



INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

Asunción Pino Vázquez. Marta Brezmes Raposo

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatal del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

2013

1. INTRODUCCIÓN

Los organofosforados constituyen unos de los pesticidas más utilizados. Son sustancias orgánicas derivadas del ácido fosfórico. Se utilizan habitualmente como insecticidas en agricultura (para control de plagas) y para uso doméstico, pero también se usan en veterinaria, medicina, como aditivo en algunas industrias y como arma química (terrorismo). Su concentración varía desde el 1-5%, en los de insecticidas de uso doméstico, hasta el 85-90% en productos destinados a uso agrícola. En forma pura son un aceite incoloro y prácticamente sin olor. Se absorben fácilmente, son muy liposolubles, con elevado volumen de distribución en tejidos. Se metabolizan en el hígado y se excretan por vía urinaria y heces. En los niños la intoxicación suele ser de forma accidental, bien por ingestión, por contacto con superficies contaminadas o por uso indebido de este producto como pediculicida.

La sintomatología puede ser desde leve a severa requiriendo su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

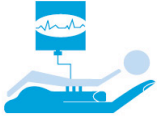
2. CONCEPTO

El alto grado de toxicidad de los compuestos organofosforados se debe a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), cuya función es desactivar la acetilcolina en el sistema nervioso, lo que provoca un exceso de actividad colinérgica que es la responsable de la sintomatología.

La acetilcolina es uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso, se encuentra en :

- Sinapsis colinérgicas del SNC
- Sinapsis pre y postganglionar de sistema nervioso (SN) parasimpático
- Sinapsis preganglionar SN simpático y a nivel de glándulas sudoríparas
- Receptores colinérgicos de placa motora

La inhibición de la AChE en sangre, SNC y otros tejidos, causa una excesiva estimulación de los receptores muscarínicos (corazón y glándulas sudoríparas), nicotínicos (músculo esquelético, médula adrenal y ganglios autonómicos) y del sistema nervioso, como consecuencia de la acumulación de acetilcolina.



Los organofosforados neurotóxicos producen una inhibición de la actividad de la esterasa neurotóxica (>80%) que se encuentra en cerebro, médula, SN periférico, corazón, bazo y linfocitos y es la responsable de la polineuropatía retardada.

La unión del organofosforado a la acetilcolinesterasa es irreversible, por lo que los síntomas pueden persistir hasta 3 meses que es el tiempo que tarda en regenerarse.

3. ETIOLOGÍA:

La toxicidad por organofosforados se produce en diferentes circunstancias

- a. **Laboral:** la más frecuente. La vía de entrada es la inhalatoria o cutáneo-mucosa.
- b. **Accidental:** Ingestión accidental del producto o alimentos contaminados por estos insecticidas. Uso en terrorismo químico
- c. **Voluntaria:** con fines autolíticos

Las vías de entrada son:

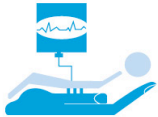
- Vía aérea: la más frecuente, inicio rápido de síntomas. Agricultores, fumigadores...
- Vía digestiva: en las intoxicaciones accidentales y en los intentos autolíticos. Clínica más grave pero de inicio más lento
- Vía cutánea: relacionado con exposiciones laborales o uso indebido como pediculicida. Inicio de síntomas más lento y de menor gravedad.
- Vía parenteral: excepcional

Al grupo de organofosforados pertenecen entre otros: Malatión, Paratión, Metilparathión, Diazinón, Fentión, Clorpirifón y Diclofenotión.

4. CLÍNICA

El cuadro clínico comienza entre 30 minutos y 2 horas tras el contacto, dependiendo de la vía de entrada, la dosis, el tipo de organofosforado y la susceptibilidad individual. La dosis peligrosa oscila entre 0,1 y 5 gramos, según el compuesto.

- **Síndrome colinérgico:** producido por la sobreestimulación colinérgica por acúmulo de acetilcolina. Síntomas muscarínicos, nicotínicos y de afectación del sistema nervioso central (SNC). Ver tabla I
- **Síndrome intermedio:** aparece a las 24-96 horas (hasta el 6º día). Se manifiesta como una parálisis de los músculos respiratorios, proximales de extremidades, faciales y del cuello. Puede persistir varios días y producir una



insuficiencia respiratoria severa que requiera ventilación mecánica.

- **Neuropatía retardada:** A las 2-4 semanas.
 - Sistema nervioso periférico: el cuadro se inicia en extremidades inferiores en forma de calambres y parestesias no dolorosas que progresan hacia un cuadro típico de segunda motoneurona o inferior, de evolución retrógrada, centripeta y ascendente (parálisis flácida e hiporreflexia).
 - Sistema nervioso autónomo: frialdad y sudoración en extremidades inferiores.
 - Sistema nervioso central: síndrome piramidal o de primera motoneurona o superior, con signos de espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos excepto el aquileo

- Otros:
 - Hiperglucemia, acidosis metabólica, cetosis, hipocaliemia y leucocitosis
 - Insuficiencia respiratoria grave que en ocasiones es la causa de la muerte
 - Neurológicas: alteraciones neuropsicológicas crónicas inespecíficas.
 - Arritmias cardíacas
 - Toxicidad directa del producto: signos de inflamación, ulceración y/o necrosis. Hepatitis, pancreatitis e insuficiencia renal aguda.

5. CRITERIOS DE GRAVEDAD

Se pueden clasificar según severidad en grados (según Phone Score del Programa Internacional de seguridad química) Ver Tabla II

- **Grado 0:** no intoxicación
- **Grado 1:** Intoxicación leve: síntomas irritativos y/o síndrome muscarínico incompleto.
- **Grado 2:** Intoxicación moderada: Síntomas muscarínicos y nicotínicos
- **Grado 3:** Intoxicación severa: Asocian compromiso cardiovascular, respiratorio y/o del SNC , requiriendo soporte de funciones vitales
- **Grado 4:** muerte

A partir del grado 2, en el que requieren tratamiento con atropina, precisan su ingreso en UCI.



6. DIAGNÓSTICO

- Historia clínica y de exposición al tóxico
- Sintomatología clínica y olor característico a ajo.
- Exploraciones complementarias
- Mejoría de los síntomas tras la administración de atropina

7. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa plasmática** (< 60%) **o intraeritrocitaria** (<50% de la actividad basal, una reducción del más del 90% se asocia con cuadros graves)
- **ECG de 12 derivaciones:** alargamiento de QT_c, bradicardia o taquicardia sinusal, bloqueos AV, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular tipo torsades, PR alargado...
- **Análítica sanguínea:** leucocitosis.
- **Amilasas:** existe riesgo de pancreatitis por aumento de secreciones y espasmo del conducto pancreático.
- **Rx de tórax:** neumonitis química, broncoaspiración o edema agudo de pulmón en casos graves.

8. TRATAMIENTO

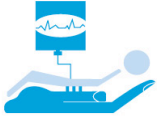
a. ELIMINACIÓN DEL TÓXICO

Es necesario eliminar la mayor cantidad posible del tóxico para evitar su absorción y contaminación del personal sanitario.

- Vía de entrada respiratoria: retirar al paciente de la zona contaminada.
- Vía de entrada cutáneo-mucosa: hay que desechar la ropa del paciente y lavar con abundante agua y jabón.

Se recomienda que el personal que lo realice utilice sistemas de protección: guantes, mascarillas y gafas, así como una zona bien ventilada y rotación del personal.

- Vía de entrada digestiva: realizar lavado gástrico y administrar carbón activado a dosis de 1g/Kg. La eficacia es mayor si se inicia durante la primera hora tras la ingestión (mejor 30 minutos). En medio extrahospitalario se puede inducir el vómito si se va a demorar mucho la asistencia hospitalaria. Nunca administrar leche o aceite ya que al ser liposoluble aumenta su absorción.



b. ESTABILIZACIÓN INICIAL

Mantener vía aérea permeable, respiración y circulación adecuadas, control de bradiarritmias. (Regla del ABC).

Administrar oxígeno, y colocar al paciente en prono o decúbito lateral izquierdo (para evitar el vómito).

Iniciar la administración de atropina para revertir los síntomas colinérgicos.

La causa más frecuente de muerte es el fallo respiratorio.

c. SOPORTE VENTILATORIO

Los pacientes con intoxicación moderada-grave pueden presentar disminución del nivel de conciencia, abundantes secreciones e insuficiencia respiratoria por parálisis de los músculos respiratorios, precisando en estos casos soporte con ventilación mecánica

La succinilcolina, como relajante, para intubación rápida está desaconsejado, porque el fármaco es metabolizado por la butirilcolinesterasa, lo que puede producir un bloqueo neuromuscular prolongado. Utilizaremos un bloqueante neuromuscular no despolarizante (tipo vecuronio, dosis: 0,1 mg/Kg/dosis).

d. MEDICACIÓN

Atropina:

Revierde los síntomas colinérgicos y mejora la función cardiaca y respiratoria. Cruza la barrera hematoencefálica por lo que al contrarrestar los efectos de acetilcolina en SNC controla las convulsiones

Dosis: 0,05 mg/Kg/dosis (mínimo 0,1 mg) cada 5-10 minutos hasta signos de atropinización. Vías de administración: IV, IM o ET.

Mantener atropinización entre 2 -12 horas según severidad, si es necesario administrar en perfusión continua: 0,02-0,08 mg/Kg/h, e ir disminuyendo dosis si los síntomas permanecen estables al menos 6 horas.

Signos de atropinización: cese de hipercrenia, taquicardia, rubicundez facial y midriasis

Oximas(Pralidoxima):

El uso de las oximas va dirigido a reactivar las colinesterasas inhibidas por el organofosforado.

Eficaz para los síntomas nicotínicos. Su administración debe ser precoz en las primeras 6-24 horas, siempre tras atropinización.

Su efectividad y posibles efectos adversos han sido muy discutidas. La respuesta a este fármaco depende del tipo de organofosforado, el fármaco es eficaz para los del grupo dietil



(parathión); para los del grupo metil, el efecto es escaso, pero está indicada para el tratamiento tardío de la intoxicación.

Dosis: 25-50 mg/Kg/dosis en infusión lenta en 30-50 minutos diluida en 100-200ml de suero glucosado, repetir en 1-2 horas y cada 10-12 horas si es necesario, o perfusión continua tras la primera dosis 8-10 mg/Kg/h (máximo de 0,5 g/h). Inicio de efecto en 30 minutos. No atraviesa la barrera hematoencefálica pero reduce las necesidades de atropina. Administración iv o im profunda.

La dosis inicial no debe administrarse rápidamente, ya que puede causar vómitos, depresión respiratoria, taquicardia e hipertensión diastólica.

Benzodicepinas:

Se utilizan para el tratamiento de la agitación y las convulsiones.

Diazepam IV: 0,05-0,3 mg/Kg/dosis o Loracepam IV: 0,05-0,1 mg/Kg/dosis.

Puede empeorar la depresión respiratoria, pero si se utiliza combinado con atropina y pralidoxima inhibe la depresión respiratoria, previene el daño neuropático y mejora el pronóstico.

Bicarbonato sódico 1M:

En caso de intoxicaciones graves que cursen con acidosis. Dosis 1 mEq/Kg diluido al medio en agua destilada

Sulfato de Magnesio:

Disminuye la toxicidad de los organofosforados al controlar la hipertensión y taquicardia ventricular (torsades) y corregir la hipomagnesemia (resistencia a atropina).

Difenhidramina:

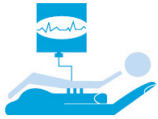
Dosis: 1mg/Kg en niños, una sola dosis, o c/8 h vía oral, se ha recomendado como coadyudante. Reduce necesidad de atropina. Contraindicado en pacientes con QT_c largo.

e. OTROS

Plasmaféresis-Hemodialisis: controvertido

Fármacos contraindicados: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina. Las aminas adrenérgicas deben administrarse sólo si existe indicación específica como hipotensión marcada .

9. EVOLUCIÓN



La mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas. Es conveniente mantener observación hospitalaria durante 36-48 horas y control posterior en Atención Primaria. Vigilar la aparición de síntomas del síndrome intermedio y la polineuropatía retardada.

Están descritos en la literatura síntomas prolongados: síndrome asténico-vegetativo, hipertensión, molestias gastrointestinales, alteraciones de conducta y otros, en general relacionados con exposiciones prolongadas.

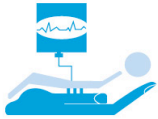
Estudios recientes sugieren que incluso la exposición a bajas dosis puede producir alteraciones en el neurodesarrollo en niños.

La mortalidad oscila entre el 2% y el 40%. Se han asociado con una mayor mortalidad: la entrada del tóxico por vía digestiva, la etiología voluntaria y la aparición de complicaciones como: insuficiencia respiratoria, arritmias, bloqueo, parada cardíaca, lesión anóxica cerebral irreversible y fracaso multiorgánico.

Tabla I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

SINDROME MUSCARÍNICO	SINDROME NICOTÍNICO	AFECCIÓN DEL SNC
<ul style="list-style-type: none">➤ Miosis y visión borrosa. Alteración de la acomodación➤ Hipersecreción bronquial, tos y broncoespasmo➤ Diaforesis, lacrimo, rinorrea y sialorrea➤ Náuseas, vómitos, dolor abdominal➤ Incontinencia urinaria y fecal➤ Bradicardia, hipotensión arterial y Bloqueos A-V	<ul style="list-style-type: none">➤ Fasciculaciones y calambres musculares➤ Debilidad y parálisis de la musculatura estriada➤ Taquicardia e hipertensión➤ Hiperglucemia➤ Palidez➤ Mioclonias	<ul style="list-style-type: none">➤ Cefalea, confusión, ansiedad, insomnio, falta de concentración, pérdida de memoria y psicosis➤ Ataxia. Temblor, disartria, vértigo➤ Hipotensión➤ Depresión respiratoria➤ Convulsiones y coma

Tabla II. CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD



	Grado1(leve)	Grado 2 (moderado)	Grado 3(severo)
Digestivo	Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos	Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos (++) Sialorrea	Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos (+++) Sialorrea (+++)
Respiratorio	Tos, disnea, broncoespasmo	Tos, disnea, broncoespasmo (++) Hipoxemia	Tos, disnea, broncoespasmo (+++) Insuficiencia respiratoria
Neurológico	Cefalea. Mareo, vértigo, somnolencia, miosis	Coma superficial, miosis puntiforme, convulsión	Coma profundo, miosis, convulsiones (+++), depresión respiratoria
Cardiovascular		Taqui-bradicardia Hiper-hipotensión (<90 mmHg)	Bradicardia extrema
Muscular		Fasciculaciones	Fasciculaciones (+++)
Piel		Sudoración	Sudoración(+++), cianosis
Laboratorio	Colinesterasa normal	Colinesterasa disminuida (50-75%)	Colinesterasa disminuida (>75%), hiperglucemia, hipokalemia

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Bocanegra MA, Campanario I, Moreno Perulero ML, Araujo F y Encinas Barrios C. Pralidoxime for organophosphate poisoning:



- regarding two paediatric cases. *Farm Hosp.* 2009 Nov-Dec; 33(6):336-7.
2. Cabrera Ortiz A, Varela Rodríguez W. Intoxicación por organofosforados. *Rev Med, De Costa Rica y Centroamérica LXVI* (588) 161-7, 2009.
 3. Campbell AW. Pesticides: our children in jeopardy. *Altern Ther Health Med.* 2013 Jan-Feb; 19(1):8-10.
 4. Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *Biomédica* 2005, 25, 170-80.
 5. Carod Benedico E. Insecticidas organofosforados “de la guerra química al riesgo laboral y doméstico”. *MEDIFAM* 2002;12(5), 333-40.
 6. Crespo Rupérez E, Falero Gallego MP. Intoxicaciones por Plaguicidas. Capítulo 21, *Manual de Intoxicación en pediatría*. 2ª edición Ergón, 2008.
 7. Fernández de Miguel S, Serrano O, Fernández Carrión F, Gómez de Quero P y Sánchez Granados JM. Intoxicación domiciliar por organofosforados. *Anales de Pediatría*. Vol71. nº5. pag. 478-9. Nov.2009.
 8. Liu J, Schelar E. Pesticide exposure and child neurodevelopment: summary and implications. *Workplace Health Saf.* 2012 May; 60(5):235-42.
 9. Marruecos-Sant L, Martín-Rubí JC. Uso de oximas en la intoxicación por organofosforados. *Medicina intensiva* v.31, n5, 2007, 258-60.
 10. Pose D, Stella de Ben, Delfino N, Burger M. Intoxicación aguda por Organofosforados. Factores de riesgo. *Rev. Med. Uruguay* 2000; 16:5-13.
 11. Yhuri Carreazo P. *Paediatrica*. Intoxicación por organofosforados y carbamatos. Volumen 4, nº2, Oct. 2001-Marz 2002. Pag 67.