

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

1. 1. INTRODUCCIÓN

Se denominan compuestos organofosforados (COF) a aquellas sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo.

Es muy amplia la lista de utilidades de estas sustancias. En Medicina los COF se han utilizado clásicamente para el tratamiento de la miastenia gravis, el glaucoma, el íleo paralítico y la atonía vesical, y más, recientemente para tratar algunos tumores ⁽¹⁾ la enfermedad de Alzheimer ⁽²⁾ y la retinitis por citomegalovirus ⁽³⁾. Algunos países utilizan los COF como armas de guerra química ⁽⁴⁾. En la industria los COF se utilizan como aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ignífugos, ablandadores de plásticos, plastificantes del caucho etc. En el ámbito doméstico los COF forman parte de la formulación de muchos insecticidas para cucarachas y hormigas ⁽⁵⁾.

Sin embargo el uso más relevante de los COF es en la agricultura fundamentalmente como insecticidas, y en menor grado como helminticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas y herbicidas. En la actualidad los insecticidas organofosforados (IOF) son los plaguicidas empleados con mayor frecuencia en todo el mundo, y por ello son frecuentes las intoxicaciones por estas sustancias.

1. 3. QUIMICA Y COMPUESTOS MAS UTILIZADOS

En 1937 Schrader describió la fórmula general de los COF, donde R1 y R2 pueden ser un grupo alquil, alcoxi, ariloxi, amido o mercapto, y X un halógeno, cianuro, tiocianato, fenoxi, tiofenoxi, fosfato o carboxilo.

Según sea el grupo sustituido, se han propuesto diversas clasificaciones de los COF, aunque la más empleada es la de Holmstedt ⁽¹⁶⁾. Este autor clasifica los COF en 4 categorías de acuerdo con el carácter del grupo X: I (X contiene un nitrógeno cuaternario), II (X es flúor), III (X es un grupo CN, OCN, SCN u otro halogenado que no sea flúor) y IV (X es otra molécula).

Los compuestos de la categoría I (fosforilcolinas) no sólo son potentes inhibidores de la CE, sino que además tienen acción colinérgica directa. Por ello son los compuestos más tóxicos. No se utilizan como insecticidas. Uno de ellos, el ecotiofato, se utiliza en el tratamiento del glaucoma.

Los compuestos de la categoría II (fluorofosfatos), aunque también son muy tóxicos, lo son menos que los anteriores. Además son muy volátiles, y por ello se han empleado fundamentalmente como gases de guerra. Se han denominado "gases nerviosos" porque su efecto predominante es sobre el sistema nervioso central (SNC). Quizás la sustancia más representativa de esta categoría es el sarín, que fue creado como arma química durante la II Guerra Mundial y recientemente fue empleado por grupos terroristas en Japón ^(11, 12). Muchos de los datos que conocemos sobre los COF es por el estudio de los tóxicos de esta categoría. Sólo unos pocos compuestos de este grupo se han utilizado como insecticidas.

Los compuestos de la categoría III son menos tóxicos que los anteriores. No se utilizan como insecticidas y sí como gases nerviosos de guerra, como el tabún.

En la categoría IV se incluyen la mayoría de los compuestos que hoy se utilizan como IOF. Estos se subdividen en 8 grupos en relación a los sustituyentes R1 y R2: IV.1. dimetoxi, IV.2. dietoxi, IV.3. otros dialkoxi, IV.4. diamino, IV.5. clorados y otros dialkoxi (cloretoxi), IV.6. tritioalquil (tritiobutil),

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

IV.7. trifenil y IV.8. sustituyentes mixtos. La mayoría de los IOF y los acaricidas actuales son derivados dimetoxi o dietoxi. Aunque algunos IOF pertenecen a los otros subgrupos, en ellos se incluyen básicamente defoliantes, fungicidas, antihelmínticos y rodenticidas. En la categoría IV también se incluyen otros compuestos que no tienen interés como pesticidas, como el triortocresilfosfato (TOCF) ^{(7) (16)} que es un aditivo para gasolinas y lubricantes ^{(7) (16)}.

1. 4. METABOLISMO

En general los COF son sustancias muy liposolubles ⁽¹⁷⁾. Su volatilidad es variable, aunque se suelen utilizar como IOF los compuestos menos volátiles. Una vez que entran en un organismo vivo, poseen una corta vida media en el plasma y un elevado volumen de distribución en los tejidos ⁽¹⁸⁾.

Los COF son atacados por una serie de enzimas (esterasas, enzimas microsomiales, transferasas), fundamentalmente en el hígado, sufriendo una serie de transformaciones químicas. Estas transformaciones tienden a aumentar la hidrosolubilidad del plaguicida, y por consiguiente facilitan su excreción ⁽¹⁹⁾. Pero a veces el metabolismo aumenta su toxicidad, como sucede con las formas oxón en que son transformadas el paratión y el malatión.

Debido a su alta liposolubilidad los COF se acumulan en tejidos ricos en grasas, como el páncreas adiposo o el tejido nervioso, desde donde pueden ser liberados nuevamente al torrente sanguíneo.

Los COF se eliminan por vía urinaria y heces, en su forma activa o previa metabolización hepática ⁽²⁰⁾.

1. 5. MECANISMO DE ACCION

Los COF pueden producir cuatro tipos de efectos tóxicos:

- 1) Inhibición de la enzima CE, produciendo una sobreestimulación colinérgica, que será la que dominará el cuadro.
- 2) Acción tóxica directa sobre distintos parénquimas, al igual que cualquier otro tóxico.
- 3) Disfunción de la placa neuromuscular postsináptica, dando lugar al llamado "síndrome intermedio".
- 4) Inhibición de la enzima esterasa neurotóxica (ENT), produciendo una neuropatía retardada (NR).

La acetilcolina actúa como neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares, de todas las fibras parasimpáticas postganglionares y de algunas fibras simpáticas postganglionares; además es un neurotransmisor de la placa motora y de alguna sinapsis interneuronal del SNC ⁽²¹⁾. La enzima CE liberada desde las terminaciones nerviosas hidroliza la acetilcolina a dos fragmentos inactivos, colina y ácido acético.

La CE tiene un centro activo con dos sitios reactivos principales: un sitio aniónico (por el que se une a la acetilcolina), y un sitio esterásico (al que se une los COF). Hay dos tipos de CE: CE eritrocitaria (CEE) o verdadera (presente en eritrocitos y en tejido nervioso) y CE sérica (CES)

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

Pseudocolinesterasa (presente en hígado y plasma).

Tras la exposición a un COF éste o sus metabolitos se unen mediante su radical fosfórico al lugar esterásico de la CE, produciendo una inactivación de la misma, con la consiguiente sobreestimulación colinérgica. Tanto la CEE como la CES son inhibidos por los COF ⁽²²⁾,

La unión COF-CE es inicialmente fuerte, aunque es todavía susceptible de ser reactivada mediante la administración precoz de unos fármacos denominados oximas. En las primeras horas se producen unas reacciones químicas que hacen la unión COF-CE más estable, hasta quedar una unión irreversible que tarda entre 60 minutos y varias semanas en deshacerse. La velocidad de este proceso se denomina " envejecimiento de la enzima" , y varía en función de la estructura química del COF.

El comienzo, la intensidad y la duración de los efectos farmacológicos que ocurren después de la intoxicación por COF vienen determinados en gran parte por la naturaleza del tóxico, su vía y velocidad de entrada en el organismo, su liposolubilidad y su velocidad de la degradación metabólica.

Los COF muy liposolubles pueden producir síntomas y signos de hiperactividad colinérgica durante un largo periodo de días o semanas, a pesar de un tratamiento aparentemente exitoso. Este fenómeno se debe al almacenamiento del COF en la grasa, en el tejido celular subcutáneo o en el tubo digestivo, que se sigue de liberaciones repetidas del mismo. Al proceso se le denomina "reintoxicación endógena",

Unos pocos COF bicíclicos no inhiben la CE; son antagonistas específicos del gammaaminobutirato (GABA).

2. INTOXICACIONES AGUDAS POR INSECTICIDAS

2. 1. EPIDEMIOLOGIA

Los IOF no solo son tóxicos para las plagas a las que combaten, sino también para el ser humano. Debido a su uso creciente, cada vez cobran más importancia las IA por IOF ⁽²³⁾, siendo en la actualidad un importante problema de Salud Pública en muchos países.

Aunque globalmente los IOF suponen cerca del 30% de los plaguicidas que se emplean en la actualidad, son los responsables de casi el 80% de las intoxicaciones por plaguicidas que requieren atención médica y del 75% de las muertes por plaguicidas.

Las IA por IOF son especialmente frecuentes en las zonas agrícolas, donde estos tóxicos se usan de forma habitual . Debido a su progresivo uso en los hogares como insecticidas para las viviendas o para aplicarlos en pequeños jardines, cada vez son más frecuentes las intoxicaciones domésticas.

Los países que mayor número de IA por IOF comunican son los asiáticos (Sri Lanka, India, Pakistán, China). Le siguen en frecuencia los africanos (Rhodesia, Sudáfrica), los de la cuenca mediterránea (España , Italia , Israel) y ciertos estados de los EE.UU ^(24, 25, 26). En nuestro país las IA por IOF son especialmente frecuentes en las zonas agrícolas de Almería, y con menor frecuencia en el

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

Levante y en las Islas Baleares y Canarias [\(23, 27\)](#) .

Es difícil calcular el número mundial de IA por IOF, pero parece que supera los dos millones y medio de casos anuales [\(28\)](#) . Esta cifra sería más elevada si añadiéramos las intoxicaciones leves que no requieren asistencia médica, y las intoxicaciones subclínicas que suceden en el 20-50% de los sujetos que trabajan con estas sustancias [\(29\)](#) .

Las IA por IOF afectan con preferencia a varones jóvenes, que son los que suelen estar en contacto en el ámbito agrícola con estos tóxicos. Sin embargo en los últimos años asistimos a un aumento de las IA en mujeres, por intentos suicidas o por la progresiva incorporación de la mujer al trabajo. En los niños hubo un aumento progresivo de casos hasta finales de los años 70, pero desde entonces se ha observado un descenso en su incidencia [\(30\)](#) .

2.2. TOXICOS IMPLICADOS

Los agentes etiológicos responsables de las IA por IOF suelen corresponderse con los tóxicos empleados con mayor frecuencia en cada zona geográfica. En nuestro país se han comunicado el metamidofos, paratión y dimetoato [\(62\)](#) , como los agentes más comunes, mientras que a nivel mundial lo son el paratión y el malatión. En los últimos años se están diversificando los IOF que producen IA en el ser humano, puesto que cada vez es mayor el número de formulaciones químicas conocidas. Sin embargo los agricultores manifiestan seguir prefiriendo los IOF más antiguos, puesto que son los más tóxicos y los más eficaces [\(31\)](#) , aunque también son los que producen intoxicaciones más graves.

2.3. COMPUESTOS MAS UTILIZADOS [\(23, 32, 33\)](#)

2.3.1. Clorpirifos

(etil clorpirifos, tiofosfato de 0,0-dietilo y de O- (3, 5, 6-tricloro 2-piridilo): Fue descubierto en 1956. Es un insecticida-acaricida activo por ingestión, contacto e inhalación. Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 96-270 mg/kg). Posee un amplio campo de actividad. Se utiliza no solo en la agricultura sino también en los hogares, contra las cucarachas. La marca comercial más utilizada es *Dursban*□ .

2.3.2. Dimetoato

(ditiofosfato de O,O-dimetilo y de S- (N-metilcarbamoil) metilo): Es un insecticida-acaricida sistémico con actividad por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 255-310 mg/kg). Se utiliza con frecuencia en las zonas oliveras de nuestro país. Las marcas comerciales más utilizadas son *Cekutoato* y *Dafene*□ .

2.3.3. Fention

(3-metil 4-metilfenil dimetil tionofosfato): Es un insecticida penetrante, con acción por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es moderada (DL₅₀ oral para la rata de 250 mg/kg). Es muy tóxico para abejas- y aves. La marca comercial más utilizada es *Lebaycid*□ .

2.3.4. Isofenfos

(isopropil fosforoamidotoato de O-etilo y de 2-isopropoxi carbonil fenilo): Es un insecticida sistémico con actividad por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 20 mg/kg). La marca comercial más utilizada es *Oftanol*□ .

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

2. 3. 5. Malation

(ditiofosfato de O,O-dimetilo y de S-(1,2- dietoxicarboniletilo): Su descubrimiento en 1950 fue un hito en la historia de los IOF, puesto que fue el primer IOF que mostró un amplio espectro de acción y una baja toxicidad para los mamíferos. Es un insecticida-acaricida con acción por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). En los organismos vivos se metaboliza a maloxón, su forma más tóxica. Su toxicidad es baja (DL₅₀ oral para la rata de 1.000-2.800 mg/kg). Las marcas comerciales más utilizadas son *Benatión* y *Exatión*□

2. 3. 6. metamidofos

(tiofosforamidato de O,S-dimetilo): Es un insecticida-acaricida con actividad por vía sistémica, ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.8 (sustituyentes mixtos). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 20 mg/kg), por lo que está prohibido su uso en invernaderos y en recintos cerrados. Ha sido comunicado como el IOF más utilizado en la provincia de Almería ⁽²³⁾. Las marcas comerciales más utilizadas son *Orthomonitor* y *Tamarón*□ .

2. 3. 7. Monocrotofos

(fosfato de dimetilo y de cis 1-metil 2-(N-metilcarbamoil) vinilo): Es un insecticida-acaricida con actividad por vía sistémica y por contacto. Pertenece al grupo IV.1 (dimetoxi). Su toxicidad es alta (DL₅₀ oral para la rata de 8-23 mg/kg). Las marcas comerciales más utilizadas son *Ceku* y *Nuvacrón*□ .

2. 3. 8. Paration

(etil paratión, tiofosfato de O,O-dietilo y de O-(4-nitrofenilo): Fue descubierto en 1946, y pronto pasó a ser el plaguicida más utilizado debido a su gran eficacia. Es un insecticida-acaricida con actividad por ingestión y contacto. Pertenece al grupo IV.2 (dietoxi). En organismos vivos se metaboliza a maloxón, su forma más tóxica. Su toxicidad es muy alta (DL₅₀oral para la rata de 2 mg/kg), por lo que está prohibido su uso en invernaderos y en recintos cerrados. La marca comercial más utilizada es *Folidol*□ .

2. 4. VIA DE ENTRADA DEL TOXICO

La vía de entrada del IOF en el organismo puede ser digestiva, cutáneo-mucosa, respiratoria o parenteral ⁽³⁴⁾ .

2. 4. 1. Via digestiva

Es la habitual en los intentos suicidas. Con menor frecuencia es la responsable de intoxicaciones involuntarias, al consumir alimentos contaminados accidentalmente con IOF ⁽³⁵⁾. En nuestro medio el 20% de las intoxicaciones ocurren por esta vía. La entrada digestiva del tóxico se ha asociado a intoxicaciones graves.

2. 4. 2. Vías cutáneo-mucosa y respiratoria

Se asocian a intoxicaciones profesionales, al no guardar las medidas de seguridad aconsejadas al manejar los IOF. En nuestro medio el 80% de las intoxicaciones son por estas vías. Habitualmente son intoxicaciones menos graves que las anteriores ⁽²³⁾

2.4.3. Via parenteral

La entrada del tóxico por vía parenteral es excepcional ⁽³⁶⁾. Se suele asociar a intentos autolíticos en

INTOXICACION POR ORGANOFOSOFRADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

pacientes que utilizan drogas por vía parenteral.

2. 5. INTENCIONALIDAD

El motivo de la IA puede ser accidental o suicida.

2. 5. 1. Intoxicaciones accidentales

Son las responsables del 80% de las IA por IOF en nuestro medio. Su mortalidad oscila alrededor del 1%.

En el 70% de las ocasiones son profesionales y suceden durante los procesos de fumigación o durante la manipulación de los IOF. La vía de entrada suele ser cutáneo-mucosa o respiratoria. En la mayoría de ellas es la negligencia del trabajador la causante de la IA, lo que desgraciadamente suele ser común: el 75% de los trabajadores en contacto con IOF manifiestan conocer las medidas que hay que guardar para evitar las IA (trajes impermeables, mascarilla, guantes), pero solo el 30% de ellos las guardan con regularidad. Si los IOF se utilizaran adecuadamente, las IA profesionales serían muy infrecuentes ⁽³⁷⁾. En los últimos años se aprecia un descenso alentador en el número de IA profesionales por los IOF.

Las intoxicaciones accidentales también pueden suceder al confundir los IOF con alimentos y mezclarlos con ellos ⁽³⁵⁾, al consumir alimentos que tengan residuos de pesticidas ⁽³⁸⁾ o en niños que los ingieren por descuido. La entrada digestiva es lo habitual en estos casos.

2. 5. 2. Intoxicaciones voluntarias

Las IA por IOF con ánimo autolítico son menos frecuentes en nuestro medio ⁽⁸⁸⁾, aunque en algunos países en desarrollo pueden ser una de las principales causas de suicidio y llegar a suponer el 76% de todas las IA por IOF. La vía de entrada del tóxico en el organismo es casi siempre la digestiva, aunque excepcionalmente puede ser la parenteral ⁽²⁹⁾. Debido a la gran cantidad del tóxico que entra en el organismo, son intoxicaciones muy graves con una mortalidad superior al 20% ⁽³⁹⁾.

Las intoxicaciones con ánimo homicida son infrecuentes, aunque ya se ha comentado la utilización de los COF como armas de guerra química ⁽⁴⁾ y en atentados terroristas como los de 1994 y 1995 en Japón ^(11, 12).

2. 6. MANIFESTACIONES CLINICAS

El intervalo de tiempo entre la exposición al IOF y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5 minutos y 12-24 horas, dependiendo del tipo, la cantidad y la vía de entrada del tóxico ⁽²¹⁾. Los síntomas y signos clínicos de la IA por IOF se clasifican en: manifestaciones colinérgicas, efectos tóxicos directos, síndrome intermedio y NR por IOF.

2. 6. 1. Manifestaciones colinérgicas

Las manifestaciones clínicas centrales de la IA por IOF son el resultado de la hiperactividad colinérgica en el organismo. Pueden ser clasificadas, siguiendo a Namba ⁽⁴⁰⁾, según los efectos de hiperestimulación de los receptores muscarínicos, nicotínicos y del SNC (TABLA 1).

INTOXICACION POR ORGANOFOSOFRADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

Los síntomas muscarínicos aparecen en las 4 primeras horas, y revierten con atropina ⁽⁴¹⁾ ; los más comunes son: vómitos, miosis y sialorrea. Los síntomas nicotínicos aparecen algo más tarde que los anteriores, y no revierten con atropina pero si con oximas ⁽⁴¹⁾, los más comunes son: fasciculaciones, temblor y debilidad. Los síntomas del SNC más comunes son: mareo, depresión del nivel de consciencia y parálisis respiratoria ⁽⁴²⁾

En niños la clínica es similar a la de los adultos, aunque son más frecuentes la depresión del SNC y las convulsiones, y menos frecuentes la bradicardia y las fasciculaciones ⁽¹⁰¹⁾ .

2. 6. 2. Efectos tóxicos directos

Además de las manifestaciones colinérgicas descritas, que son las que dominan el cuadro de la IA, algunos IOF pueden producir un efecto tóxico directo sobre diversos parénquimas. Se han comunicado casos de necrosis laríngea, esofágica, gástrica y duodenal (si el tóxico ingresó por vía digestiva), necrosis laringotraqueal y pulmonar (si entró por vía respiratoria), necrosis hepática centrolobulillar, pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda ^(44, 45) .

2. 6. 3. Síndrome intermedio

Después de la fase inicial de la IA, pero antes de que aparezca la NR, algunos pacientes desarrollan un cuadro de parálisis de la musculatura proximal de las extremidades y de los flexores del cuello. Estos síntomas aparecen en intoxicados que ya no presentan manifestaciones colinérgicas. El cuadro conlleva un riesgo de muerte si se afecta la musculatura respiratoria, y es lo que ha sido bautizado por Senanayake en 1987 como "síndrome Intermedio"⁽⁴⁶⁾ .

2. 6. 4. Neuropatía retardada

A las 2-4 semanas de la exposición al tóxico, algunos IOF pueden producir una NR que será estudiada más adelante.

2. 7. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la IA por IOF se apoya en una serie de criterios: 1º Historia de exposición al tóxico. 2º Manifestaciones clínicas de la IA por IOF. 3º Descenso en los niveles séricos de la CE. 4º Mejoría de los síntomas tras la administración de atropina ⁽⁴⁰⁾ .

2. 7. 1. Historia de la exposición al tóxico.

Una detallada historia de la entrada en el organismo del IOF es importante para el diagnóstico precoz de la IA. Siempre vale la pena contactar con la familia o con los compañeros para obtener un completo relato de las acciones que desarrolló el paciente antes de la intoxicación

2. 7. 2. Manifestaciones clínicas

Aunque muchos de los síntomas y signos de la IA por IOF no son específicos, la presencia conjunta de miosis, fasciculaciones musculares, sialorrea, lagrimeo y broncorrea, pueden ser una buena pista para el diagnóstico ^(40, 21, 41) .

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

En espera de la medida de la CE, la combinación de estos criterios servirá para el diagnóstico diferencial con otros procesos mórbidos. Los principales serán: intoxicaciones por otras sustancias (opiáceos, fenotiacinas, nicotina, setas), envenenamientos por animales (arañas, escorpiones, serpientes), infecciones (neumonía-aspirativa, septicemia, meningitis, encefalitis, leptospirosis, shigelosis, botulismo), enfermedades neurológicas (epilepsia, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, vasculitis del SNC), gastroenteritis o enfermedades metabólicas (uremia, hipo/hiperglucemia, coma mixedematoso, crisis tirotoxicas, síndrome de Reye).

2. 7. 3. Inhibición de la colinesterasa

Es la prueba de laboratorio de mayor valor para confirmar el diagnóstico de la IA por IOF ^(21, 40). En casos de intoxicación severa, la sensibilidad de la prueba es prácticamente del 100% ⁽⁴⁷⁾. Se han correlacionado los valores muy bajos de la CE con la gravedad de la IA. Sin embargo en intoxicaciones leves no se ha demostrado tal correlación, y la CE sólo tendría un valor diagnóstico pero no pronóstico ⁽⁴⁸⁾.

De los dos subtipos de CE, la medida de la CEE sería teóricamente preferible, puesto que es más específica e indicaría con mayor fiabilidad el grado de inhibición en las sinapsis colinérgicas. Sin embargo la medida de la CES es más sensible, fácil y barata ⁽⁴⁰⁾, y por ello es la que habitualmente se utiliza en la práctica clínica ⁽⁴⁸⁾.

La recuperación de la actividad de la CE tras una IA por IOF es lenta. La CES puede tardar hasta varias semanas en regenerarse, e incluso más tiempo la CEE.

Además de en las intoxicaciones por IOF, los valores de la CE pueden estar alterados en otros procesos, como queda recogido en la [TABLA 2](#). Los déficits congénitos de la actividad de la CES afectan al 3% de la población ⁽⁴⁹⁾. En España, las variantes atípicas genéticas de la CE en las que se detecta una baja actividad de la enzima son superiores a las de otros países, lo que quizás podría favorecer la severidad de la IA por IOF ^(50, 51).

2. 7. 4. Respuesta a la administración de atropina

La administración parenteral de atropina en bolos de 0,5-2 mg habitualmente causa un notable descenso en la cantidad de las secreciones bronquiales en sujetos sanos, mientras que no hay cambios o éstos son inapreciables en sujetos con IA por IOF. Obviamente esto sólo puede servir como guía, y el diagnóstico definitivo debe realizarse por la combinación de los hallazgos clínicos y de laboratorio ⁽⁴⁰⁾. La respuesta al tratamiento con oximas no es aconsejable, puesto que no todos los IOF responden a las oximas.

2. 7. 5. Otras pruebas diagnósticas

El laboratorio puede detectar de modo transitorio en pacientes con IA por IOF hiperglucemia, glucosuria, hipokaliemia, leucocitosis y proteinuria.

Los estudios neurofisiológicos (ENF) pueden servir de ayuda en el diagnóstico de la IA por IOF. El electromiograma en la fase aguda de la intoxicación muestra como signo más sensible y precoz una descarga espontánea y repetitiva de potenciales de acción muscular (PA) en respuesta a estímulos nerviosos sencillos, debido a la hiperactividad colinérgica ⁽⁵²⁾. La velocidad de conducción (VC) es normal ⁽⁵³⁾, Estos hallazgos pueden ser muy útiles para determinar la severidad inicial y el curso clínico de

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

la IA por IOF, y nos pueden ayudar a distinguirla de la miastenia gravis, el síndrome de Eaton-Lambert y el botulismo ⁽⁵²⁾.

Los diferentes IOF pueden identificarse directamente o en muestras del jugo gástrico, sangre, orina, piel o ropa del intoxicado. Los tóxicos se suelen someter a técnicas de cromatografía de gases y espectrofotometría de masas ⁽⁴⁰⁾. También pueden detectarse algunos metabolitos de los IOF en orina, como el p-nitrofenol. Estas técnicas rara vez tienen valor en la clínica o en la terapéutica, porque el tratamiento no se individualiza por el tipo específico de OF; sin embargo, la identificación del IOF puede tener interés forense o judicial ⁽⁵⁴⁾.

Las lesiones que se encuentran en los cadáveres de los intoxicados por IOF son inespecíficas. Generalmente se aprecia edema pulmonar, dilatación capilar e hiperemia en pulmones y cerebro, aunque otros órganos pueden verse igualmente afectados ⁽⁵⁶⁾. En intoxicados por vía digestiva se han descrito ulceraciones y necrosis de la mucosa laríngea, esofágica y gastroduodenal ⁽⁴¹⁾.

2.8. TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la IA por IOF debe ir encaminado a asegurar la permeabilidad de la vía aérea, aspirando las secreciones nasofaríngeas o el vómito si éste se ha producido; la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica son precisas con frecuencia. Junto a ello es esencial el tratamiento precoz de las bradiarritmias. Una vez asegurado el control de la vía aérea y de la función cardiovascular, se iniciará sin demora el tratamiento específico de la intoxicación.

2.8.1. Tratamiento evacuante

Las medidas terapéuticas encaminadas a la eliminación del tóxico del organismo son muy importantes. Si el paciente ingirió el IOF debe practicarse lavado gástrico con carbón activado, y posteriormente administrarse catárticos de forma enérgica (sulfato de magnesio, manitol). En las intoxicaciones por vía cutánea, el paciente debe ser lavado con abundante agua y jabón alcalino ⁽⁵⁵⁾.

Todo el personal involucrado en el tratamiento del paciente debe guardar precauciones para evitar contaminarse por el contacto con la piel o las ropas del intoxicado.

2.8.2. Atropina

El sulfato de atropina combate los signos de hiperactividad colinérgica, y es la base del tratamiento de los pacientes con IA por IOF ⁽⁵⁶⁾. La atropinización debe comenzarse tan pronto como la vía aérea sea permeable. La dosis inicial será de 1-5 mg IV (en niños, 0,02-0,05 mg/kg IV) ⁽³⁰⁾, repetidos a intervalos de 5-10 min, o en perfusión continua en intoxicaciones graves.

La atropinización sólo es útil frente a los síntomas muscarínicos, y ha de pretender únicamente combatir aquéllos que comprometan la vida del paciente, como son la hipersecreción bronquial y las bradiarritmias ⁽⁵⁷⁾. La aparición de signos de atropinización, como la midriasis y la sequedad de la piel y las mucosas, pueden también servirnos como guía terapéutica ⁽⁵⁷⁾. Una atropinización excesiva no está exenta de riesgos, como son la paralización del intestino (con la dificultad para eliminar el tóxico allí acumulado) o la aparición de un delirio atropínico ⁽¹⁷⁾.

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

2. 8. 3. Oximas

Las oximas son útiles para combatir los síntomas nicotínicos en la IA por IOF⁽⁴¹⁾. Aunque son efectivas frente a muchos IOF, su utilidad no está demostrada en las intoxicaciones por dimetoato y fenitrotión^(40, 58).

El mecanismo de acción de las oximas consiste en reactivar la CE mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima. Este mecanismo es diferente al de la atropina, y por tanto la administración de las oximas debe complementarse con la de la atropina⁽⁵³⁾. Las oximas deben emplearse preferiblemente en las primeras 6 horas, ya que una vez que se produzca la unión irreversible IOF-CE son poco efectivas⁽⁴⁰⁾.

A pesar de que estos fármacos nunca se han experimentado en un amplio estudio, e incluso recientes comunicaciones desaconsejaban su uso⁽⁵⁹⁾, hoy hay una tendencia general a utilizarlas^(22, 40). Los efectos secundarios de las oximas incluyen los bloqueos aurículo-ventriculares y otras arritmias graves, además de manifestaciones digestivas indeseables⁽²⁷⁾.

La dosis recomendada de pralidoxima es 1-2 gr IV⁽⁵⁸⁾. La dosis de obidoxima es de 250mg IV⁽²¹⁾. En la actualidad muchos autores prefieren la obidoxima a la pralidoxima, ya que es más potente, más rápida en actuar y atraviesa mejor la barrera hematoencefálica⁽²¹⁾.

2. 8. 4. Otras medidas terapéuticas

La hemoperfusión puede ser útil en algunos casos de IA por IOF⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, el elevado volumen de distribución de los IOF provoca que con esta técnica sólo extraigamos una pequeña cantidad del tóxico⁽¹⁴⁾. Por ello sus indicaciones hoy son muy limitadas y muchos autores sólo emplean la hemoperfusión como medida "heroica" ante la falta de respuesta al tratamiento convencional⁽⁶¹⁾.

En las IA por IOF están contraindicadas la provocación del vómito y la administración de aminofilina, succinilcolina y morfina⁽³⁴⁾.

Se ha propuesto un protocolo de actuación desde el inicio de la intoxicación y su tratamiento en la medicina preventiva hasta su traslado al centro hospitalario⁽³²⁾. (Figura 2)

2. 9. COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Las complicaciones de las IA por IOF se presentan en el 32-80% de los intoxicados⁽⁶²⁾.

El fallo respiratorio es la complicación más frecuente, afectando al 40% de los intoxicados graves. En su patogenia intervienen diversos factores, como el acumulo de las secreciones broncopulmonares, las neumonias y la parálisis de los músculos respiratorios. La mortalidad es muy elevada, afectando hasta a 57% de ellos.

Las complicaciones neurológicas siguen en importancia a las respiratorias^(62,100). Son más frecuentes con los IOF liposolubles, que penetran bien en el SNC.

Las más comunes son las convulsiones, el coma y los delirios por atropina⁽⁶²⁾. Ocasionalmente se han

INTOXICACION POR ORGANOFOSOFRADOS UN EJEMPLO DE LA AMENAZA QUIMICA

comunicado casos de síndrome de Guillain-Barré tras una IA por IOF ⁽⁵³⁾.

Las complicaciones del ritmo cardíaco más frecuentes son las bradiarritmias, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y los bloqueos auriculo-ventriculares ^(45, 103). En ocasiones son graves y llevan al colapso circulatorio. Además pueden aparecer hasta 3 semanas después de una IA severa, por lo que es aconsejable una monitorización prolongada de estos pacientes ⁽¹⁰³⁾.

La liberación del tóxico acumulado en tejido graso o en el tubo digestivo puede dar lugar a fenómenos de re intoxicación endógena.

Con menor frecuencia se han descrito casos de insuficiencia hepática, pancreatitis aguda ⁽⁴⁴⁾, insuficiencia renal, coagulopatias, discrasias sanguíneas y reacciones de hipersensibilidad a los IOF.

La mortalidad de las IA por IOF oscila entre el 3% y el 20% (si consideramos sólo los casos graves ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ⁽⁶²⁾. Se han asociado con una mayor mortalidad: la entrada del tóxico por vía digestiva, la etiología voluntaria y la aparición de complicaciones respiratorias, del SNC o cardiocirculatorias ⁽²³⁾. La muerte ocurre en las primeras 24 horas en casos no tratados y en la primera semana en los pacientes hospitalizados, debido fundamentalmente a insuficiencia respiratoria ⁽⁶²⁾.

El conocimiento exhaustivo por parte de los sanitarios que tratan a los pacientes con IA por IOF de los mecanismos de la intoxicación y la aplicación correcta de las medidas terapéuticas se ha asociado a un descenso de las complicaciones y la mortalidad de la misma ⁽²⁷⁾.

<http://tratado.uninet.edu/c100501.html>