

Sección II

INSECTICIDAS

**PUNTOS
IMPORTANTES**

- Actúa a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas.
- Absorbido por inhalación, ingestión y penetración dérmica
- Efectos muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central

Señales y Síntomas:

- Dolor de cabeza, hipersecreción, contracción muscular, náusea, diarrea
- Depresión respiratoria, convulsiones, pérdida de conciencia
- La miosis es a menudo señal útil para el diagnóstico

Tratamiento:

- Despeje las vías aéreas, mejore la oxigenación tisular
- Administre el sulfato de atropina por vía intravenosa
- La pralidoxima puede ser indicada
- Proceda concurrentemente con la descontaminación

Contraindicaciones:

- Morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiacina, reserpina

Insecticidas Organofosfatados

Desde la remoción de los insecticidas de cloruros orgánicos, los insecticidas organofosfatados se han convertido en los insecticidas de mayor uso en la actualidad. Actualmente, más de cuarenta de ellos están registrados para uso, y todos corren el riesgo de toxicidad aguda y subaguda. Los organofosfatos son utilizados en la agricultura, en el hogar, en los jardines y en la práctica veterinaria. Aparentemente todos comparten un mecanismo común de inhibición de la colinesterasa y pueden causar síntomas similares. Debido a que comparten este mecanismo, la exposición a los mismos organofosfatados por rutas múltiples o a múltiples organofosfatados por rutas múltiples podría conducir a una toxicidad aditiva seria. Es importante comprender, sin embargo, que existe una gran variedad de toxicidad en estos agentes y una gran variación en la absorción cutánea, lo cual hace que la identificación y el manejo específico sea sumamente importante.

Toxicología

Los organofosfatos envenenan a insectos y mamíferos principalmente por la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) en las terminaciones nerviosas. El resultado es la pérdida de la acetilcolinesterasa por lo cual el órgano efector es sobreestimulado por la acetilcolinesterasa excesiva (ACE, la sustancia que transmite el impulso) en las terminaciones nerviosas. La enzima es imprescindible para el control normal de la transmisión de los impulsos nerviosos que van desde las fibras nerviosas hasta las células musculares y glandulares y, también hacia otras células nerviosas en los ganglios autónomos, como también al sistema nervioso central (SNC). Antes de que se manifiesten señales y síntomas de envenenamiento, debe inactivarse una proporción importante de la enzima tisular a causa de la fosforilación.

Cuando la dosificación es suficiente, la pérdida de la función enzimática permite la acumulación de acetilcolina (AC) en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) así también como a nivel central. Una concentración alta de acetilcolina en las uniones colinérgicas nerviosas con el músculo liso y las células glandulares puede causar contracción del músculo y secreción, respectivamente. En las uniones músculo-esqueléticas, el exceso de acetilcolina puede ser excitatorio (causa espasmos musculares), pero

PRODUCTOS COMERCIALES

acefato	Pestox XIV	Fortress	mipafox ⁺
Orthene	dimetoato	fosfolán ⁺	Isopestox
bensulida	Cygon	Cylan	Pestox XV
Betasan	DeFend	Cyolane	monocrotofós ⁺
Lescosan	dioxatión ⁺	fosmet	Azodrin
bomil ⁺	Delnav	Imidan	naled
Swat	disulfotón ⁺	Prolate	Dibrom
bromofós	Disyston	fostebupirina	oxideprofós
Nexion	ditalimfós	Aztec	Metasystox-S
bromofostato etílico	edifenfós	fostietán ⁺	pirazofós
Nexagan	endotián ⁺	Nem-A-Tak	Afugan
cadusafosfatos	EPBP	foxim	Curamil
Apache	S-Seven	Baythion	piridafentián
Ebufós	EPN ⁺	heptenofós	Ofunack
Rugby	etiloparatián ⁺	Hostaquick	pirimifós etilo
carbofenotián ⁺	E605	hiometón	Primicid
Trithion	Parathion	Ekatin	pirimifós metilo
cianofenfós ⁺	Thiophos	hosalona	Actellic
Surecide	etián	Zolone	pirofosfato de
cianofós	Ethanox	IBP	tetraetilo ⁺
Cyanox	etoprop	Kitazin	TEPP
citioato	Mocap	iodofenfós	profenofós
Cyffee	etrimfós	Nuvanól-N	Curacron
Proban	Ekamet	isazofosfatos	propetanfós
clorfenvinfós	famfur ⁺	Brace	Safrotin
Apachlor	Bash	Miral	propiltiopirofosfato ⁺
Birlane	Bo-Ana	Triumph	Aspon
clorfoxim	Famfos	isofenfós ⁺	protoato
Baythion-C	fenamifós ⁺	Amaze	Fac
clormefós ⁺	Nemacur	Oftanol	quinalfós
Dotan	fencaptón	isoxatián	Bayrusil
cloropirifós	G 28029	E-48	ronnel
Brodan	fenitrotián	Karphos	Fenchlorphos
Dursban	Accothion	leptofós	Korlan
Lorsban	Agrothion	Phosvel	scradan ⁺
clortiofós ⁺	Sumithion	malatián	OMPA
Celathion	fenofosfón ⁺	Cythion	sulfotep ⁺
crotoxfós	Agritox	mefosfolán ⁺	Bladafum
Ciodrin	tricloronato	Cytrolane	Dithione
Cypona	fensulfotián ⁺	merfós	Thio-tepp
crufomato	Dasanit	Easy off-D	sulprofós
Ruelene	fentián	Folex	Bolstar
cumafós	Baytex	metamidofós ⁺	Helothion
Asuntol	Entex	Monitor	temefós
Co-Ral	Tiguvon	metidatián ⁺	Abate
DEF	fentoato	Supracide	Abathion
De-Green	dimefentoato	Ultracide	terbufós
E-Z-Off D	Fentoato	metilo-azinfós ⁺	Contraven
demetón ⁺	fonofós ⁺	Gusathion	Counter
Systox	Dyfonate	Guthion	tetraclorovinfós
dialifor ⁺	N-2790	metilo-demetón-S	Gardona
Torak	forato ⁺	Duratox	Rabon
diazinón	Rampart	Metasystox	triazofós
diclofentián	Thimet	metilo-oxidemetón	Hostathion
VC-13 Nemacide	formotián	Metasystox-R	triclorfón
diclorvós	Anthio	metilo-paratián ⁺	Dipterex
DDVP	fosalona	E 601	Dylox
Vapona	Azofene	Penn-cap-M	Neguvon
dicrotofós ⁺	Zolone	metiltritián	Proxol
Bidrin	fosfamidón ⁺	mevinfós ⁺	
dimefox ⁺	Dimecron	Duraphos	
Hanane	fosfato de cloroetoxi	Phosdrin	

+ Indica alta toxicidad. Los organofosfatos de alta toxicidad tienen valores (rata) de DL₅₀ oral menores que o iguales a 50 mg/kg por peso corpóreo. La mayoría de los demás organofosfatos incluidos en esta tabla son considerados moderadamente tóxicos, con valores de DL₅₀ mayor exceso de 50 mg/kg y menor de 500 mg/kg.

también puede debilitar o paralizar la célula, despolarizando la placa terminal. Altas concentraciones de acetilcolina en el sistema nervioso central causan alteraciones sensoriales y de comportamiento, incoordinación, depresión de la función motora y depresión respiratoria. Un aumento en las secreciones pulmonares y la depresión respiratoria son las causas usuales de muerte en el envenenamiento por organofosfatos. La recuperación depende, en última instancia, de la generación de nuevas enzimas en todos los tejidos críticos.

Los organofosfatos se absorben con facilidad por inhalación, ingestión y penetración dérmica. Existe una variación considerable en la absorción relativa a través de estas vías diferentes. Por ejemplo, la DL_{50} oral de la parationa en ratas es de entre 3-8 mg/kg, lo cual es bastante tóxico,^{1,2} y esencialmente equivale a la absorción dérmica de una DL_{50} de 8 mg/kg.² Por otra parte, la toxicidad de la **fosalona** es mucho más baja por la ruta dermal que por la oral, con una DL_{50} en ratas de 1500 mg/kg y 120 mg/kg, respectivamente.² En general, es más probable que los altos agentes tóxicos tengan una alta toxicidad dérmica que los agentes de toxicidad moderada.

Clases de Químicos: Hasta cierto punto, la aparición del envenenamiento depende de la proporción en que se absorbe el pesticida. La degradación del pesticida ocurre principalmente por hidrólisis hepática; el grado de hidrólisis varía de un compuesto a otro. En el caso de ciertos organofosfatos cuya degradación es relativamente lenta, puede ocurrir un almacenamiento temporal significativo en el tejido graso. Algunos organofosfatos tales como el diazinón y la metilparationa poseen una solubilidad lipídica significativa, lo cual permite el almacenamiento de grasa con una toxicidad retrasada debido a la liberación tardía.³ La toxicidad retrasada puede ocurrir atípicamente con otros organofosfatos, específicamente con la diclorofentiona y con la demetona metilo.⁴ Muchos organofosfatos se convierten con facilidad de tiones (P=S) a oxones (P=O). La conversión ocurre en el ambiente bajo la influencia de oxígeno y luz, y en el cuerpo, principalmente por la acción de los microsomas hepáticos. Los oxones son mucho más tóxicos que los tiones, pero se inactivan con más facilidad que éstos. Por último, tanto los tiones como los oxones se hidrolizan en la unión éster para producir fosfatos de alquilo y grupos salientes, los cuales son de relativa baja toxicidad. Éstos se excretan o sufren una transformación posterior antes de que el cuerpo los elimine.

La distinción entre las diferentes clases químicas se torna importante cuando el médico interpreta los exámenes provenientes de laboratorios de referencia. Esto podría ser especialmente importante cuando el laboratorio hace un análisis del compuesto madre (e.j. clorpirifós en su forma tiofosfato) en vez de en su forma metabolito (el clorpirifós será completamente metabolizado a oxón después de la primera fase por el hígado).

En los primeros dos días a partir del enlace inicial del organofosfato con la acetilcolinesterasa, parte de la enzima acetilcolinesterasa fosforilada puede ser defosforilada (reactivada) por la oxima con propiedades de antídoto llamada

pralidoxima. Conforme pasa el tiempo, la unión enzima-fosforilo se ve reforzada por la pérdida de un grupo alquilo del aducto fosforilo, un proceso llamado envejecimiento. Por lo tanto, la reactivación de la pralidoxima es imposible después de unos cuantos días,⁵ aunque en algunos casos, se ha visto cierta mejoría en la administración de la pralidoxima días después de la exposición.⁶

Neuropatía Retardada Inducida Por Organofosfatados: Ocasionalmente, ciertos organofosfatados han causado una forma diferente de neurotoxicidad que consiste en el daño a los axones de los nervios periféricos y centrales, y que se asocia con la inhibición de la “enterasa neurotóxica” (ENT). Este síndrome retardado ha sido llamado neuropatía retardada inducida por organofosfatos y las manifestaciones han sido, principalmente, debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades.⁷ La neuropatía retardada inducida por organofosfatos afecta predominantemente las piernas y puede persistir durante semanas o años. Estos casos raros han sido vistos poco después de una exposición aguda y en ocasiones masiva, pero en algunos casos, los síntomas han persistido meses y hasta años. Solamente unos cuantos de los muchos organofosfatos usados como pesticidas han sido implicados como causas para la neuropatía retardada en los humanos. Las normas de la Agencia para la Protección del Medio Ambiente requieren que los compuestos organofosfatados y carbámicos que se evalúan para usarse como pesticidas, sean probados en especies de animales susceptibles a esta propiedad neurotóxica.

Tres estudios epidemiológicos con un grupo expuesto y un grupo de control también sugieren que una proporción de pacientes agudamente envenenados con organofosfatos pueden experimentar una secuela neuropsiquiátrica a largo plazo. Los hallazgos demuestran una función significativamente peor en una batería de exámenes de comportamiento neurológico, incluyendo memoria, concentración y disposición, y en algunos casos neuropatía periférica de compuesto específico. Estos hallazgos son sutiles y en ocasiones sólo pueden ser detectados en exámenes neuropsicológicos en lugar de exámenes neurológicos.^{8,9,10} El seguimiento de casos ha encontrado ocasionalmente personas que informan persistentes dolores de cabeza, visión nublada, debilidad muscular, depresión, problemas de memoria y concentración, irritabilidad, y/o desarrollo de intolerancia a olores químicos selectos.¹¹⁻¹⁵

Síndrome Intermedio: En adición a los episodios de envenenamiento agudo y de neuropatía retardada inducida por organofosfatos, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24-96 horas después de la exposición. La misma está caracterizada por la paresis respiratoria aguda y la debilidad muscular, principalmente facial, del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. En adición, a menudo se ve acompañada por parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos del tendón. Al igual que la neuropatía retardada inducida por organofosfatos, este síndrome carece de

sintomatología muscarínica, y parece ser el resultado de una disfunción pre y pos-sináptica combinada de transmisión neuromuscular. Los síntomas no responden bien a la atropina y oximas; por lo tanto, el tratamiento es principalmente sustentador.^{16,17} Los compuestos más comunes envueltos en este síndrome, lo son la metilparationa, fentiona y dimetoato, aunque también se observó un caso con etil parationa.¹⁷

Otras propiedades específicas de los organofosfatos individuales podrían hacerlos más peligrosos de lo que la información tóxica básica sugiere. Productos secundarios pueden desarrollarse en el malatión almacenado por largo tiempo, los cuales inhiben grandemente las enzimas hepáticas activas en la degradación del malatión, intensificando su toxicidad. Ciertos organofosfatos son excepcionalmente propensos a depositarse en tejido graso, prolongando la necesidad de administrar antidotos durante varios días mientras el pesticida se libera de nuevo al torrente circulatorio. Estudios llevados a cabo en animales han demostrado la potenciación del efecto cuando dos o más organofosfatos se absorben a la vez; las enzimas esenciales para la degradación de uno son inhibidas por el otro. Estudios llevados a cabo en animales, también han demostrado un efecto protector del fenobarbital, el cual induce la degradación hepática del pesticida.¹ La degradación de algunos compuestos a fosfato de trimelito puede causar enfermedad pulmonar restrictiva.¹⁸

Señales y Síntomas de Envenenamiento

Los síntomas del envenenamiento agudo por organofosfatos aparecen durante la exposición a ellos, en pocos minutos u horas, dependiendo del método de contacto. La exposición por inhalación resulta en la aparición más rápida de síntomas tóxicos, seguida por la ruta gastrointestinal y finalmente por la ruta dérmica. Todos los síntomas y señales son colinérgicos en naturaleza y afectan los receptores muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central.⁵ Los síntomas críticos en el tratamiento son los síntomas respiratorios. Suficientes fasciculaciones musculares y debilidad son a menudo observadas como para requerir apoyo respiratorio; el paro respiratorio puede ocurrir repentinamente. De igual manera, la broncorrea y broncoespasmos pueden a menudo impedir esfuerzos para la oxigenación adecuada del paciente.

Los broncoespasmos y broncorrea pueden ocurrir, produciendo opresión en el pecho, sibilancias, tos productiva y edema pulmonar. La inconsciencia, incontinencia, convulsiones y depresión respiratoria son características de un envenenamiento grave que pone en peligro la vida. La causa principal de muerte lo es el fallo respiratorio, y a menudo también existe un segundo componente cardiovascular. El síntoma cardiovascular clásico lo es la bradicardia, la cual puede conducir a un arresto sinosoidal. Sin embargo, ésta puede ser substituida por taquicardia e hipertensión por estimulación nicotínica (ganglio simpáti-

co).¹⁹ La miocardiopatía tóxica ha sido una característica sobresaliente de algunos envenenamientos graves por organofosfatos.

Algunos de los síntomas iniciales más comúnmente informados incluyen dolor de cabeza, náusea, mareos e hipersecreción, la cual se manifiesta a través de la transpiración, salivación, lagrimeo y rinorrea. Espasmos musculares, debilidad, temblor, incoordinación, vómito, calambres abdominales y diarrea son síntomas que señalan el empeoramiento del estado de envenenamiento. La miosis es a menudo un signo útil para el diagnóstico y el paciente puede informar visión borrosa y/o pérdida de visión. La ansiedad y desasosiego son prominentes, como lo son también unos cuantos informes de movimientos coreatiformes. Se han informado síntomas siquiátricos incluyendo la depresión, pérdida de memoria y confusión. La psicosis tóxica, manifestada como confusión o comportamiento extraño, ha sido diagnosticada erróneamente como intoxicación de alcohol.

Los niños a menudo presentarán un cuadro clínico un poco diferente al de los adultos. Algunas señales colinérgicas típicas de bradicardia, fasciculaciones musculares, lagrimeo y transpiración son menos comunes. Convulsiones (22%-25%), y cambios mentales, incluyendo el letargo y la coma (54%-96%) fueron comunes.^{20,21} En comparación, sólo 2-3% de los adultos presentaron convulsiones. Otras señales comunes en los niños incluyen debilidad debido a flacidez muscular, miosis y salivación excesiva. En un estudio, 80% de los casos fueron transferidos con un diagnóstico preliminar erróneo.²⁰ En un segundo estudio, 88% de los padres negaron inicialmente cualquier historial de exposición.²¹

Véase la sección de Toxicología precedente para información acerca de las peculiaridades del síndrome intermedio y de la neuropatía retardada inducida por organofosfatos.

Confirmación de Envenenamiento

Si se presentan indicaciones de envenenamiento, **trate al paciente inmediatamente. No espere a la confirmación del laboratorio.**

Deberán tomarse muestras sanguíneas para medir la actividad colinesterásica plasmática y los niveles de ACE en los glóbulos rojos. La depresión de la pseudo colinesterasa plasmática y/o actividad eritrocitaria, generalmente son indicadores bioquímicos disponibles de absorción excesiva de organofosfatos. Algunos organofosfatos pueden inhibir, de forma selectiva, la colinesterasa plasmática o la eritrocitaria.²² Una cantidad mínima de organofosfatos debe ser absorbida para deprimir la actividad colinesterásica de la sangre, pero la actividad enzimática, especialmente la colinesterásica plasmática puede ser disminuida a través de dosificaciones considerablemente menores que las requeridas para causar un envenenamiento sintomático. Generalmente, la depresión enzimática se torna aparente después de unos cuantos minutos u horas de una absorción significativa de organofosfatos. La depresión de la enzima plasmática persiste generalmente durante varios días a pocas semanas. La actividad de la enzima eritrocitaria

LÍMITES BAJOS APROXIMADOS DE ACTIVIDAD COLINESTERÁSICA NORMAL DEL PLASMA Y LOS ERITROCITOS DE LA SANGRE HUMANA*

Metodo	Plasma	RBC	Eritrocitos	Sangre Unidades
pH (Michel)	0.45	0.55		ΔpH per mL per hr
pH Stat (Nabb-Whitfield)	2.3	8.0		μM per mL per min
BMC Reagent Set (Ellman-Boehringer)	1,875		3,000	mU per mL per min
Dupont ACA	<8			Units per mL
Garry-Routh (Micro)			Male 7.8 Female 5.8	μM-SH per 3mL per min
Technicon	2.0	8.0		μM per mL per min

* Por lo general, los mismos laboratorios son los que proporcionan la estimación más segura de los valores mínimos normales, en virtud de que la técnica de medición varía de un laboratorio a otro.

puede no alcanzar su mínimo durante varios días, y generalmente permanece deprimida durante más tiempo, en ocasiones de uno a tres meses, hasta que la enzima nueva reemplaza aquella inactivada por el organofosfato. La tabla que aparece arriba enumera los límites bajos aproximados de actividad colinesterásica normal del plasma y los eritrocitos de la sangre humana, medidos en diferentes métodos. **Los niveles más bajos generalmente indican una absorción excesiva de un químico inhibidor de la colinesterasa.**

En ciertas condiciones, las actividades colinesterásicas del plasma y de los eritrocitos se reducen aunque no existe inhibición química. Alrededor del 3% de los individuos tiene un nivel de pseudocolinesterasa plasmática bajo, el cual está determinado genéticamente. Estas personas son particularmente vulnerables a la acción del medicamento succinilcolina que paraliza los músculos, (que con frecuencia se administra a pacientes quirúrgicos), pero no a los organofosfatados. Pacientes con hepatitis, cirrosis, desnutrición, alcoholismo crónico y dermatomiositis muestran actividades bajas de colinesterasa plasmática. Varios tóxicos, en especial, cocaína, disulfuro de carbono, sales de benzalconio, compuestos de mercurio orgánico, ciguatoxinas y solaninas, pueden reducir la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática. El embarazo temprano, los anticonceptivos y la metoclopramida también pueden causar alguna depresión. La acetilcolinesterasa eritrocitaria es menos afectada por factores diferentes a los organofosfatados que la enzima plasmática; sin embargo, se encuentra reducida en algunas condiciones poco comunes que dañan la membrana celular de los eritrocitos, como la anemia hemolítica.

Los organofosforados que se hidrolizan en el organismo para dar fosforados de alquilo y fenoles, con frecuencia pueden detectarse en la orina durante la absorción del pesticida y hasta 48 horas después. En ocasiones, estos análisis resultan útiles para identificar con certeza el pesticida al cual han estado expuestos los trabajadores. Los análisis de fosforados de alquilo y fenoles en la orina pueden demostrar la absorción de organofosforados en dosis menores a las requeridas para disminuir las actividades de la colinesterasa y mucho más bajas que las necesarias para causar señales y síntomas. Su presencia podría simplemente ser el resultado de organofosforados en la cadena alimenticia.

La detección de organofosforados intactos en la sangre es generalmente imposible, excepto durante o poco después de la absorción de una cantidad substancial. En general, los organofosforados no permanecen en la sangre sin hidrolizarse por más de unos cuantos minutos u horas, a menos que la cantidad absorbida sea grande o que las enzimas hepáticas hidrolizantes estén inhibidas.

Tratamiento

Advertencia: Las personas que atienden a la víctima deben evitar el contacto directo con ropas altamente contaminadas, así como con el vómito. Deben usar guantes de goma para el lavado del pesticida de la piel y del cabello. Los guantes de vinilo no ofrecen protección alguna.

1. Protección de las vías aéreas. Asegúrese de que las vías aéreas estén despejadas. Intube al paciente y aspire las secreciones con un tubo de succión de diámetro grande, de ser necesario. Si la respiración se deprime, adminístrele oxígeno a través de la ventilación pulmonar mecánicamente. **Mejore la oxigenación del tejido lo más posible antes de administrar la atropina, para minimizar así el riesgo de fibrilación ventricular.** En casos de envenenamiento grave, podría ser necesario apoyar la ventilación pulmonar mecánicamente durante varios días.

2. Sulfato de atropina. Administre el sulfato de atropina por vía intravenosa, o por inyección intramuscular si no es posible la primera vía. Recuerde que la atropina puede ser administrada a través de un tubo endotraqueal, si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. Dependiendo de la severidad del envenenamiento, podrían requerirse dosis variables de atropina que van de bajas a muy elevadas, de hasta de 300 mg por día,²³ o hasta una infusión continua.^{24,25} (Véase la dosificación en la página siguiente.)

El objetivo de la terapia con atropina antidotal es antagonizar los efectos de la concentración excesiva de acetilcolina en los órganos blanco que tienen receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la enzima colinesterasa ni acelera la eliminación de los organofosforados. Si las concentraciones tisulares del organofosforado se mantienen elevadas, cuando el efecto de la atropina desapare-

Dosificación de Atropina:

En casos de *envenenamiento moderadamente severo* (hipersecreción y otras manifestaciones de órganos blanco sin depresión del sistema nervioso central), se han utilizado las siguientes dosis:

- *Adultos y niños mayores de 12 años:* 2,0-4,0 mg repetidos cada 15 minutos hasta que las secreciones pulmonares sean controladas, las cuales podrían ir acompañadas de otras señales de atropinización, incluyendo, piel hiperémica, boca seca, pupilas dilatadas y taquicardia (pulso de 140 por minuto). **Advertencia:** En casos de ingestión de líquidos concentrados de pesticidas organofosfatados, la aspiración de hidrocarburo podría complicar los envenenamientos. El edema pulmonar y oxigenación pobre en estos casos no responderán a la atropina y deberán tratarse como un caso de síndrome de depresión respiratoria aguda.
- *Niños menores de 12 años:* 0,05-0,1 mg/kg de peso corpóreo, repetidos cada 15 minutos hasta que se logre la atropinización. La dosis máxima para niños es de 0,1 mg. Mantenga la atropinización mediante dosis repetidas en base a los síntomas recurrentes durante un período de 2-12 horas o mayor, dependiendo de la severidad del envenenamiento.

Mantenga la atropinización con dosis recurrentes como es indicado por el estado clínico. Estertores en la base de los pulmones casi siempre indican atropinización inadecuada. La mejoría pulmonar puede no ser paralela a otras señales de atropinización. La continuación o retorno de señales colinérgicas indican la necesidad de más atropina. La dosis podrá ser disminuida cuando los síntomas se mantengan estables durante por lo menos seis horas.

Envenenamiento severo. Las personas que sufren de envenenamiento severo podrían exhibir una tolerancia marcada a la atropina, por lo que podría ser necesario administrar de dos a tres veces más la dosificación sugerida. La dosis de atropina podría ser incrementada y el intervalo disminuido de la forma necesaria para controlar los síntomas. Podría requerirse una infusión intravenosa continua de atropina cuando se requieran cantidades masivas de la misma. **El punto final deseado lo es la reversión de las señales y síntomas muscarínicos y señales de mejoría en el estado pulmonar y oxigenación**, sin un límite arbitrario de dosis. Siempre que sea posible, deben usarse productos de atropina libres de preservativos.

Nota: Personas no envenenadas o envenenadas ligeramente por organofosfatos podrían desarrollar señales de toxicidad por atropina a causa de estas dosis tan altas. La fiebre, fibrilación muscular y delirio son las señales más importantes de intoxicación por atropina. Si éstas aparecen mientras el paciente está totalmente atropinizado, es necesario discontinuar la administración de atropina, al menos temporalmente, hasta reevaluar la severidad del envenenamiento.

ce, puede surgir un recrudescimiento del envenenamiento. La atropina es eficaz para controlar las manifestaciones muscarínicas, pero no lo es para las nicotínicas, en especial, la debilidad y el temblor muscular y la depresión respiratoria.

A pesar de estas limitaciones, la atropina es un agente que, con frecuencia, salva la vida en los envenenamientos por organofosfatos. La respuesta favorable a una dosis de prueba de atropina (1 mg en adultos, 0,01 mg/kg en niños menores de 12 años) puede ayudar a diferenciar el envenenamiento por agentes anticolinesterásicos de otras condiciones. Sin embargo, la falta de respuesta, sin evidencia alguna de atropinación (resistencia a la estimulación por atropina), es típica de los envenenamientos más graves. Se ha informado que el uso subordinado de atropina en atomizador ha mejorado la insuficiencia respiratoria, ha disminuido las secreciones de los bronquios y aumentado la oxigenación.²⁶

3. El Glicopirolato ha sido estudiado como una alternativa para la atropina; se ha encontrado un resultado similar en la utilización de infusión continua. Ampollas de glicopirolato de 7.5 mg fueron añadidas a 200 ml de solución salina y esta infusión fue titulada a los efectos deseados de las membranas mucosas secas y a un ritmo promedio del corazón de 60 palpitaciones/minuto. Durante este estudio, la atropina fue usada como un bolo para un ritmo promedio del corazón de menos de 60 palpitaciones/minuto. La otra ventaja aparente de este régimen fue una cantidad menor 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 organofosfatados sea incierta.²⁷

4. Pralidoxima. Antes de administrar la pralidoxima, tome una muestra de sangre (hiparinizada) para hacer el análisis de colinesterasa (debido a que la pralidoxima tiende a revertir la depresión de la colinesterasa). Administre la pralidoxima (Protopam, 2-PAM), un reactivador de la colinesterasa, en casos de envenenamiento grave por pesticidas organofosfatados en los que la depresión respiratoria, la debilidad y los espasmos musculares sean severos. (Véase la tabla de dosificación en la página 50. Cuando se administra al inicio (en general antes de 48 horas después del envenenamiento), la pralidoxima disminuye tanto los

efectos nicotínicos del envenenamiento, como los muscarínicos. La pralidoxima funciona al reactivar la colinesterasa y también al disminuir el proceso de “envejecimiento” de la fosforilación de la colinesterasa para convertirse en una forma no reactivable.

Nota: La pralidoxima tiene valor limitado en las intoxicaciones de compuestos con carbamatos inhibidores de la colinesterasa, e inclusive puede ser peligrosa (véase el Capítulo 5).

Dosis de Pralidoxima:

- *Adultos y niños mayores de 12 años:* 1,0–2,0 g por vía intravenosa en dosis no mayores de 0,2 g por minuto. La administración lenta de pralidoxima es muy recomendable, suministrando la dosis total en solución salina normal de 100 ml en 30 minutos o más.
- *Niños menores de 12 años:* 20–50 mg/kg de peso corporal (según la gravedad del envenenamiento) por vía intravenosa, suministrando la dosis en solución salina normal de 100 ml en 30 minutos.

La dosificación de pralidoxima puede ser repetida después de 1 a 2 horas y luego, a intervalos de 10 a 12 horas, de ser necesario. En casos de envenenamientos muy graves, esta dosificación puede duplicarse. Es común que se requieran dosis repetidas de pralidoxima. Tal vez sea necesario continuar administrando pralidoxima por varios días, después de las 48 horas de intervalo post-exposición, que se mencionan comúnmente como límite de su eficacia, en casos en los que hay una absorción continua de organofosfatos (e.j. después de la ingestión de una gran cantidad) o una transferencia continua de organofosfatos altamente lipofílicos de la grasa a la sangre. Basado en estudios con animales y en reportes de pacientes adultos, la pralidoxima también puede ser administrada como infusión continua de aproximadamente 500 mg/hora.^{28,29}

La presión sanguínea deberá medirse durante la administración debido a la posibilidad de que ocurra una crisis hipertensiva. La administración debe hacerse más lenta, o interrumpirse, si la presión sanguínea sube hasta un nivel peligroso. Se debe estar preparado para apoyar mecánicamente la ventilación pulmonar, si se deprime la respiración durante la administración de la pralidoxima o después de la misma. Si la administración de la pralidoxima por inyección intravenosa no es posible, se debe inyectar por vía intramuscular profunda.

5. Descontaminación dérmica. En pacientes envenenados con organofosfatos por contaminación dérmica, de ropa, cabello y/u ojos, la descontaminación deberá proceder simultáneamente con cualquier medida de resucitación o con la administración del antídoto necesario para preservar la vida. Elimine la contaminación ocular enjuagando con cantidades abundantes de agua limpia. Si no

hay síntomas evidentes en un paciente que se mantiene alerta y físicamente capaz, puede ser apropiado realizar una ducha rápida y un lavado de cabeza con champú, al mismo tiempo que se mantiene la observación cuidadosa del paciente para asegurarse de reconocer síntomas de envenenamiento que aparezcan de forma abrupta. Si se presenta cualquier indicio de debilidad, ataxia u otros deterioros neurológicos, desvista al paciente déle un baño completo y lávele la cabeza, usando cantidades abundantes de agua y champú, mientras la víctima está recostada. Los asistentes deben usar guantes de goma, ya que los de vinilo no proveen protección alguna contra la absorción dérmica. El jabón quirúrgico verde es excelente para este propósito, pero también puede utilizarse jabón común. Lave los residuos del pesticida que puedan haber quedado en los pliegues de la piel o debajo de las uñas.

La ropa contaminada debe ser prontamente removida, empacada y lavada antes de ser devuelta. Los zapatos de cuero contaminados deberán ser descartados. Recuerde que el pesticida puede contaminar la parte interior de guantes, botas y sombreros.

6. Descontaminación gastrointestinal. Si se ha ingerido el organofosfato en cantidad suficiente como para causar envenenamiento, deberá considerarse la descontaminación gastrointestinal, como fuera delineada en el Capítulo 2, bajo Principios Generales. Si el paciente ya ha vomitado, lo cual es lo más probable en exposiciones serias, es contraindicado efectuar mayores esfuerzos para la descontaminación gastrointestinal. En ingestiones significativas, la diarrea y/o vómito son tan constantes, que la absorción de carbón y la catársis son contraindicadas.

7. Observación. Observe al paciente cuidadosamente durante por lo menos 72 horas para asegurarse de que los síntomas (transpiración, alteraciones visuales, vómito, diarrea, molestias en el pecho y abdomen, y a veces edema pulmonar) no reaparezcan cuando se retire la atropinización. En casos de envenenamiento muy severos por ingestión de organofosfatos, en particular los compuestos más lipofílicos de hidrólisis lenta, la eliminación metabólica del tóxico puede requerir de 5-14 días. En algunos casos, puede combinarse la eliminación lenta con una inhibición intensa de la colinesterasa, que requiera la atropinización por varios días e incluso semanas. Al reducir la dosificación, la base de los pulmones debe revisarse con frecuencia para buscar estertores. Si se escuchan estertores o reaparecen la miosis, bradicardia, transpiración y otras señales colinérgicas, la atropinización deberá restablecerse de inmediato.

8. La furosemida puede considerarse para aliviar el edema pulmonar, aun después de la completa atropinización. No deberá utilizar este producto antes de obtener el beneficio máximo de la atropina. Consulte las indicaciones del paquete para la dosificación y administración.

9. Ventilación pulmonar. En envenenamientos por ingestión de grandes dosis de organofosfatos, en particular, monitoree cuidadosamente la ventilación pulmonar, aun después de la recuperación de los síntomas muscarínicos, para evitar un paro respiratorio. En algunos casos, varios días después de la ingestión del organofosfato, ha surgido una falla respiratoria que ha persistido por días y hasta semanas.

10. La Aspiración de hidrocarburo puede complicar los envenenamientos que envuelvan la ingestión de líquidos concentrados de pesticidas organofosfatados. En estos casos, el edema pulmonar y oxigenación pobre no responderá a la atropina y deberá ser tratada como un caso de depresión respiratoria grave.

11. Monitoree la condición cardiopulmonar. En pacientes con envenenamiento grave, monitoree la condición cardíaca a través del registro continuo del electrocardiograma. Algunos organofosfatos tienen una toxicidad cardíaca significativa.

12. Control de convulsiones. En raras ocasiones se presentan convulsiones en envenenamientos graves por organofosfatos, que no respondan a la terapia con atropina y pralidoxima. Se debe investigar si hay causas no relacionadas con la toxicidad del pesticida que sean responsables de este hecho: trauma craneal, anoxia cerebral o envenenamiento mixto. Los medicamentos que son útiles para controlar las convulsiones se presentan en el Capítulo 2. Las benzodiazepinas (diazepam o lorazepam) son los agentes de elección para la terapia inicial.

13. Contraindicaciones. Los medicamentos que se mencionan a continuación probablemente están contraindicados en casi todos los casos de envenenamientos por organofosfatos: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina. Las aminas adrenérgicas deben administrarse sólo si existe indicación específica, por ejemplo, una hipotensión marcada.

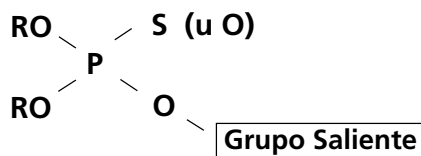
14. Nueva exposición. Las personas que hayan tenido manifestaciones clínicas de envenenamiento por pesticidas organofosfatados no deben exponerse de nuevo a agentes químicos inhibidores de la colinesterasa hasta que, tanto los síntomas como las señales, hayan desaparecido de forma total y la actividad de la colinesterasa en la sangre haya regresado, por lo menos, al 80% de los niveles previos al envenenamiento. Si no se midió el nivel de la colinesterasa en la sangre antes del envenenamiento, la actividad enzimática sanguínea deberá alcanzar por lo menos los niveles mínimos normales (véase la tabla en la página 46), antes de que el paciente regrese al ambiente contaminado con pesticidas.

15. No administre atropina o pralidoxima con fines profilácticos a trabajadores expuestos a pesticidas organofosfatados. La administración

profiláctica, ya sea de atropina o pralidoxima, puede enmascarar las primeras señales y síntomas del envenenamiento por organofosfatados, y por lo tanto, permitir que el trabajador continúe expuesto y evolucione progresivamente a un envenenamiento más grave. La atropina por sí misma puede aumentar los peligros del medio laboral agrícola para la salud: menoscabo en el control térmico por la reducción de la transpiración y pérdida de la habilidad para operar equipo mecánico a causa de la visión borrosa. Esto podría ser causado por la midriasis, uno de los efectos de la atropina.

Estructura Química General

La R es, por lo general, un grupo etilo o metilo. Los insecticidas con un enlace doble de azufre son organotiofosfatos, pero se convierten en organofosfatos en el hígado. Los fosfonatos contienen un grupo alquilo (R-) en lugar de un grupo alcoxilo (RO-). La "X" es llamada "grupo saliente y es el metabolito principal para una identificación específica.



Referencias

1. DuBois KP. The toxicity of organophosphorous compounds to mammals. *Bull World Health Organ* 1971;44:233-40.
2. Pasquet J, Mazuret A, Fournel J, et al. Acute oral and percutaneous toxicity of phosalone in the rat, in comparison with azinphosmethyl and parathion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;37:85-92.
3. Garcia-Repetto R, Martinez D, and Repetto M. Coefficient of distribution of some organophosphorus pesticides in rat tissue. *Vet Hum Toxicol* 1995;37:226-9.
4. Gallo MA and Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. In: Haves WJ and Laws ER (eds), *Handbook of Pesticide Toxicology*, vol 2, *Classes of Pesticides*. San Diego, CA: Academic Press Inc., 1991.
5. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Gilman AG and Goodman LS (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Macmillan Publishing Co. Inc.; 1985, pp.110-28.
6. De Kort WL, Kiestra SH, and Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: A modified approach. *Clin Toxicol* 1988;26:199-208.
7. Jamal JA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997;16(3):133-70.
8. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, et al. Chronic neurological sequelae to organophosphate poisoning. *Am J Public Health* 1994;84:731-6.
9. Savage E, Keefe T, Mounce L, et al. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988;43:38-45.

10. Rosenstock L, Keifer M, Daniell W, et al. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1991;338:223-7.
11. Gershon S and Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 1961; 1:1371-4.
12. Metcalf DR and Holmes JH. EEG, psychological, and neurological alterations in humans with organophosphorus exposure. *Ann NY Acad Sci* 1969;160:357-65.
13. Holmes JH and Gaon MD. Observations on acute and multiple exposure to anticholinest-erase agents. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1957; 68:86-103.
14. Hirshberg A and Lerman Y. Clinical problems in organophosphate insecticide poisoning: The use of a computerized information system. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4:S209-14.
15. Miller CS and Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus re-modeling. *Arch Environ Health* 1995; 50:119-29.
16. DeBleeker J, Willems J, Van Den Neucker K, et al. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *Clin Toxicol* 1992;30:333-45.
17. DeBleeker J, Van Den Neucker K, and Colardyn F. Intermediate syndrome in organo-phosphorous poisoning: A prospective study. *Crit Care Med* 1993;21:1706-11.
18. Aldridge WN and Nemery B. Toxicology of trialkylphosphorothioates with particular reference to lung toxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4:S215-23.
19. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, et al. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-41.
20. Zwiener RJ and Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics* 1988;81:121-683.
21. Sofer S, Tal A, and Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatr Emerg Care* 1989;5(4):222-5.
22. Sullivan JB and Blose J. Organophosphate and carbamate insecticides. In: Sullivan JB and Krieger GR (eds), *Hazardous Materials Toxicology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1992, pp. 1015-26.
23. Goswamy R, Chaudhuri A, and Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophos-phate and carbamate poisoning. *Heart Lung* 1994;23:466-72.
24. LeBlanc FN, Benson BE, and Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *Clin Toxicol* 1986;24:69-76.
25. DuToit PW, Muller FO, Van Tonder WM, et al. Experience with the intensive care manage-ment of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* 1981;60:227-9.
26. Shockley LW. The use of inhaled nebulized atropine for the treatment of malathion poison-ing. *Clin Toxicol* 1989;27:183-92.
27. Bardin PG and van Eeden SF. Organophosphate poisoning: Grading the severity and compar-ing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med* 1990;18:956-60.
28. Thompson DE, Thompson GD, Greenwood RB, et al. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:590-2.
29. Tush GM and Anstead MI. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organo-phosphate poisoning. *Ann Pharmacother* 1997;31:441-4.