

Intoxicación por organofosforados

Organophosphorus poisoning

Cerón Apipilhuasco, Ariana¹; Loria Castellanos, Jorge²; Santillán Santos, Diego Armando³; Flores Flores, Victor⁴; Barajas Buendía, Jonathan Abraxas⁵.

¹Centro de Simulación para la Excelencia Clínica y Quirúrgica del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, Ciudad de México, México. ²Coordinación de proyectos especiales en salud, IMSS, México. ³Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México. ⁴Hospital General de Zona 57, IMSS, México. ⁵Hospital General de Xoco, México.
Contacto: Ariana Cerón Apipilhuasco ariana.ceron85@gmail.com

ABSTRACT

The panorama of poisoning is very wide and covers a number of potentially mortal substances. About 13 million chemicals are estimated, including the natives and synthetic, within the latter group are pesticides, which arise as chemical weapons in insects. They are one of the most widely used chemical families and regardless of their benefits, it is evident that they are deliberately toxic substances and lack real selectivity. They simultaneously affect the "white species as other categories of living beings, particularly the human being can be classified according to some of its main characteristics, such as acute toxicity, half -life, chemical structure and its use or according to Its chemical structure are classified into various families. The reports of the World Health Organization (WHO) show that worldwide, there are approximately one million accidental poisonings and two million poisoning caused (suicides) with pesticides, of which approximately 200,000 end up in death. In this work we will address acute organophosphate poisoning since these products are currently a wide application in agricultural activity, causing the death of hundreds of people. Most poisoning occur in developing countries and Mexico is no exception, which is why this work is done in order to offer tools for a correct diagnosis, timely treatment in order to avoid possible associated complications and preserve The patient's life.

Keywords: Organophosphorus, poisoning

INTRODUCCIÓN

El panorama de las intoxicaciones es muy amplio y abarca un sin número de sustancias potencialmente mortales¹. En el mundo se estiman alrededor de 13 millones de químicos, incluyendo los naturales y los sintéticos², dentro de este último grupo se encuentran los plaguicidas, los cuales surgen entre 1930 y 1940 como resultado de investigaciones enfocadas al desarrollo de armas químicas que originalmente fueron probadas en insectos³.

En la actualidad, los plaguicidas son una de las familias de productos químicos más ampliamente utilizadas por el hombre⁴ e independientemente de sus beneficios, es evidente que son sustancias deliberadamente tóxicas, creadas para interferir algún

sistema biológico en particular y que carecen de selectividad real. Afectan simultáneamente, y en mayor o menor grado, tanto a la «especie blanco» como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano, sin que sus efectos nocivos sean obstáculos que limiten su producción³.

Los plaguicidas pueden clasificarse en función de algunas de sus características principales, como son la toxicidad aguda, la vida media, la estructura química y su uso. De acuerdo a su estructura química se clasifican en diversas familias, que incluyen desde los compuestos organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, compuestos bipiridílicos hasta compuestos inorgánicos^{3,4}.

Los reportes de la organización mundial de la salud (OMS) muestran que anualmente a ni-

vel mundial, hay aproximadamente un millón de intoxicaciones accidentales y dos millones de intoxicaciones provocadas (suicidios) con plaguicidas, de las cuales aproximadamente 200.000 terminan en la muerte.

En este trabajo abordaremos la intoxicación aguda por organofosforados, siendo relevantes en el campo de la medicina al considerarse un problema de salud pública, ya que en la actualidad estos productos tienen una amplia aplicación en la actividad agrícola, provocando la muerte de cientos de personas al año por la exposición ocupacional, accidental o intencional, siendo la ingesta oral voluntaria la más común; y la inhalación accidental registrada en trabajadores; en su mayoría campesinos por el uso inadecuado del equipo de protección como la vestimenta y la maquinaria para la realización de estas labores⁶.

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 neurotóxica⁴.

La mayor parte de las intoxicaciones ocurren en países en desarrollo y México no es la excepción, motivo por el cual se realiza este trabajo con la finalidad de ofrecer herramientas para un diagnóstico correcto, un tratamiento oportuno con el fin de evitar posibles complicaciones asociadas y preservar la vida del paciente.

ORGANOFOSFORADOS

Los organofosforados (OP) son plaguicidas clasificados junto con los carbamatos como inhibidores de la enzima colinesterasa⁷. Estos compuestos son liposolubles y volátiles, características que facilitan su absorción; su toxicidad es variable y los efectos farmacológicos varían de acuerdo al grado de toxicidad y vía de entrada en el organismo⁵.

Los compuestos OP son ésteres del ácido fosfórico y sus homólogos; son biodegradables, se hidrolizan fácilmente en medio húmedo y pH alcalino. Producen una unión muy estable "irreversible", por fosforilación enzimática, produciendo inhibición de la acetilcolineste-

rasa (ACE). Los carbamatos, son plaguicidas derivados del ácido carbámico, son sustancias biodegradables y no acumulables. Son inhibidores de la colinesterasa en forma reversible por carbamitación enzimática⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Los compuestos OP fueron desarrollados por primera vez por Schrader poco antes y durante la Segunda Guerra Mundial⁸.

Se utilizan principalmente como plaguicidas en entornos agrícolas, para el control de vectores y plagas domésticas; pero también se han desarrollado como agentes nerviosos en forma de gases (sarín y VX) para la guerra química^{8,9,10}. Como agentes nerviosos se han utilizado en eventos mundiales importantes: Sarín y tabún en la guerra Irán-Irak (1980-1988); sarín y VX fueron utilizados en ataques terroristas en Japón (1994-1995), sarín nuevamente, en Siria (2013), y VX para el asesinato de un miembro de la familia del líder de Corea del Norte, Kim Jong Nam en Malasia (2017)^{11,12}.

Fuera del uso como armas químicas, los OP se utilizan en grandes cantidades como insecticidas agrícolas¹³ y a pesar de los esfuerzos internacionales dirigidos en regular y disminuir el uso de estos compuestos tóxicos para el medio ambiente y para el hombre, más de 100 compuestos OP diferentes todavía se usan intensamente como plaguicidas, la mayoría son compuestos de dimetilfosforilo o dietilfosforilo, con un monitoreo poco confiable o esporádico del medio ambiente y de los trabajadores involucrados en su uso¹⁴.

Los plaguicidas OP son la causa más importante de toxicidad severa y muerte por intoxicación aguda en todo el mundo¹¹. La OMS estima que anualmente se producen alrededor de 3 millones de intoxicaciones (1 millón no intencionales y 2 millones intencionales), lo que resulta en 220,000 muertes principalmente en países en vías de desarrollo² (aunque la exactitud de estas cifras se debate mucho) y son más comunes entre los trabajadores agrícolas, los trabajadores de manufactura y los niños. La ingestión oral es a menudo accidental en los niños, pero por lo general se asocia con intentos

de suicidio en los adultos, particularmente en el grupo de edad económicamente activa¹³.

Las muertes tempranas resultan de la insuficiencia respiratoria - debido a depresión del centro respiratorio, debilidad de la unión neuromuscular, broncorrea y broncoespasmo - y colapso cardiovascular¹⁵.

TOXICOCINÉTICA

Los OP son ésteres, amidas o tioles derivados del ácido fosfórico. La diversidad estructural en su cadena lateral determina sus propiedades toxicocinéticas y toxicodinámicas¹⁶.

ABSORCIÓN

La absorción de los OP puede ser por vía respiratoria, gastrointestinal, mucosa oral, ocular y a través de la piel intacta¹³, debido a que la mayoría de ellos son agentes altamente liposolubles, característica que hace que pasen las barreras biológicas más fácil, además de su volatilidad facilitando su inhalación^{5,17}.

Al atravesar fácilmente el epitelio respiratorio¹⁸, el inicio de los síntomas es más rápido después de la inhalación. La absorción dérmica es más lenta, pero puede provocar una toxicidad severa si la exposición se prolonga y puede ser mayor si el agente es lipofílico y ayudado por el solvente y el emulsificante utilizado en la formulación del OP¹³.

DISTRIBUCIÓN

Una vez que entran en el organismo poseen una vida media corta en el plasma y un elevado volumen de distribución en órganos y tejidos⁵, particularmente en tejido adiposo, hígado y riñón¹⁸; alcanzan la concentración plasmática máxima en 6 horas después de la ingestión¹⁹.

Varían ampliamente en su solubilidad a lípidos. Algunos OP son relativamente hidrofílicos con valores de log Kow (log P) <1.0 [por ejemplo, dimetoato (0.76) y triclorfón (0.51)]; mientras que otros son altamente lipofílicos con altos valores de log Kow [por ejemplo, clorpirifós (5.05), diclorofentión (5.14) y profenofos (4.56)]. La li-

profilia afecta notablemente el volumen de distribución, la severidad, la duración y el incremento de la toxicidad. La intoxicación con plaguicidas lipofílicos da como resultado manifestaciones clínicas tempranas y relativamente leves, con recurrencia de la toxicidad, insuficiencia respiratoria retardada e inhibición prolongada de la colinesterasa debido a la liberación sostenida a partir de los depósitos en tejido adiposo a la circulación sistémica. La intoxicación con insecticidas OP hidrofílicos con frecuencia produce una intoxicación relativamente grave con una resolución rápida si el paciente sobrevive²⁰.

METABOLISMO

Muchos insecticidas OP son pro tóxicos (es decir, thiones), con una estructura P=S que debe convertirse en una estructura P=O (u oxon) para obtener una inhibición efectiva de la colinesterasa²⁰.

Los OP thion son activados mediante la oxidación en el hígado por enzimas del sistema citocromo P450 (CYP450) y monooxigenasas que contienen flavinas. Soman, sarín y otros agentes nerviosos son inherentemente activos^{18,20}.

Los CYP450s responsables y exactos varían según la concentración de OP. Por ejemplo, a bajas concentraciones, el clorpirifós, el diazinón, el paratión y el malatión se metabolizan y activan in vitro por CYP1A2 y 2B6. Sin embargo, a concentraciones mayores las cuales pueden producirse por ingesta deliberada o autólisis, el CYP3A4 se vuelve dominante. Las enzimas CYP450 involucradas en el metabolismo de los oxones activos a metabolitos inactivos son menos claras. El porcentaje de conversión pueden determinar la velocidad de inhibición y la velocidad en el inicio de las características clínicas. Sin embargo, esto no parece ser siempre un paso limitante clave debido a que un thion altamente potente como el paratión, que debe convertirse in vivo a paraoxon, puede inducir características clínicas, incluyendo coma y paro respiratorio, dentro de los 15 a 30 minutos de la ingestión²⁰.

ELIMINACIÓN

Algunos OP se eliminan de forma lenta debido al amplio almacenamiento en el tejido adiposo y para los más lipofílicos puede llevar varios días¹³. Se degradan y eliminan sin un metabolismo considerable¹⁸ aumentando la hidrosolubilidad del OP y por consiguiente facilitan su excreción la cual se da a nivel renal⁵.

FISIOPATOLOGÍA

La acetilcolina es un neurotransmisor que interactúa con dos tipos de receptores postsinápticos (nicotínicos y muscarínicos), y es responsable de la transmisión fisiológica del impulso nervioso. Una vez liberada y que ha interactuado con su receptor, la acetilcolina es fragmentada, mediante la acción de la enzima acetilcolinesterasa (ACE), la cual reacciona con el neurotransmisor hidrolizándolo y produciendo colina y ácido acético, que entran al pool metabólico presináptico para ser utilizados nuevamente⁵ (Figura 1).

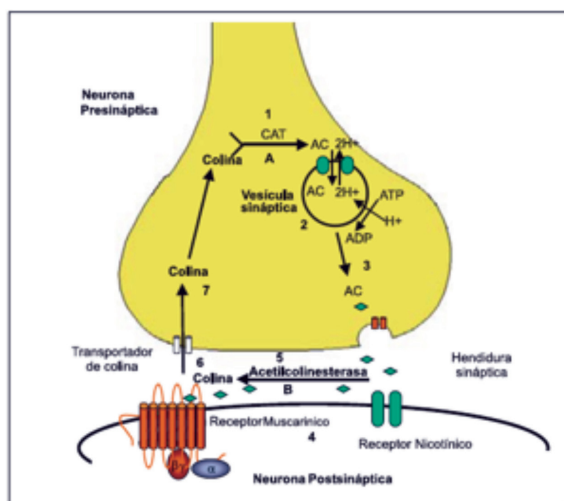


Figura 1. Sinapsis colinérgica

Flores SM, Segura TJ. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(4): 315-326.

(Nota: Esta figura es del artículo antes citado, el cual no está en la bibliografía de la revisión puesto que de dicho artículo solo se tomó la figura)

Los OP son inhibidores irreversibles de numerosas serina hidrolasas, especialmente de la ACE (que se encuentra en el tejido nervioso y

los eritrocitos) y la butirilcolinesterasa (plasma o pseudocolinesterasa)^{11,13,9}.

La inhibición es debido a la fosforilación de un grupo hidroxilo de la serina, sitio activo de la enzima^{11,21}, quedando inhabilitada para su función normal⁵. La fosforilación de la serina catalítica de la ACE es un proceso rápido que depende del tiempo¹¹.

Esto conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina²¹ y la posterior sobreestimulación de los receptores colinérgicos¹⁴ en las uniones neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC)⁵.

La velocidad y el grado de inhibición de la acetilcolinesterasa difiere de acuerdo a la estructura de los compuestos OP y la naturaleza de su metabolito. En general, los compuestos thion puros no son inhibidores significativos en su forma original y necesitan activación metabólica (oxidación) in vivo para pasar a la forma oxon⁹. Por ejemplo, el paratión tiene que ser metabolizado a paraxón en el cuerpo para inhibir activamente la ACE²².

El envejecimiento consiste en un proceso mediante el cual la acetilcolinesterasa fosforilada sufriría la pérdida no enzimática de un grupo alquilo de una cadena lateral, éste es reemplazado por un grupo hidroxilo. La regeneración ya no es posible. Las ACEs envejecidas son refractarias a la reactivación por oximas y presentan un desafío importante. Por lo tanto, la ventana terapéutica de las oximas depende en gran medida de la tasa de envejecimiento²² (Figura 2).

La inhibición irreversible de la ACE por OP y el síndrome colinérgico posterior es el único determinante de la toxicidad aguda por OP. En el SNC, la crisis colinérgica conduce a un daño cerebral irreversible involucrando activadores de la inflamación y el estrés oxidativo mediado por numerosos sistemas enzimáticos¹¹.

Además de la inhibición de la ACE, los OP reaccionan con múltiples serina hidrolasas y con residuos de tirosina, lisina e histidina en numerosas proteínas. La fosforilación de objetivos secundarios puede explicar los signos no colinérgicos de intoxicación por OP a dosis subletales y como resultado de la exposición

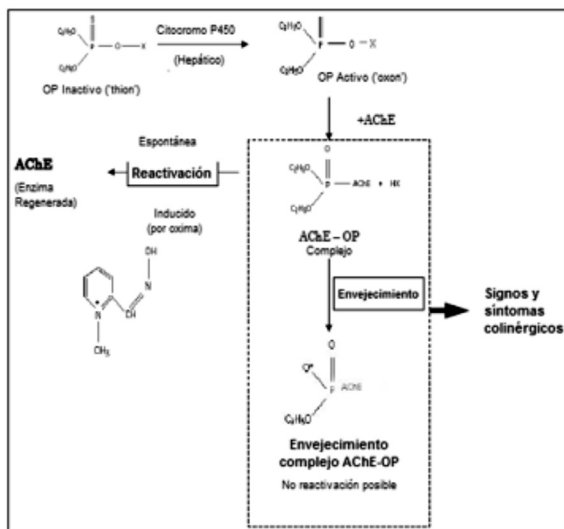


Figura 2. Representación esquemática de la posibilidad de reactivación y reacciones de envejecimiento de AChE después de la inhibición por compuestos OP. (8).Paudyal BP. Organophosphorus Poisoning. J Nepal Med Assoc 2008;47(172):251-258.

crónica, toxicidad intermedia y tardía inducida por ciertos OP. En particular, la fosforilación de la neuropatía esterase blanco por parte de ciertos OP (por ejemplo, tri-ortho cresyl fosfato, clorpirifos, diclorvos) induce polineuropatías retardadas¹¹.

CUADRO CLÍNICO

El mecanismo fundamental de la toxicidad de los plaguicidas OP es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) y, por lo tanto, incapacidad de degradar a la acetilcolina²⁰, esto conduce a una acumulación de este neurotransmisor y la posterior sobreestimulación de los receptores colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) en los sistemas nervioso central y autónomo, así como en la unión neuromuscular.^{9,21}

El resultado es un toxíndrome colinérgico agudo que incluye una amplia gama de manifestaciones clínicas²¹: sialorrea, miosis, diaforesis, broncoespasmo, broncorrea, bradicardia, hipotensión e hipermotilidad gastrointestinal (muscarínico); fasciculaciones musculares, debilidad y parálisis diafragmática (nicotínico)^{23,10}; y la naturaleza lipofílica de los OP permite la penetración directa de la barrera

hematoencefálica y conduce a síntomas como ansiedad, ataxia, alteración del estado mental, convulsiones y coma (sistema nervioso central)^{21,10}.

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 ingerida¹⁰; y por la presencia de grandes cantidades de solventes que también son tóxicos^{4,24}.

En la ingesta con fin de autolisis, los pacientes ingieren grandes dosis de OP o altamente tóxicos e inhibirán más rápido una proporción significativa de ACE y exhibirán manifestaciones clínicas tempranas. La solubilidad a los lípidos y la necesidad de conversión a un tóxico activo también pueden afectar el tiempo de aparición²⁰.

La muerte puede producirse a las pocas horas de la ingesta del OP, durante la crisis colinérgica, generalmente por insuficiencia respiratoria aguda. La intoxicación no tratada inhibe el centro respiratorio; y junto con la broncorrea, la broncoconstricción y la disfunción de la unión neuromuscular, conduce a la muerte por asfixia^{21,23,24}.

Los pacientes que llegan al hospital a tiempo para recibir atención médica, pueden morir más tarde debido a colapso cardiovascular. Lo anterior depende de la dosis ingerida y particularmente del OP ingerido; por ejemplo, la intoxicación por dimetoato en dosis altas a menudo resulta en muerte por choque cardiovascular, ya que es resistente a la atropina y los vasopresores, lo que puede deberse en parte por el efecto de los solventes en combinación con el ingrediente activo OP. Además, los pacientes que quedan inconscientes antes de su llegada al hospital pueden aspirar el contenido de su estómago, lo que resulta en neumonía por aspiración y / o síndrome de dificultad respiratoria aguda, o pueden sufrir una lesión anoxo-isquémica de la cual no se recuperan^{20,24}.

El inicio, la gravedad y la duración de la intoxicación están determinados por la dosis, la ruta de exposición, las propiedades fisicoquímicas del OP (por ejemplo, la solubilidad de los lípidos), la tasa de metabolismo (si se requiere una transformación en el hígado antes de que el

compuesto se vuelva tóxico) y si la colinesterasa organofosforilada envejece rápidamente¹⁷.

Existen dos entidades clínicas asociadas a la intoxicación por organofosforados, el síndrome intermedio y la polineuropatía retardada.

Síndrome intermedio

El síndrome intermedio es una entidad clínica distinta que por lo general se presenta de 24 a 96 horas después de la exposición a un compuesto OP; posterior a la crisis colinérgica o episodio agudo, pero antes que la polineuropatía retardada. Su incidencia es del 10 al 40%^{8,6}. Aunque la patogenia exacta del síndrome intermedio no está clara, los mecanismos propuestos incluyen la inhibición prolongada de la ACE⁷ que conduce a parálisis funcional de la transmisión neuromuscular, necrosis muscular, y daño oxidativo de los radicales libres a los receptores⁸. Se ha observado que los agentes más asociados a la aparición de este síndrome son el fentión, dimetoato, monocrotofos y metamidofos, pero también se ve con otros compuestos OP^{8,5}; por lo que la presencia del síndrome no depende del tipo de compuesto OP involucrado^{7,5}. Se caracteriza por debilidad de los músculos proximales de las extremidades, flexores del cuello, lengua, faringe, músculos intercostales y del diafragma, con compromiso de la función respiratoria; disminución o ausencia de los reflejos miotendinosos y compromiso de nervios craneales motores, principalmente el sexto (oftalmoparesia externa)⁵. La mayoría de los pacientes resuelven estas alteraciones neurológicas al cabo de dos a tres semanas con el adecuado soporte y tratamiento farmacológico. El síndrome intermedio constituye la principal causa de mortalidad. Generalmente se requiere soporte ventilatorio durante 7 a 21 días⁶.

Síndrome neurotóxico tardío o Polineuropatía retardada

La polineuropatía retardada es una consecuencia poco común de intoxicación grave o contacto intermitente y crónico con plaguicidas OP como en la exposición ocupacional⁸. Generalmente se presenta con la ingesta de altas dosis de estos compuestos⁶ y que contienen flúor⁵. Inicia entre la primera y tercera semana después de la exposición aguda al tóxico⁵.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos para su aparición son la inhibición de una enzima axonal conocida como esterasa neurotóxica o esterasa blanco de neuropatía (EBN), la cual es una serina esterasa, que está presente a nivel cerebral, en nervios periféricos y linfocitos, la enzima afectada es responsable del metabolismo de varios ésteres en las células; y al incremento del Ca²⁺ intracelular por alteración de la enzima calcio-calmodulina-quinasa II, lo cual lleva a degeneración axonal en grandes neuronas distales^{5,6,7}. Se trata de una polineuropatía predominantemente motora, de tipo flácido, pero también con manifestaciones de tipo sensorial, que afecta a los músculos dístales de las extremidades que se manifiesta con debilidad ascendente, pero de predominio distal, ataxia, hipotrofia muscular, hiporreflexia en miembros inferiores, calambres, parestesias, dolor neuropático, e hipoestesia⁵. Estudios electromiográficos y de conducción nerviosa son útiles para diferenciarla de síndrome de Guillan-Barré, ya que esta última es una lesión desmielinizante y no siempre axonal, como ocurre en la intoxicación por OP⁷. Su recuperación puede ser total o parcial entre 6-12 meses con una adecuada rehabilitación⁵.

Actualmente se ha asociado la exposición crónica a organofosforados con síntomas extrapiramidales y psiquiátricos como psicosis, ansiedad, depresión, alucinaciones, agresividad, alteración en la capacidad de procesamiento y solución de problemas e incluso se ha asociado como una de las causas de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. En niños se ha demostrado además que la intoxicación por organofosforados puede producir trastornos del desarrollo psicomotor, con alteración de pruebas neuroconductuales como se observa en intoxicación por algunos metales como plomo o mercurio^{5,7}. Dentro de los organofosforados que más se han asociado se encuentran el leptofox, mipafox, clorpirifox, triclorfón, fentión y diazinón⁵.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de intoxicación por OP se realiza con la historia clínica, mediante la

sospecha o certeza de exposición al tóxico, un cuadro clínico característico (toxíndrome colinérgico) y el olor a plaguicidas o solventes^{5,9}.

El diagnóstico del toxíndrome colinérgico en la mayoría de los casos se basa en características clínicas. La miosis en combinación con fasciculaciones es patognomónica de este síndrome, particularmente en adultos. Lagrimeo, salivación, broncorrea y sudoración excesiva junto con bradicardia proporcionan evidencia de soporte. Los agentes organofosforados sulfurados poseen un olor penetrante a ajo que los médicos reconocen fácilmente. Este olor cuando está presente en el aliento, el vómito o la ropa es a menudo la principal herramienta de diagnóstico en los países en desarrollo, donde en la mayoría de los casos el agente implicado en la intoxicación no se conoce con certeza¹⁷.

El diagnóstico puede ser ayudado insistiendo en que por parte del paciente envíe a alguien a su casa para buscar un posible contenedor de tóxico en las proximidades de la habitación del paciente. La identificación analítica del compuesto OP en el aspirado gástrico o sus metabolitos en los fluidos corporales da la pista de que el paciente ha estado expuesto al compuesto OP⁸.

Bioquímico

El efecto toxicológico de los organofosforados es la inhibición de las colinesterasas, enzimas esterases carboxílicas que están presentes en los eritrocitos, el SNC, el plasma y otros tejidos corporales. La inhibición de la acetilcolinesterasa da como resultado la acumulación del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis colinérgicas en todo el cuerpo. Debido a que no es factible medir las concentraciones de acetilcolina en la sinapsis, el diagnóstico y monitoreo de la intoxicación debe realizarse idealmente determinando la actividad de la colinesterasa plasmática (butirilcolinesterasa) y/o acetilcolinesterasa eritrocitaria^{25,12,13}.

Después de la exposición a una dosis tóxica de plaguicida OP, la actividad de la colinesterasa disminuye. Algunos organofosforados afectan la colinesterasa plasmática más que a la acetilcolinesterasa eritrocitaria¹³. La actividad de la enzima plasmática disminuye más rápidamente que la de la enzima eritrocitaria;

por lo tanto, la actividad de la colinesterasa eritrocitaria puede ser normal en pacientes que se examinan poco después del inicio de los síntomas. Aunque el análisis de laboratorio para determinar la actividad de la colinesterasa eritrocitaria es técnicamente más difícil de realizar que el análisis en plasma, es preferible a este último porque es una medida de la actividad de colinesterasa "verdadera" y se correlaciona con la concentración de acetilcolinesterasa que está presente en los sitios receptores de sinapsis. Por el contrario, el análisis en plasma mide las concentraciones de acicolina-acidrosas (pseudocolinesterasa), enzima que puede disminuir en varios trastornos médicos adquiridos o debido a una deficiencia enzimática determinada genéticamente²⁵.

Hay otras causas de disminución de la actividad de las colinesterasas que no están relacionadas con la exposición a organofosforados. Estos son fisiológicos (edad, sexo, embarazo, etc.), iatrogénicos (agentes terapéuticos), estados de enfermedad, exposición a humos de tabaco y, en algunos casos, de origen incierto. Hay sugerencias de que los factores dietéticos pueden influir en los niveles de colinesterasa. Se han observado bajos niveles de colinesterasas en la desnutrición. Además, existe una considerable variación interindividual. Los coeficientes obtenidos de las mediciones de butirilcolinesterasa varían entre el 15 y el 25%, mientras que para la ACE eritrocitaria el rango es bastante menor, del 10 al 15%¹⁷.

Estas pruebas de laboratorio tienen un valor limitado en situaciones agudas debido a que generalmente se requiere tomar decisiones clínicas (tratamiento) antes de que los resultados estén disponibles^{8,12}. El papel de tales pruebas en el diagnóstico es más aceptado que su papel en la estimación de la gravedad, el pronóstico o la recuperación¹⁷.

La clasificación de la gravedad según los niveles de colinesterasa no ha resultado útil en la práctica clínica porque los niveles de colinesterasa plasmática medida al momento del ingreso no se correlacionan con la gravedad clínica de la intoxicación. Bardin y col. concluyó que los síntomas y signos clínicos respiratorios y del SNC son los factores pronósticos más importantes. El nivel de referencia de la actividad de

colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) varía normalmente en el rango de 1.900 a 3.800 U/l (valor de referencia, establecido utilizando acetiltiocolina como sustrato)¹³. Los primeros signos y síntomas pueden aparecer con una inhibición del 40% al 50%, y los efectos neuromusculares graves aparecen con una inhibición del 80%^{13,8}.

Tabla 1. 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

(4) Leotau RM, Pacheco MS, Hernando TC. Intoxicación por organofosforados con necesidad de altas dosis de atropina y administración tardía de oximas. *MedUNAB* 2010; 13(1):44-50.

Pocas discusiones se centran en la relación entre los cambios dinámicos de la actividad de la colinesterasa plasmática y los resultados clínicos. Cunha et. al, demostraron que la recuperación de la actividad de CE plasmática superior al 10% de su norma parece correlacionarse con un buen pronóstico. La ausencia de una elevación en el nivel de actividad de CE plasmática dentro de las 48 horas posteriores a la intoxicación parece asociarse con una mayor mortalidad en pacientes con intoxicación aguda por OP²⁶.

TRATAMIENTO

Evaluación inicial y manejo de urgencias

El tratamiento estándar en la intoxicación aguda por OP incluye reanimación, uso de antídotos específicos como la atropina y oximas; descontaminación gástrica y/o cutánea, carbón activado; anticonvulsivos, típicamente benzodiazepinas y atención de soporte, incluida la ventilación mecánica¹⁰.

La causa principal de muerte después de la intoxicación por inhibidores de la acetilcolinesterasa es la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia como resultado de los efectos muscarínicos

en los sistemas cardiovascular y pulmonar (es decir, broncoespasmo, broncorrea, aspiración, bradiarritmias o hipotensión), efectos nicotínicos en los músculos esqueléticos (es decir, debilidad y parálisis), pérdida del impulso respiratorio central y convulsiones (poco frecuente)²⁰. Por lo tanto, el tratamiento inicial para un paciente expuesto a compuestos OP debe estar dirigido a asegurar la permeabilidad de la vía aérea y la adecuada función cardiovascular mediante el algoritmo ABCDE⁵. La reanimación y la estabilización del paciente deben ser la primera prioridad⁹. Una vez cumplido este objetivo, se puede considerar el uso de antídotos específicos como la atropina, la cual inhibe de forma competitiva la acetilcolina en las sinapsis muscarínicas, haciendo de este agente el antídoto primario en la intoxicación por OP¹⁰. También se utilizan oximas (reactivadores de la ACE) como la pralidoxima u obidoxima^{9,10}. Se debe realizar una descontaminación adecuada según la vía de entrada del tóxico, ya sea con baño corporal, lavado del cabello, retiro de ropa. En los casos de intoxicación por vía cutánea el paciente debe ser lavado con abundante agua y jabón, recordando que todo el personal médico y de enfermería debe tener las precauciones necesarias para evitar convertirse en otra víctima de intoxicación⁵.

Descontaminación gastrointestinal

El lavado gástrico se ha utilizado como tratamiento para pacientes intoxicados durante más de 200 años²⁷ y es con frecuencia la primera intervención realizada en los hospitales, aunque no hay evidencia alguna que muestre que la descontaminación gástrica beneficie significativamente a pacientes intoxicados por plaguicidas OP (u otros tóxicos)⁹. El lavado gástrico puede retrasar la administración de carbón activado y el tratamiento específico para la intoxicación por OP, por lo que debe realizarse después de que el paciente haya sido estabilizado y se debe considerar para aquellos casos que han tomado una gran cantidad de plaguicida y que se presentan dentro de 1-2 horas de la ingesta⁹. Cabe destacar que este debe realizarse si el paciente está consciente o si esta inconsciente con previo manejo avanzado de la vía aérea para minimizar el riesgo de broncoaspiración⁵.

Tan pronto como se ha realizado el lavado gástrico se puede administrar una dosis de carbón activado (CA) a dosis convencional (1gr/kg)⁵. Actualmente no existe ninguna evidencia si la dosis única o dosis múltiple de carbón activado de resultado en beneficio clínico después de la intoxicación por plaguicidas²⁸. Es discutida la utilización de catártico especialmente cuando sólo se administra una dosis de carbón activado, caso en el cual no es recomendado usarlo⁴, ya que puede agravar aún más la diarrea inducida por el OP llevando a la deshidratación y desequilibrio electrolítico⁸.

ATROPINA

El uso de atropina en la intoxicación por plaguicida OP ha sido una práctica aceptada desde la década de 1950²⁰; y sigue siendo el pilar y antídoto primario para el tratamiento en la intoxicación aguda⁹. Actúa inhibiendo de forma competitiva a la acetilcolina en las sinapsis muscarínicas (central periférico) y antagoniza los efectos parasimpáticos por el exceso de este neurotransmisor en dichos sitios¹⁰.

La atropinización completa y temprana es una parte esencial y simple del tratamiento inicial. El objetivo es revertir las manifestaciones colinérgicas y mejorar la función cardiaca y respiratoria lo más pronto posible. El retraso en la atropinización puede causar la muerte por depresión respiratoria central, broncoespasmo, broncorrea, bradicardia severa e hipotensión¹⁵. No se ha determinado la dosis óptima de atropina. Esta varía entre las personas intoxicadas debido a la diferencia en la dosis y el compuesto OP particular ingerido y posiblemente debido a la co-administración de una oxima (se ha propuesto que las oximas tienen acción anticolinérgica a dosis altas)⁹.

Una revisión sistemática de las pautas de tratamiento en 2002-2003 encontró 33 recomendaciones diferentes para administrar atropina para reanimar a un paciente intoxicado con plaguicida OP. En la revisión sistemática, se destacó un régimen: el de Cynthia Aaron (o de Ford), quien recomendó administrar 1-2 mg inicialmente y luego duplicar la dosis cada 5 minutos en ausencia de una respuesta^{20,15}. Este

régimen es el que se recomienda en la mayoría de las guías en todo el mundo²⁰ Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de Ford's

• Bolo inicial: 1 – 2 mg
• Duplicar la dosis cada 5 minutos hasta obtener datos clínicos de atropinización
• Este régimen no requiere más de 20 minutos para administrar 25 mg de atropina
• Dosis de mantenimiento: 10 – 20% del total de la atropina requerida por hora en infusión

(15) Eddleston M, Buckley NA, Helaina Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Rezvi Sheriff MH, et al. Speed of Initial Atropinisation in Significant Organophosphorus Pesticide Poisoning—A Systematic Comparison of Recommended Regimens. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 2004;42(6):865–875.

Lo más importante, el régimen de dosis de duplicación dio como resultado una reducción del 84% en el tiempo promedio de atropinización, de 152 minutos a 24 minutos, con sólo un modesto incremento en la dosis total de atropina requerida. Esta reanimación mucho más rápida se asoció con una disminución de la letalidad de 22,5% a 8,0% y una reducción en la proporción de pacientes que muestran toxicidad atropina del 28,4% al 12%²⁰.

Se inicia con una dosis de 1-2 mg de atropina vía intravenosa en paciente adulto¹⁵ y la dosis recomendada en el paciente pediátrico es de 0.02 mg/kg vía intravenosa; sin embargo, dicha dosis es generalmente insuficiente para revertir los signos y síntomas colinérgicos, llegando a requerirse dosis de hasta 0.05 mg/kg²⁵.

La atropina sólo toma unos minutos para actuar; por lo tanto, si no hay una mejora en las manifestaciones colinérgicas dentro de 3 a 5 minutos después de la dosis de carga inicial, la recomendación es duplicar la dosis al doble de la última cada 5 minutos, hasta obtener datos clínicos de atropinización. Ejemplo, bolo inicial 2 mg, revalorar a los 5 minutos, si no hay mejoría administrar 4 mg, revalorar nuevamente a los 5 min, si no hay mejoría 8 mg, etc. hasta obtener datos clínicos de atropinización, los cuales son: claro en la auscultación torácica, sin sibilancias (al tiempo que se tendrá en cuenta la consolidación focal debido a la aspiración

que no se resolverá con atropina)²⁰, frecuencia cardiaca entre 80 a 100 latidos/min, pupilas dilatadas, presión arterial sistólica >80 mmHg y axilas secas; siendo el primero, es decir, la resolución de la broncorrea y broncoespasmo, los de mayor relevancia clínica. Este régimen no requiere más de 20 minutos para administrar 25 mg de atropina^{15,29} y permitirá administrar hasta 70 mg por etapas a un paciente en menos de 30 minutos, lo que dará como resultado una estabilización rápida y un bajo riesgo de toxicidad por atropina⁹. Desafortunadamente, tales dosis de atropina no contrarrestan la pérdida central del impulso respiratorio o la disfunción de la unión neuromuscular; por lo tanto, la mayoría de los pacientes gravemente intoxicados requieren intubación y ventilación mecánica²⁰. Vale la pena considerar que ser demasiado gentil al usar una dosis de atropina inferior a 0.6 mg puede empeorar paradójicamente la condición al producir bradicardia debido a la activación de los receptores M1 que son más sensibles a la acetilcolina que los receptores M2⁹.

Una vez atropinizado, la concentración de atropina en sangre debe mantenerse dentro del rango terapéutico. Para lograr esto, el 10 - 20% de la dosis total requerida para estabilizar inicialmente al paciente, tiene que ser administrada por hora en infusión intravenosa²⁹. La dosis infundida a menudo se puede reducir a alrededor de 1 mg/h después de varias horas²⁰.

La velocidad de infusión debe ser suficiente y no debe haber ningún signo de toxicidad por atropina²⁹. Los principales efectos adversos de una dosis demasiado alta de atropina son delirio, agitación, hipertermia, ausencia de ruidos intestinales y retención urinaria. Si esto sucede, detenga la infusión y espere de 30 a 60 minutos para que estas características se resuelvan antes de comenzar nuevamente al 70-80% de la velocidad de infusión previa⁹.

OXIMAS

Se recomienda administrar oximas a los pacientes con intoxicación por OP, especialmente en aquellos con signos colinérgicos nicotínicos evidentes, disfunción neuromuscular o expuestos a plaguicidas OP con probabilidad de cau-

sar neuropatía retardada^{4,9}. No se recomiendan para la intoxicación por carbamatos²⁸.

Un requisito esencial para una oxima es su capacidad de actuar contra una amplia gama de organofosforados estructuralmente diferentes, sin embargo, en la actualidad no hay disponible una oxima de amplio espectro, por lo que su actividad es limitada²⁰. Miles de reactivadores basados en oxima se han sintetizado y examinado, pero solo unos pocos se han comercializado o están en desarrollo¹¹.

La terapia estándar actual de intoxicación por OP todavía se basa en un pequeño número de compuestos sintetizados por primera vez en las décadas de 1950 y 1960³⁰. Los reactivadores utilizados actualmente se basan en piridinio aldoxima¹¹ y según la estructura química, se pueden dividir en dos grupos, oximas monopiridinio y bispiridinio. La única oxima de monopiridinio que se usa actualmente es la pralidoxima (2-PAM). Las oximas bispiridinio más notables consisten en trimedoxima (TMB-4), obidoxima (LuH-6, Toxogonin) y asoxima (HI-6)¹⁸.

A pesar de los grandes esfuerzos de los grupos de investigación en diferentes países para presentar oximas más efectivas³⁰, existe un problema importante, en la actualidad ninguna de ellas es reactivadora universal; ya que tienen una eficacia desigual contra los OP¹¹. El valor de las oximas en la intoxicación por OP y su efectividad requiere una mirada cercana al mecanismo de acción, su potencial y sus limitaciones en una intoxicación. El principal mecanismo de acción de las oximas es la reactivación de la ACE fosforilada mediante el desplazamiento de la fracción fosforilo de la enzima que tiene un nucleófilo muy fuerte^{18,13}.

La reactivación exitosa puede terminar con los efectos tóxicos de los OP en los receptores muscarínicos y nicotínicos, en donde la velocidad y el alcance de la reactivación está determinada por los siguientes factores: a) Potencia reactivadora de la oxima, la cual depende de la constante de reactivación (k_r) para el desplazamiento de la fracción fosforilo de la ACE) y la constante de disociación aparente (K_D), que es inversamente proporcional a la afinidad de una oxima por la ACE fosfo-

rilada; b) la susceptibilidad de la ACE fosforilada hacia el ataque nucleofílico de la oxima; c) la velocidad de desalquilación espontánea de la ACE fosforilada que da como resultado una especie de enzima resistente a la reactivación (“envejecimiento”) y d) la actividad inhibitoria intrínseca de una oxima hacia la ACE nativa que puede ser un factor limitante para la concentración terapéutica máxima³⁰. Además, las oximas no pueden reactivar las colinesterasas debido a que el fosfato/fosfonato cargado negativamente, formado al envejecer, repele el oximato y forma un puente salino estabilizador con la histidina catalítica. La orientación inadecuada de la oxima funcional hacia la serina fosforilada envejecida de las acetilcolinesterasas también es un factor que perjudica la reactivación de las enzimas envejecidas¹¹.

Aunque las aldoximas de piridinio con carga positiva no cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) fácilmente, reactivan la ACE en los ganglios y en las uniones neuromusculares. Esta acción periférica permite – y esta es su principal acción terapéutica contra la intoxicación por OP – la restauración de la función respiratoria. Esta acción no es exclusivamente del resultado de la reactivación, de hecho, los efectos anticolinérgicos de la fracción del piridinio que se une a los receptores nicotínicos y muscarínicos contribuye a la acción farmacológica de las oximas. Es de destacar que, este efecto secundario condujo al desarrollo reciente de compuestos antinicotínicos específicos de bispiridinio no oxima que se demostró que mejoran significativamente la eficacia del tratamiento antidotal estándar¹¹.

Hay algunos otros factores que pueden afectar la efectividad de una oxima como son el tiempo de inicio del tratamiento, dosificación, duración, su capacidad para ingresar al sistema nervioso central; con respecto al OP hay que considerar el tipo, la cantidad, su concentración en sangre y tejidos; y su persistencia²⁰.

La ventana terapéutica de las oximas depende en gran medida de la tasa de envejecimiento²². La vida media de envejecimiento de la ACE (determinada en glóbulos rojos

humanos aislados in vitro) varía según el OP inhibitorio, si es dimetil o si es dietil, siendo de 3.7 horas (dimetilfosforilada) y 33 horas (dietilfosforilada); y la ventana terapéutica es entonces, tomada como cuatro veces la vida media, de un valor máximo de 13 ó 132 horas, respectivamente^{22,31}. Si un paciente que ha ingerido un plaguicida dimetil se presenta en el hospital 3 horas después de la ingestión, aproximadamente el 50% de la acetilcolinesterasa ya habrá envejecido y si llega después de las 12 horas el envejecimiento será de un 94% y por lo tanto no responderá a la oximas. Tal situación es común donde los pacientes necesitan ser trasladados a un hospital secundario para recibir oximas. La situación es mejor con los plaguicidas dietílicos ya que toma 33 h para una inhibición del 50% y las oximas pueden ser efectivas hasta 5 días después de la ingestión³¹. En teoría, las oximas pueden ser efectivas si se inician dentro de aproximadamente 120 horas para la intoxicación con OP dietilo y 12 horas para la intoxicación con OP dimetilo⁹, aunque idealmente deben ser empleadas en las primeras seis horas para evitar la unión irreversible entre el OP y la colinesterasa; además el tratamiento temprano ha demostrado una disminución en la incidencia del síndrome intermedio y una recuperación más rápida de los efectos a nivel del sistema nervioso central⁷.

El envejecimiento parece tener lugar mucho más rápido después de la intoxicación con OP atípicos, como el profenofos, que no tienen ni dos grupos metilo ni dos grupos etilo. La vida media del envejecimiento parece ser mucho menor de 1 h, por lo que las oximas son completamente ineficaces si el paciente se presenta después de una o dos horas de la ingesta³¹. Las acetilcolinesterasas fosforiladas por somán (agente nervioso) el tiempo promedio de envejecimiento es de solo 3 min. Por lo tanto, la terapia de oxima después de la exposición es actualmente ineficaz¹¹.

Dosis. Para asegurar una concentración terapéutica³¹, las pautas de la Organización Mundial de la Salud recomiendan administrar una dosis de carga de cloruro de pralidoxima 30 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de una infusión continua

de 8-10 mg/kg/hora [en adultos generalmente se administra como una dosis de carga de 2 gramos seguido de 500 mg/hora]. Hay varias sales disponibles y su dosis se determina convirtiendo esta dosis en unidades de dosificación equivalentes; por ejemplo, 1 g de yoduro de pralidoxima es aproximadamente igual a 650 mg de cloruro de pralidoxima¹². Las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos de pralidoxima, que incluyen regímenes de dosis altas (infusiones de 0.5 g/h después de una dosis de carga), en comparación con placebo, respaldan la idea de que no previene la muerte o la intubación, ni acorta la duración de la ventilación²⁰. Los efectos adversos de la pralidoxima (2-PAM) incluyen hipertensión diastólica, arritmias (incluido paro cardíaco después de una administración rápida), cefalea, visión borrosa, diplopía, mareos y molestias epigástricas (náusea y vómito [riesgo de aspiración]). Dichos efectos adversos con pralidoxima se han informado solo con la administración rápida o dosis >30 mg/kg en bolo. Puede ser difícil distinguir estos efectos adversos de los efectos del organofosforado^{18,28,31}.

Obidoxima. Aunque la pralidoxima ha sido la oxima clave utilizada en todo el mundo desde la década de 1960, existen otras oximas más potentes como la obidoxima y la trimedoxima. Se requieren concentraciones más bajas de estas oximas para reactivar la ACE eritrocitaria humana *ex vivo*; sin embargo, el envejecimiento aún ocurre, lo que indica la necesidad de un tratamiento temprano. Aunque hay reportes de estudios observacionales de pacientes con autólisis por OP tratados con obidoxima que muestran mejoría clínica, no hay informes de ensayos clínicos que demuestren efectividad clínica²⁰. Se puede administrar dosis de carga de 4 mg/kg durante 20 minutos, seguida de una infusión de 0.5 mg/kg/h. En adultos generalmente se administra como dosis de carga 250 mg seguido por una infusión de 750 mg/día^{12,28}Tabla 3. Las pruebas de función hepática deben verificarse regularmente durante el tratamiento con obidoxima para evitar hepatotoxicidad severa, la cual fue hepatotóxica a altas dosis de 8mg/kg inicial y 3mg/kg/h¹⁸.

Tabla 3. Dosis de obidoxima

	Niños	Adultos
Dosis inicial	4-8 mg/kg	250 mg
Dosis mantenimiento	10 mg/kg/24 h	750 mg/24 h

Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide – a treatment protocol for junior doctors. *Critical Care* 2004, 8:R391-R397.

*Oxima disponible en México

Duración. El tratamiento puede ser beneficioso si se continua durante el tiempo que el paciente sea sintomático, porque puede tomar varios días para que la concentración del OP caiga por debajo del punto en el que la tasa de reactivación supera a la rehinibición⁹ o hasta la recuperación clínica (por ejemplo, 12-24 horas después de que ya no se requiera atropina o el paciente haya sido extubado) o 7 días; lo que suceda más tarde^{9,12,28}. Una inadecuada o corta duración de la terapia de las oximas conducirá a la reaparición de los signos colinérgicos^{20,31}.

La falta de eficacia de las oximas puede deberse a la ingesta de grandes dosis de plaguicida OP en casos de autolesión. Por ejemplo, una dosis ingerida típica de 100 ml de una formulación de paratión al 40% contiene 40 g de ingrediente activo. Esto equivale a 666 mg/kg de paratión para un adulto de 60 kg, una dosis 51 veces mayor que la dosis letal media oral en ratas (DL50 13 mg/kg). Las dosis clínicamente toleradas de oxima pueden ser incapaces de contrarrestar grandes dosis de OP y cualquier ACE reactivada simplemente se inhibe rápidamente de nuevo por la alta concentración de OP en sangre^{20,31}. Si predomina la reactivación o inhibición depende del tipo de organofosforado, los estudios *in vitro* con ACE eritrocitaria y los estudios clínicos de inhibición de ACE indican que la reactivación por oximas de la ACE inhibida por plaguicidas OP dimetoxi es mucho menos efectiva que la reactivación de la ACE inhibida por OP dietoxi. Esto puede deberse a la producción de isodimetoato en la botella del plaguicida, cuando se almacena en condiciones de calor, antes de la ingestión por parte del paciente, produciendo un S-alquil OP que es resistente a las oximas. Estos hallazgos indican que es poco probable que las oximas sean efectivas para muchos pacientes intoxica-

dos por insecticidas dimetoxi o S-alquil OP²⁰.

La elección de las oximas se basa en los datos disponibles actualmente y también puede depender de otros factores además de la protección contra la letalidad, como el costo y la disponibilidad de las oximas y sus efectos secundarios. Es probable que la obidoxima (toxogonina) cause más efectos tóxicos que la pralidoxima y el HI6. La asoxima es la menos tóxica, pero es menos inestable en solución y no está disponible comercialmente en muchas partes del mundo¹⁸.

BENZODIAZEPINAS

Aunque en la mayoría de las intoxicaciones por OP, las convulsiones son una característica descrita de forma clásica, estas son poco frecuentes (1-3%) en pacientes adultos hospitalizados, tal vez debido a una atropinización efectiva; y pueden ser más comunes en niños; las cuales al presentarse es probable que produzcan secuelas a largo plazo en el sistema nervioso central^{20,32}. También este tipo de pacientes frecuentemente se agitan. La causa es compleja, con contribuciones del mismo plaguicida, la ansiedad, la toxicidad por atropina, la hipoxia, la ingesta de alcohol con el tóxico y las complicaciones médicas⁹.

Las benzodiazepinas son los medicamentos de primera línea para resolver la agitación, prevenir o tratar las convulsiones y reducir las fasciculaciones^{9,20}. Se unen a los receptores A del ácido γ -aminobutírico, aumentando la frecuencia de apertura del canal en el receptor, con el consiguiente aumento de la conductancia de cloruro e hiperpolarización neuronal, lo que conduce a una mayor neurotransmisión inhibitoria y acción antiepiléptica. El diazepam, el lorazepam y el midazolam son las benzodiazepinas preferidas para tratar las convulsiones o la agitación debido a la intoxicación por OP o por los medicamentos utilizados para su tratamiento⁹.

Estudios en animales han demostrado que el diazepam previene y trata las convulsiones producidas por los organofosforados y puede prevenir los efectos tardíos. En consecuencia, el uso de diazepam es una parte importante

del régimen de tratamiento de la intoxicación grave por organofosforados ya que previene o al menos reduce la duración de las convulsiones, además los informes de casos sugieren que también mejora la fasciculación muscular. No hay datos ya sea experimentales o clínicos que demuestren un efecto claro del diazepam como monoterapia sobre la letalidad en la intoxicación por organofosforados. Sobre la base en esta evidencia y estudios farmacodinámicos en animales de experimentación se debe administrar diazepam a pacientes intoxicados por OP siempre que haya convulsiones o fasciculaciones musculares y en caso de intoxicación grave considerar la administración de diazepam, incluso antes de que se desarrollen estas complicaciones. La dosis de diazepam recomendada en adultos es de 10–20 mg IV, ancianos: de 5 a 10 mg IV y niños: 0.2–0.3mg/kg IV. Estas dosis pueden repetirse según sea necesario, o puede administrarse una infusión intravenosa. No se puede recomendar una dosis máxima, ya que la gravedad y la frecuencia de las convulsiones pueden variar. Sin embargo, si se necesitan más de 3-5 mg/kg durante 24 horas y persisten las convulsiones, se debe considerar la administración de terapia adicional con atropina, oxima y/o soporte ventilatorio^{9,32}.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

El papel de la ANISODAMINA (*6-hidroxi-biosciamina*) alcaloide de la belladona derivada de la especie *Scopolia tangutica Maxim* originaria del Tibet³³. Se le atribuyen propiedades muy parecidas a la atropina y escopolamina aunque con menos potencia que estos. Se une de manera no selectiva a todos los receptores muscarínicos M1-M5; . Este componente se ha utilizado en diversas entidades clínicas que incluyen arritmias cardíacas, lesión pulmonar aguda, artritis y hasta en choque séptico. La gran mayoría de estas patologías incluyen en gran medida estrés oxidativo³³. Como antagonista colinérgico puede inhibir la secreción y espasmo bronquial, acelera la frecuencia cardíaca y otros síntomas muscarínicos³⁴. En un reporte de caso Wang et al. En la ciudad capital Nanning de la región Guangxi China se

presentó una paciente femenino de 46 años con cuadro de intoxicación por OP, fue manejada con atropina 5mg cada 5 min, así como pralidoxima 1g; se reportó actividad de acetilcolinesterasa (AChE) del 59%; 16 horas después se describió la administración ya de 600mg de atropina y 2.75 de pralidoxima, alcanzando a las 22 horas de tratamiento 960mg. Comenzaron la administración de anisodamina en lugar de atropina donde 4 horas después se alcanzaron signos de atropinización, con una dosis total de 480mg de anisodamina. Para el día 3 la paciente se reportó con mejoría clínica y estable, continuaron con dosis subsecuente de anisodamina hasta el día 9 del total de días de tratamiento.³⁵ Una investigación retrospectiva por el mismo grupo de investigadores que incluía 64 pacientes con intoxicación por OP, valoraron el tiempo de presentación de signos de atropinización donde un grupo fue tratado con atropina y pralidoxima hasta 12 horas, 36 pacientes continuaron con anisodamina y el resto con atropina. Se reportó el tiempo de atropinización para el grupo de anisodamina 24.3±4.3 vs 29 ± 7 hrs ($p = <0.05$).³⁴ Podemos considerar a este compuesto como una grandiosa alternativa en casos de dificultad para alcanzar signos de atropinización, sin embargo aun sin contar con estudios de gran peso estadístico y en espera de mayor evidencia científica que permita su autorización y uso común.

Dentro de los tratamientos innovadores se encuentran los llamados "carroñeros enzimáticos" (*Enzyme bioscavengers*) como lo son la butirilcolinesterasa sérica humana (**BChE**) y la paraoxonasa 1 humana (**PON1**).³⁶ Unas de las razones para considerar que estas herramientas podrían tener éxito en el tratamiento adyuvante es el antecedente del uso de nanoesponjas en el tratamiento para toxinas plasmáticas; como en el caso de infecciones por *Staphylococcus aureus*, donde se utilizaron nanomoléculas de polímero que rodean las membranas íntegras de los glóbulos rojos, con la capacidad de estabilizar la membrana del mismo al interactuar con las moléculas tóxicas; en estudio en ratones se reportó una tasa baja de hemólisis al igual se evidenció la no liberación de toxinas una vez hemolizado el eritrocito.³⁷ Con respecto a la intoxicación por OP, se ha propuesto

que nanomoléculas adheridas a la membrana de los eritrocitos puedan captar los OP tóxicos circulantes; de los estudios más relevantes es el utilizado por Pang et al. donde utilizó *diclorvos* (DDVP) un OP; se aplicaron nanomoléculas como eliminador de OP para mantener la actividad de la colinesterasa endógena después de la exposición al OP, todo esto *in vitro*. Después de la interacción del OP con las nanomoléculas se determinó que la unión es dependiente de la concentración; posterior al análisis de cuantificación de tóxico vs actividad de AChE mostró un efecto anti-OP específico que fue inhabilitado por las nanomoléculas; se validó en ratones donde existió una diferencia de significativa al inyectar una dosis letal de OP y recibir tratamiento con nanomoléculas ($n=10$, $p < 0.0001$); el 90% de los ratones murió al cabo de 11 minutos (gpo no tratado), con resultado de supervivencia del 100% en el grupo tratado.³⁶ Esto ofrece una estrategia que se debe de considerar y aún esta su análisis para estudios con humanos que suenan muy prometedores.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declaran medios de financiación del trabajo realizado.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCIAS

1. Pimentel RL, Amada Wilkins GA, Olvera SR, Silva RR. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México. *Med Int Mex* 2005; 21(2):123-32.
2. Fernández BF, Sánchez VM. Epidemiología de las intoxicaciones en el Servicio de Urgencias Pediátricas de un Hospital de Tercer Nivel. Reporte de cinco años. Ar-

- chivos de Medicina de Urgencia de México 2013; 5(1):18-24.
3. Ramírez J. A, Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Arch Prev Riesgos Labor* 2001;4(2):67-75.
 4. Leotau RM, Pacheco MS, Hernando TC. Intoxicación por organofosforados con necesidad de altas dosis de atropina y administración tardía de oximas. *MedUNAB* 2010; 13(1):44-50.
 5. Fernández AD, Mancipe GL, Fernández AD. Intoxicación por organofosforados. *Rev Fac Med.* 2010;18 (1): 84-92.
 6. Saborío CIE, Mora VM, Durán MMP. Intoxicación por organofosforados. *Revista Medicina Legal de Costa Rica.* Marzo 2019;36(1):110-117.
 7. Hurtado CC, Gutiérrez de Salazar M. Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2005; 53(4):244-258.
 8. Paudyal BP. Organophosphorus Poisoning. *J Nepal Med Assoc* 2008;47(172):251-258.
 9. Ratna BS, Pratap Narayan Prasad, Ghimire R. Management of Organophosphorus Poisoning. *J Nepal Health Res Counc* 2016;14(34):131-8.
 10. Blumenberg A, Benabbas R, Souza I, Conigliaro A, Paladino L, et al. Utility of 2-Pyridine Aldoxime Methyl Chloride (2-PAM) for Acute Organophosphate Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Toxicol*, 2017.
 11. Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. *J. Neurochem.* (2017) 10.1111/jnc.14026.
 12. Darren MR , Aaron CK. Managing acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007; 334:629-34.
 13. El Naggar AER, Abdalla MS, El-Sebaey AS, Badawy SM. Clinical findings and cholinesterase levels in children of organophosphates and carbamates poisoning. *Eur J Pediatr.* 2009;168:951-956.
 14. Faiz Norrrahim MN, Abdul Razak MAI, Ahmad Shah NA, Herdawati Kasim H, Wan Yusoff WY. Recent developments on oximes to improve the blood brain barrier penetration for the treatment of organophosphorus poisoning: a review. *RSC Adv.*, 2020, 10, 4465-4489.
 15. Eddleston M, Buckley NA, Helaina Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Rezvi Sheriff MH, et al. Speed of Initial Atropinisation in Significant Organophosphorus Pesticide Poisoning—A Systematic Comparison of Recommended Regimens. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 2004;42(6):865-875.
 16. Parul Goel, Nidhi Gupta, Surjit Sing, Ashish Bhalla, Navneet Sharma, et al. Regeneration of Red Cell Cholinesterase Activity Following Pralidoxime (2-PAM) Infusion in First 24 h in Organophosphate Poisoned Patients. *Ind J Clin Biochem.* 2012; 27(1):34-39.
 17. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occupational Medicine.* 2004;54:69-75.
 18. Mahdi Balali-Mood, Hamidreza Saber. Recent Advances in the Treatment of Organophosphorous Poisonings. *Iran J Med Sci.* 2012;37(2): 74-91.
 19. Mustafa Yilmaz, Ahmet Sebe, Mehmet Oguzhan Ay, Umut Gumusay, Metin Topal, Mesude Atli, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *American Journal of Emergency Medicine.* 2013;31:953-957.
 20. Eddleston M. Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2019;59:341-360.
 21. Kassa J, Timperley CM, Bird M, William RL, Green AC, et al. Some benefit from non-oximes MB408, MB442 and MB444 in combination with the oximes HI-6 or obidoxime and atropine in antidoting sarin or cyclosarin poisoned mice. *Toxicology* 408; 2018:95-100.
 22. Buckley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximas para la intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados (Revisión Cochrane

- ne traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
23. Soukup O, Korabecny J, Malinak D, Nepovimova E, Pham NL, et al. ¿In vitro and in silico Evaluation of Non-Quaternary Reactivators of AChE as Antidotes of Organophosphorus Poisoning – a New Hope or a Blind Alley?. *Medicinal Chemistry*. 2018;14:281-292.
 24. Eddleston M, Clutton RE, Taylor M, Thompson A, Worek F, et al. Efficacy of an organophosphorus hydrolase enzyme (OpdA) in human serum and minipig models of organophosphorus insecticide poisoning. *Clinical Toxicology*, DOI: 10.1080/15563650.2019.1655149.
 25. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and Carbamate Poisoning in Infants and Children. *Pediatrics*. 1988; 81:121-126.
 26. Hsien-Yi Chen, Warren Wei-Jen Wang, Chung-Hsien Chaou, Chih-Chuan Lin. Prognostic value of serial serum cholinesterase activities in organophosphate poisoned patients. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009; 27:1034-1039.
 27. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clinical Toxicology*. 2013; 51:140-146.
 28. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide – a treatment protocol for junior doctors. *Critical Care* 2004, 8:R391-R397.
 29. Jayasinghe SS, Fernando A, Pathirana KD, Kishanthi KG. Atropine therapy in acute anticholinesterase (Organophosphorus /carbamate) poisoning; adherence to current guidelines. *Galle Medical Journal*. 2009 Sep;14(1):26-30.
 30. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chemico Biological Interactions*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.032>.
 31. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371: 597-607.
 32. Marrs TC. Diazepam in the Treatment of Organophosphorus Ester Pesticide Poisoning. *Toxicol Rev* 2003;22(2):75-81.
 33. Poupko M. et al. The Pharmacological Properties of Anisodamine. *J. Appl. Toxicol*. 2007; 27: 116-121.
 34. Eisenkraft A., et al. Possible role for anisodamine in organophosphate poisoning. *British Journal of Pharmacology* (2016) 173; 1719-1727.
 35. Wang W., et al. Can anisodamine be a potential substitute for high-dose atropine in cases of organophosphate poisoning?. *Human and Experimental Toxicology*. 2014. 1-4
 36. Pang Z., et al. Detoxification of Organophosphate Poisoning Using Nanoparticle Bioscavengers. *ACS Nano*. 2015 June 23; 9(6): 6450-6458.
 37. Che-Ming J., et al. A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins. *Nat Nanotechnol*. 2013 May; 8(5): 336-340.

RESUMEN

El panorama de las intoxicaciones es muy amplio y abarca un sin número de sustancias potencialmente mortales. Se estiman alrededor de 13 millones de químicos, incluyendo los naturales y los sintéticos, dentro de este último grupo se encuentran los plaguicidas, los cuales surgen como armas químicas probadas en insectos. Son una de las familias de productos químicos más ampliamente utilizadas por el hombre e independientemente de sus beneficios, es evidente que son sustancias deliberadamente tóxicas y carecen de selectividad real. Afectan simultáneamente a la «especie blanco como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano Pueden clasificarse en función de algunas de sus características principales, como son la toxicidad aguda, la vida media, la estructura química y su uso o de acuerdo a su estructura química se clasifican en diversas familias. Los reportes de la organización mundial de la salud (OMS) muestran que anualmente a nivel mundial, hay aproximadamente un millón de intoxicaciones accidentales y dos millones de intoxicaciones provocadas (suicidios) con plaguicidas, de las cuales aproximadamente 200.000 terminan en la muerte. En este trabajo abordaremos la intoxicación aguda por organofosforados ya que en la actualidad estos productos tienen una amplia aplicación en la actividad agrícola, provocando la muerte de cientos de personas. La mayor parte de las intoxicaciones ocurren en países en desarrollo y México no es la excepción, motivo por el cual se realiza este trabajo con la finalidad de ofrecer herramientas para un diagnóstico correcto, un tratamiento oportuno con el fin de evitar posibles complicaciones asociadas y preservar la vida del paciente.

Palabras clave: intoxicación, organofosforados.
