que lo transporta de forma continuada a los órganos diana. En cuarto lugar, la neurotoxicidad retardada es una complicación que se ha observado tras el contacto con determinados tóxicos. Consiste en una polineuropatía sensitivo-motora de predominio axonal que afecta fundamentalmente a la parte distal de las fibras nerviosas y que se manifiesta en forma de parestesias y debilidad de la parte distal de las extremidades. Suele aparecer tras un lapso de 7 a 20 días después del contacto con el tóxico y parece deberse a la fosforilación de un sustrato proteico neuronal denominado esterasa neurotóxica. Dichas lesiones dependen del tipo de tóxico, de la dosis absorbida y de la presencia de intoxicaciones repetidas. La recuperación de la misma es variable. Por último, con el nombre de síndrome intermedio se ha denominado una entidad clínica que aparece bruscamente a las 24-96 horas de la intoxicación. Afecta a pacientes conscientes que no presentan fasciculaciones ni otras manifestaciones colinérgicas. Produce parálisis de los músculos respiratorios, músculos flexores del cuello y músculos dependientes de los pares craneales. Dicha parálisis persiste hasta 18 días y puede sufrir una recuperación total o evolucionar a una neurotoxicidad retardada. Se ha sugerido una lesión postsináptica de la unión neuromuscular.^{2,7,11}

Todo el conjunto de signos y síntomas en grados variables y combinados junto a cuadros clínicos de exacerbación por posibles reintoxicaciones endógenas exige, sin duda, un conocimiento exhaustivo de la compleja fisiopatología de esta entidad así como una frecuente y concienzuda exploración del paciente.^{2,7,15-17}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados dependen de varios factores: la vía de ingreso, el tiempo de exposición y la categoría toxicológica, así mismo como la cantidad ingerida.^{2,7,11} Es necesario hacer énfasis en la historia clínica enfocada a una muy buena anamnesis, principal herramienta para el enfoque de estos pacientes.

El Ministerio de la Protección Social define en el decreto 1843 de 1991 la clasificación para sustancias tóxicas de acuerdo con su DL₅₀ se pueden clasificar en diferentes categorías toxicológicas como se aprecia en la tabla 1.¹⁵

Las principales manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados dependiendo del sitio de sobrestimulación de la acetilcolina se muestran en la tabla 2.^{2,7,11} Es importante realizar la clasificación de la severidad de la intoxicación; para esto se puede utilizar la clasificación clínica mostrada en la tabla 3, o bien en el caso de tener acceso a la cuantificación de los niveles de colinesterasa en el plasma se puede utilizar la clasificación mostrada en la tabla 4.

Tabla 2. Clasificación clínica de la severidad de la intoxicación por organofosforados.^{11,18}

Efectos muscarínicos	Efectos nicotínicos	Efectos al sistema nervioso central
Miosis	Taquicardia (inicial)	Cefalea
Sudoración	Hipertensión (inicial)	Agitación
Visión borrosa	Vasoconstricción periférica	Psicosis
Lagrimeo	Hiperexcitabilidad miocárdica	Confusión mental
Secreciones bronquiales	Midriasis	Convulsiones
Broncoconstricción	Astenia	Coma
Vómito	Debilidad muscular (incluyendo diafragma)	Depresión respiratoria
Cólico abdominal	Aumento catecolaminas	
Diarrea	Hiperglicemia	
Sialorrea	Hiperkalemia	
Bradycardia		
Alteración conducción A-V		

Tabla 3. Interpretación de los valores de colinesterasas

Grado 0	Historia sugestiva sin signos clínicos de intoxicación
Grado 1	Paciente alerta y despierto: - Aumento de secreciones - Fasciculaciones (+)
Grado 2	Paciente somnoliento: - Broncorrea severa - Fasciculaciones (++) - Sibilancias y estertores - Hipotensión (PAS < 90 mm Hg)
Grado 3	Paciente comatoso con todas las manifestaciones de síndrome colinérgico. Aumento de la necesidad de FiO ₂ pero sin ventilación mecánica
Grado 4	Paciente comatoso con todas las manifestaciones de síndrome colinérgico. PaO ₂ < 60 mm Hg con FiO ₂ > 40%; PaCO ₂ > 45 mm Hg. Requerimiento de ventilación mecánica. Radiografía de tórax anormal (opacidades difusas, edema pulmonar).

Manejo

Como en toda emergencia médica deben tenerse en cuenta las medidas básicas del ABCD de la reanimación, hay que asegurarse que las vías aéreas estén despejadas. Intubar al paciente y aspirar las secreciones con un tubo de succión de diámetro grande, de ser necesario. Adminístrese oxígeno, antes de administrar la atropina, para minimizar así el riesgo de fibrilación ventricular. En casos de envenenamiento severo, podría ser necesario apoyar la ventilación pulmonar mecánicamente durante varios días.^{5,10,11,18-20}

Posterior a este se deberá iniciar con la descontaminación apropiada teniendo en cuenta la vía de entrada del tóxico. Partiendo de este punto si la intoxicación es por vía cutánea se deberá retirar toda la ropa del paciente e iniciar lavado exhaustivo del mismo con agua jabón. Las vías de absorción son la cutánea y la respiratoria por lo que el personal de salud debe tomar las medidas de protección necesarias para evitar una intoxicación.¹⁵

El lavado gástrico tiene su mayor utilidad antes de la primera hora de iniciada la intoxicación; después de este lapso de tiempo es muy discutida su utilidad y su recomendación tiende a estar en contra de realizarlo.²⁰ Cabe destacar que este debe realizarse si el paciente está consciente o se tiene una vía aérea segura.^{7, 20} Para su realización el paciente deberá colocarse en posición de trendelenburg, en decúbito lateral izquierdo, usando la sonda nasogástrica de mayor calibre de acuerdo a la edad del paciente y constatar que ésta queda localizada a nivel gástrico, utilizar solución salina al 0.9% de 200 a 300 ml la cual debe retornar inmediatamente (en niños 10 mL/kg hasta lograr que el líquido retornado sea claro, aproximadamente un total 3 a 5 litros). Tan pronto como se ha realizado el lavado gástrico deberá administrarse el carbón activado a una dosis de 1 gr/kg al 25%, es decir un gramo diluido en 4 cc de solución salina. Al igual que el lavado gástrico el carbón activado tiene su mayor utilidad administrado en las

primeras dos horas de la intoxicación. Es discutida la utilización de catártico especialmente cuando sólo se administra una dosis de carbón activado, caso en el cual no es recomendado usarlo.^{7,11,20,21}

La atropina es una amina terciaria, agente parasimpático-lítico, es el antídoto específico de los efectos muscarínicos por competición de los receptores con la acetilcolina.^{2, 7, 21} No se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados de calidad adecuada que comparen la atropina en comparación con el placebo; en pequeño ensayo clínico no se encontró ninguna diferencia significativa en la mortalidad o la tasa de ventilación entre la atropina y el bromuro de glucopirronio, pero este carece de poder estadístico para detectar diferencias clínicas; en este momento el nivel de

evidencia de la utilización de atropina corresponde a la opinión de expertos²² y se considera el pilar de tratamiento en nuestro medio dada su efectividad, fácil consecución y su bajo precio. La dosis de administración es motivo de controversia por lo cual hay diversos esquemas que van desde la administración continua hasta la administración en bolos, siempre buscando inhibir los efectos muscarínicos descritos, especialmente la hipersecreción bronquial, la dosis inicial se recomienda de 1 a 5 mg endovenosos cada 5 a 10 minutos (niños: 0.01 a 0.02 mg/kg cada 5 minutos) hasta lograr las siguientes metas: obtener frecuencia cardíaca mayor de 80 pulsaciones por minuto, presión arterial sistólica mayor de 80 mm Hg, ausencia de broncorrea, piel caliente, rubicundez facial y midriasis progresiva.^{7,21} Debe tenerse en cuenta que la administración excesiva de atropina tiene algunos efectos adversos como la paresia intestinal que a la postre favorece mayor absorción del tóxico, delirio atropínico que se presenta con agitación y alucinaciones.^{5,10,19}

Las oximas pralidoxima, obidoxima, actúan reactivando la colinesterasa mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima. Éstas, en teoría, son efectivas para tratar los síntomas muscarínicos y nicotínicos.^{7,20,2} No se deben suministrar oximas antes de la administración de atropina, ya que podrían aumentar los síntomas de la intoxicación a causa de una inhibición transitoria de la enzima inducida por la oxima.²⁰ Se recomienda administrar oximas a los pacientes

Tabla 4. Relación entre la disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa y la severidad de la intoxicación aguda

Actividad de la acetilcolinesterasa	Severidad de la intoxicación aguda
< 25%	Severa
25-50%	Moderada
51-75%	Leve
>75%	Normal

intoxicados con signos colinérgicos evidentes, disfunción neuromuscular, o expuestos a insecticidas organofosforados con probabilidad de causar neurotoxicidad retardada y neuropatía retardada.^{5, 20, 21} La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de pralidoxima en bolos intravenosos de 1 a 2 gr en adultos (25-50 mg/kg en niños). Excepcionalmente, en caso de persistencia de los síntomas, en especial los nicotínicos, podría administrarse en perfusión intravenosa continua a 8-10 mg/kg/hora, incluso durante varios días.² El uso de la obidoxima a dosis de 250 mg por vía intravenosa podría estar indicado en pacientes con predominio de afectación del sistema nervioso central (SNC).^{10, 19, 23, 24}

El uso de difenhidramina a dosis de 50 mg IV en adultos (1 mg/Kg en niños) una sola dosis, o 50 mg (1 mg/Kg) VO c/8 hr por sonda nasogástrica se ha recomendado como coadyuvante en el tratamiento de la intoxicación aguda por organofosforados. Su mecanismo de acción no es claro, al parecer por la similitud en su estructura química con la acetilcolina, existe un mecanismo competitivo entre ambas sustancias, por los receptores nicotínicos y entre las ventajas observadas en su uso la disminución en la dosis de atropina a utilizar al igual que disminuye el riesgo de presentar síndrome intermedio; sin embargo, la evidencia al respecto es poca.^{7, 22}

El glicopirolato se ha estudiado como una alternativa terapéutica para la atropina; se ha encontrado un resultado similar en la utilización de infusión continua o en bolos. Al parecer presenta como ventaja aparente con respecto al uso de atropina una menor incidencia de infecciones respiratorias. Esto podría representar una alternativa cuando existe la preocupación de infecciones respiratorias debido a secreciones excesivas y difíciles de controlar y ante la presencia de un nivel alterado de conciencia, donde la distinción entre la toxicidad por atropina o una recaída al envenenamiento por organofosforados es incierta.⁷

El uso de clonidina en estudios experimentales ha mostrado utilidad en animales al disminuir la producción de acetilcolina, aún no autorizado para uso en humanos. Recientemente se ha postulado la hemoperfusión como un procedimiento efectivo en el tratamiento de la intoxicación por organofosforados, lo cual ayudaría a reducir la morbimortalidad producida por intoxicación por organofosforados. Sin embargo se demostró en un estudio clínico que es mínima la cantidad de pesticida removida, luego de la hemoperfusión y no se producen cambios significativos en los síntomas, curso clínico, ni en las complicaciones en los pacientes luego del procedimiento.⁷

En cuanto a utilizar el bicarbonato de sodio, se encontró una revisión sistemática que muestra utilidad de su utilización en el lavado gástrico;²⁰⁻²² adicionalmente los estudios en animales han mostrado que aumentar el pH de la sangre con bicarbonato de sodio (por vía oral o intravenosa) reduce la mortalidad por envenenamiento con organofosforados.

Este efecto es independiente de la corrección de la acidosis, sin embargo su mecanismo de acción en el envenenamiento por organofosforados es desconocido.^{2, 22} Sin embargo, no está claro si el incremento limitado en el pH que es posible *in vivo* es suficiente para hacer una diferencia significativa. En cuanto a los protocolos de su utilización no se describen en este artículo debido a que en la actualidad no hay evidencia clínica suficiente para recomendar el uso de bicarbonato de sodio en personas con intoxicación con organofosforados.^{7, 22}

Adicionalmente, todos aquellos pacientes que hayan presentado intento suicida como causa de intoxicación deben recibir atención por psiquiatría en busca de evento desencadenante de base.^{6, 24-26}

Discusión

La intoxicación por organofosforados constituye un problema de salud pública principalmente en países cuya economía se basa en la agricultura y la ganadería, en los que las condiciones geográficas y sociodemográficas llevan a que los pacientes víctimas de intoxicación por estas sustancias sean atendidos en hospitales de primer nivel, en donde no se cuenta con los medios necesarios para la adecuada atención de esta entidad e incluso se adolece de los medios de transporte adecuado para la oportuna y adecuada remisión de estos pacientes.

En el caso expuesto en el presente artículo encontramos que la paciente recibió dosis de atropinas bastante elevadas: 3,700 mg de atropina con el fin de estabilizar a la paciente y llevarla a parámetros hemodinámicos y clínicos cercanos a lo esperado con la administración de ésta, que nos dieran signos de atropinización.

Según la evaluación clínica de severidad por intoxicación con organofosforados, la paciente ingresa con grado II de severidad; pese a la atropinización temprana la paciente requirió ventilación mecánica por estado de inminencia de paro respiratorio pasando a intoxicación grado IV.

Llama la atención que pese a las dosis altas de atropina la paciente no presenta las manifestaciones descritas en este artículo por su administración excesiva, lo cual nos lleva a plantear una hipótesis sobre la posibilidad de usar grandes dosis de atropina para tratar de llegar a las metas propuestas cuando estas no se consiguen con las dosis convencionales.

En cuanto a las oximas, en nuestra paciente pudimos percibir que a pesar de su uso tardío, se logró estabilizar a la paciente y disminuir los requerimientos de atropina para lograr los objetivos expuestos.

Algo crucial en esta paciente es el hecho de no remitirla en su estado clínico inicial hasta lograr su estabilización y consecución de transporte aéreo ya que en nuestra

experiencia el transporte de pacientes vía terrestre y sin la estabilización total del paciente, eleva la mortalidad.

Cabe destacar que aún existen algunos vacíos en la literatura a la luz de la evidencia en lo referente a la estandarización de la dosis de ciertos medicamentos tales como las oximas, su dosis y su eficacia con respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de la intoxicación.

Es necesaria en países como el nuestro la dotación adecuada de los servicios de salud, principalmente los primeros y segundos niveles, con los recursos necesarios para atender adecuada y oportunamente estos pacientes; asimismo la necesidad de un reporte con fines epidemiológicos que permitan tomar medidas por parte de las autoridades de salud encaminadas a mejorar las condiciones de salubridad en nuestro medio.

Referencias

- Hayes WJ. Chlorinated hydrocarbons insecticides. Hayes WJ, Lawes ER. Pesticides studied in man. Academic Press San Diego, 1991:731-868.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371:597-607.
- Barco JC, Omar C, Puiguriguer J, Coll I, Barceló B, Castanyer T. Revisión de las intoxicaciones graves por insecticidas organofosforados atendidas en un período de 11 años (1996-2006). *Emergencia* 2008; 20:207-11.
- Bendana L, Almendares J. Intoxicación epidémica por organofosforados en Honduras. *Rev Méd Hondur* 1979; 47:19-22.
- Bueso JA. Dosis masivas de atropina en el tratamiento de intoxicación organofosforados. *Rev Med Hondur* 1975; 43:208-13.
- Sarmiento M, Caballero A. Pesticidas como método suicida: un reporte de caso con chlorfenapyr. *Rev Colomb Psiquiatr* 2008; 37:272-79.
- Ministerio de la Protección Social. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Grupo de Atención de Emergencias y Desastres. Universidad Nacional, Departamento de Toxicología, 2008.
- González J. Ideación, intento y suicidio en Bogotá. Un estado del arte: 2000-2002. Bogotá, 2003.
- Valenzuela D. Estadísticas de suicidio en Colombia. Bogotá, Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, 2009.
- Hurtado-Clavijo CM, Gutiérrez M. Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2005; 53:244-58.
- Ferrer A. Intoxicación por plaguicidas. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26 (suppl 1):155-71.
- WHO working group. Trichlorofon. *Environmental Health Criteria* 1992; 132:162.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additives Series 45: Trichlorofon (2000). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v45je05.htm>. Consultado: marzo 4 de 2010.
- Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's toxicology*. New York, John Wiley & Sons, 5th ed, 2001:929.
- Ministerio de la Protección Social. Guía de atención integral de salud ocupacional para trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) (GATISO-PIC). 2007.
- Exner CJ, Urquiza G. Intoxicación por organofosforados: experiencia institucional. *Rev Cuad Hosp Clin* 2007; 52:60-3.
- Orozco-De Los Ríos I, Sánchez-Vizcaíno PM, González-Ramírez D, García-Piñón J. Neuropatía periférica y deterioro de las funciones cognitivas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43:479-89.
- Meneses G. Manejo de las intoxicaciones por organofosforados en el servicio de emergencia del hospital Escuela Mangua, Universidad Autónoma de Nicaragua, Recinto Universitario Rubén Darío, Facultad de Ciencias Médicas, 2007.
- Martínez J. Intoxicación por organofosforados: enfoque actual de esta entidad clínica. *Med Clí (Barc)* 1992; 98:702-5.
- Peña L, Parra S, Roríguez C, Zuluaga A. Guía para el manejo del paciente intoxicado. Medellín, Dirección Seccional de Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 5 ed, 2008.
- Pose D, De Ben S, Delfino N, Burger M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. *Rev Med Uruguay* 2000; 16:5-13.
- Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). *Br Med J* 2004; 12:1-3.
- Marruecos-Sant L, Martín-Rubí JC. Uso de oximas en la intoxicación por organofosforados. *Med Intensiva* 2007; 31:258-60.
- Buckley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1).
- Bradberry SM, Vale JA. Organophosphorus and carbamate insecticides. In: Brent J, Wallece K, Burkhart K, Phillips S, Donovan JW (eds). *Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005: 937-94.
- Rafai MA, Boulaajaj FZ, Bourezgui M, Charra B, Otmani HE, Benslama A, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute organophosphate intoxication. *Neurophysiol Clin* 2007; 37:35-9.
- Goel A, Aggarwal P. Pesticide poisoning. *Natl Med J India* 2007; 20:182-91.
- Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eywr N, Felgenhauer N, et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* 1999; 107:233-9.