

1. INTOXICACION POR INHIBIDORES DE COLINESTERASAS¹

2. TEMA 37

3. CODIGO DE CIE-10: T600

4. RESPONSABLE: ERIKA MARIA NOVOA CABALLERO². ACTUALIZACION: JORGE ANTONIO CUBIDES³

GENERALIDADES: Los inhibidores de colinesterasa incluyen los organosfosforados y carbamatos. Para el manejo de las intoxicaciones el personal médico y paramédico debe tener claridad en los conceptos básicos que se definen a continuación:

TOXICO O VENENO: Es cualquier elemento que ingerido, inhalado, aplicado, inyectado o absorbido, es capaz por sus propiedades físicas ó químicas de provocar alteraciones orgánicas o funcionales y aun la muerte. Ambos términos son sinónimos.

TOXICIDAD: Es la capacidad de producir daño.

DOSIS LETAL: Es la cantidad del tóxico que puede producir la muerte.

DOSIS LETAL 50: Cantidad de toxico que causa la muerte al 50 % de la población expuesta.

INTOXICACION: es el conjunto de signos y síntomas que se producen por la introducción y actividad de un tóxico dentro del organismo. Su cuadro clínico está dado por las características del agente, el huésped y el medio ambiente.

INTOXICACION AGUDA: Cuando los síntomas aparecen poco tiempo después del contacto con el tóxico.

INTOXICACION CRONICA: Cuando los síntomas aparecen después de mucho tiempo del contacto con el tóxico.

La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores del organismo ligando de los receptores muscarínicos, nicotínicos y otros del sistema nervioso central. Cuando la acetilcolina se libera es rápidamente hidrolizada por la enzima colinesterasa. Los organosforados inhiben irreversiblemente la enzima colinesterasa y los carbamatos la inhiben de forma reversible; esta inhibición impide la degradación del neurotransmisor acetilcolina, favorece su acumulación excesiva y por ende la sobreestimulación de los receptores colinérgicos.

INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS: Los órgano fosforados son ésteres del ácido fosfórico y en general son de alta toxicidad aguda, son inhibidores de la colinesterasa a la que se unen en forma estable, catalogándose como una unión irreversible (fosforilación enzimática) y por lo tanto la prevención de dicha fosforilación es una de las medidas mas importantes en el enfoque terapéutico ya que de establecerse ésta su recuperación es difícil y el intoxicado debe fabricar nuevas colinesterasas para restablecer sus salud.

Dentro de las características fisicoquímicas de los organofosforados tenemos que son solubles en solventes orgánicos⁴, insolubles en agua, inestables en medio alcalino, poseen olor aliáceo (ajo ó cebolla).

La vía de absorción puede ser oral, dérmica, conjuntival, inhalatoria, intravenosa y rectal.

¹ Teléfono de asesoría y orientación del Centro de Información de Toxicología 018000916012, 2886012

² Médica Cirujana Universidad Juan N. Corpas, Especialista en Auditoria de Gerencia de Servicios de Salud, Médica Urgencias Hospital de Yopal ESE

³ Médico Cirujano de la Universidad Nacional, Especialista en Auditoria de Servicios de Salud, Especialista en Gerencia Hospitalaria, Líder de Programa de Servicios Ambulatorios de Urgencias y Consulta Externa del Hospital de Yopal ESE.

⁴ Son liposolubles, por tal el suministro de aceites o leche aumenta la absorción de los organofosforados

CATEGORIAS TOXICOLOGICAS PARA PLAGUICIDAS

Los tóxicos se dividen en cuatro categorías y van desde los extremadamente tóxicos cuyas dosis para ocasionar muerte son de 0,01-5 mg/kg de peso hasta los ligeramente tóxicos con dosis que producen muerte a cantidades mayores a 500 mg/kg de peso. Los altamente tóxicos son dosis de 5-50 mg/kg y los medianamente tóxicos de 50-500 mg/kg.

Entre los extremadamente tóxicos esta el metilparation. El malation es medianamente toxico.

CATEGORIA	CLASIFICACION	COLOR DE BANDA
CATEGORIA I	EXTREMADAMENTE TOXICOS	ROJO
CATEGORIA II	ALTAMENTE TOXICO	AMARILLO
CATEGORIA III	MEDIANAMENTE TOXICOS	AZUL
CATEGORIA IV	LIGERAMENTE TOXICOS	VERDE

Fuente: Toxicología, Manual Moderno, quinta edición.

INTOXICACION POR CARBAMATOS: Son plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en forma reversible. Especial atención se debe tener al momento de establecer la denominación del carbamato, pues existen 2 grupos de carbamatos cuya importancia clínica radica en su tipo de función:

- a. Función Insecticida (N-alquilcarbamato): Mediante la inhibición de la colinesterasa, ocasionando sintomatología similar a la de los organofosforados.
- b. Función Herbicida (N- arilcarbamato): Mediante acción fitotóxica, los cuales no tienen importancia sobre la colinesterasa.

De lo anterior se destaca la importancia que el medico tenga presente esta clasificación, con el fin de evitar la administración de altas dosis de atropina con sus posibles efectos colaterales.

5. CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA: Entre los desarrollos científicos y tecnológicos, se encuentran lo plaguicidas sintéticos, sustancias que se usan para prevenir y destruir a las plagas agrícolas, principalmente. Aunque su uso brinde beneficios como el control de la infestación de insectos y el incremento de la producción agrícola, al ser diseñados para afectar a organismos vivos, también crean riesgos para la salud humana, animal y para el ambiente. Se estima que un 3% de los trabajadores agrícolas expuestos sufren cada año una intoxicación aguda por plaguicidas. Más del 50% de las intoxicaciones agudas por estas sustancias se presenta en los países menos desarrollados, aunque la cantidad utilizada es menor. Esto demuestra las deficientes condiciones de higiene y seguridad bajo las cuales son usados estos productos. Además de los efectos agudos, la exposición a bajos niveles de plaguicidas durante períodos prolongados también pueden tener efectos crónicos tales como daños en el sistema nervioso central, malformaciones congénitas, efectos mutagénicos y cáncer, daños en piel, pulmones, ojos y sistema inmunológico, y esterilidad masculina, entre otros.

En Colombia las intoxicaciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad.

Aproximadamente el 80% de las intoxicaciones ocurren en niños menores de 5 años de edad, la incidencia mas alta se encuentra entre los 1,5 y 3 años de edad. En los menores de 1 año las intoxicaciones son por lo general el resultado de autoformulación de los padres; en el preescolar, debido a la curiosidad llevando a ingerir productos caseros ó medicamentos; en el adolescente, por curiosidad ó intento de suicidio ingiriendo sustancias altamente tóxicas; en el adulto, generalmente está relacionada con la exposición a sustancias altamente tóxicas durante su actividad laboral, o la ingestión ó aplicación de las mismas con fines suicidas.

En la E.S.E Hospital Yopal durante el año 2005 fueron notificados 27 casos de intoxicación que correspondieron al 3.9% del total de eventos notificados, destacándose la intoxicación por organofosforados como la de mayor ocurrencia en el grupo de intoxicaciones con una proporción

del 81.5% (22 casos), de las cuales el 60% provenían del municipio de Yopal, predominando el área rural en el 86% de los casos.

En las primeras veinticinco semanas epidemiológicas del año 2006 (1 enero - 22 de junio), fueron notificados 28 casos de intoxicación exógena, destacándose el “campeón” con el 22% del total de casos, seguido por el “Neguvon” con el 17 % de ellos. El 61% de los intoxicados pertenecían al género masculino, la edad promedio fue de 22 años, la vía de entrada del tóxico fue la oral en el 68% de los casos, seguida por la dérmica (18%); la totalidad de muertes 7% (2), fueron causadas por Neguvon, con una tasa de letalidad del 33%.

Se considera que la notificación de estos eventos en la institución ha sido baja, siendo un compromiso de los prestadores de servicios de salud como unidades primarias generadoras de datos, mejorarla con el fin de facilitar su análisis y la implementación de acciones en salud pública.

6. DIAGNOSTICO CLINICO: El órganofosforado al inhibir la acción de la colinesterasas produce cúmulo de acetilcolina que inicialmente estimulan y luego paralizan la transmisión colinérgica de la sinapsis. Clásicamente se han dividido en cuatro síndromes⁵:

SIND. MUSCARINICO ⁶	SIND. NICOTINICO ⁷	SIND. NEUROLOGICO CENTRAL ⁸
Miosis	Midriasis	Agitación
Diaforesis y sialorrea	Calambres	Confusión
Broncorrea y broncoespasmo	Fasciculaciones	Delirio
Nauseas y vomito	Hipotonía	Convulsiones
Bradycardia	Taquicardia	Coma
Hipotensión	Hipertensión	Depresión respiratoria
Cólico y diarrea	Mialgias	
Incontinencia urinaria		
Piel pálida y fría		

El cuarto es:

SINDROME INTERMEDIO O FALLA RESPIRATORIA AGUDA INDUCIDA POR LOS ORGANOFOSFORADOS
Se presenta especialmente en las primeras 96 horas posterior a estabilización del paciente y se manifiesta como disnea progresiva, tos débil, paresia, compromiso de par craneano motor ⁹ . Esta relacionada su presentación a la falta de adecuado y oportuno lavado gástrico aplicado en las medidas generales iniciales. La recuperación después de este cuadro clínico es total.

Hay otra entidad clínica denominada neurotoxicidad tardía por órganofosforados que se manifiesta con hipertonía, hiperreflexia, clonus, debilidad muscular tardía. Cuadro clínico cuya recuperación es de 6 a 12 meses. Este cuadro deja secuelas y se manifiesta de manera tardía generalmente después de ser dado de alta el paciente de su cuadro agudo.

La signología y sintomatología de las intoxicaciones por carbamatos es similar a la de los organofosforados.

⁵ La presentación clínica no presenta un orden específico, presentándose características clínicas cruzadas de los tres síndromes.

⁶ Predomina en adultos. Receptores predominantes en glándulas secretoras

⁷ Predomina en niños. Receptores predominantes en placa neuromuscular.

⁸ Predomina en niños.

⁹ Se debe revisar la frecuencia respiratoria, debilidad muscular en cuello y extremidades, ausencia de reflejo tusígeno.

7. DIAGNÓSTICO PARACLINICO: La realización de pruebas de laboratorio y otros exámenes de apoyo diagnóstico son de valiosa importancia en el enfoque del paciente intoxicado ayudando a evaluar la severidad de la enfermedad, predecir el curso clínico y guiar la conducta terapéutica. Se debe solicitar: Cuadro hemático, parcial de orina, glicemia, BUN¹⁰, creatinina, electrolitos séricos, gases arteriales, Rx de tórax¹¹, electrocardiograma¹².

Adicional se debe incluir:

- a. **Colinesterasa** eritrocitaria y/o plasmática, su descenso mayor al 20 % indica compromiso por el tóxico.
- b. **Gases arteriales** para comprobar el estado ácido básico del paciente y la necesidad de bicarbonato de sodio.
- c. **Glicemia** ya que es común encontrar cifras elevadas con glucosuria pero sin cuerpos cetónicos haciendo diagnóstico diferencial con el coma diabético en el que sí están presentes.
- d. **La Amilasa** porque puede desencadenarse pancreatitis aguda por acción lesiva sobre el páncreas. Niveles de amilasas superiores a 360 UI se correlacionan con intoxicación grave y aparición de Síndrome Intermedio.
- e. **Rx de tórax** para descartar complicación con broncoaspiración ó neumonitis química por principios activos disueltos en hidrocarburos.
- f. **Prueba de embarazo** solicitar siempre solicitar en mujeres en edad fértil y con intento de suicidio.

8. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO: Se debe realizar el **ABCD**¹³ con énfasis en la aspiración de secreciones y la oxigenación.

- a. Baño corporal con agua y jabón, incluyendo cabello, uñas, región periumbilical e inguinal, retirando y desechando la ropa contaminada¹⁴.
- b. Canalización de vena con catéter y administración de líquidos endovenosos según necesidad.
- c. Pasar sonda gástrica¹⁵. Se debe emplear una sonda gruesa (32 a 40 French en adultos o 24 a 32 French en niños) por vía orogástrica. Si el paciente está muy bradicárdico, se debe aplicar atropina antes del paso de la sonda, debido a que el estímulo vagal puede aumentar la bradicardia.
- d. Inmovilizar al paciente colocándolo en decúbito lateral izquierdo para minimizar la posibilidad de reflujo gastroesofágico. Colocar en posición de Trendelenburg con 15 grados de inclinación negativa cefálica, a fin de que si presenta emesis, se prevenga la neumonía por aspiración.
- e. Lavado gástrico¹⁶ con SSN 500 más 15 gr de bicarbonato¹⁷. Se usa una cantidad de 100cc a 200cc en adultos por vez (10 ml/kg de peso en niños por cada vez). El lavado debe repetirse hasta obtener el agua de retorno clara y sin olor, lo que requiere en general un volumen de 5 a 10 litros. El volumen recuperado de la solución, debe ser equivalente a la cantidad suministrada.
- f. Administrar carbón activado, 1 gramo por kilogramo de peso corporal. El volumen de agua empleada como solvente se obtiene multiplicando por 4 los gramos totales de carbón. Este

¹⁰ Evaluar falla renal

¹¹ Puede encontrarse neumonía aspirativa o neumonitis química.

¹² Puede encontrarse prolongación del QTc, taquicardia ventricular polimorfa (torsade de pointes), fibrilación ventricular.

¹³ Guía manejo de ABC.

¹⁴ El personal de urgencias del Hospital de Yopal ESE debe tomar medidas de protección (guantes, protectores oculares)

¹⁵ Las primeras muestras de jugo gástrico que se tomen se guardan para estudio toxicológico en caso de requerimiento por parte de autoridad competente o ante la no claridad del cuadro clínico. De lo contrario no es rutinario el hacer estos estudios en el Hospital.

¹⁶ Contraindicado en paciente comatoso o con depresión neurológica importante hasta tanto el paciente no este intubado. Igualmente en casos de ingesta de cáusticos e hidrocarburos.

¹⁷ La SSN debe quedar al 3% de bicarbonato.



procedimiento permite obtener una suspensión al 25% para pasar por la sonda orogástrica. Se repite la dosis de 1 gramo/kilogramo de peso, cada 6 horas durante las primeras 24 horas.

g. Suministrar catártico¹⁸ osmótico tipo manitol al 20%, 1 g/kg (5 ml/kg VO) en dosis única, o en su defecto catártico salino (sulfato de magnesio en Sal de Epsom®) 250 mg/kg de peso en niños y 500 mg/kg en adultos, en solución al 25%. El catártico se repite únicamente si después de 4 horas el paciente no ha presentado deposición. El catártico se aplica una hora después del carbón activado para evitar deshidratación.

h. Difenhidramina: 1 a 2 mg por kilogramo de peso IV directo, sin exceder 50 mg, cada 8 horas durante 3 días¹⁹. Si la presentación parenteral no está disponible, administrar la misma dosis por vía oral, dos horas después de haber suministrado el carbón activado. Debe tenerse presente que éste medicamento puede aumentar la prolongación del intervalo QTc inducido por organofosforados.

i. Atropina²⁰: iniciar con un bolo IV directo rápido de 1 a 2 mg en adultos ó 0,05 mg/kg en niños, evaluando la respuesta cada 5 minutos y ajustando la dosis a corde con cuadro clínico. No hay consenso en la aplicación de atropina hasta lograr los signos de atropinización²¹: taquicardia, desaparición de la broncorrea (Golsousidis & Kokkas 1985) y piel seca, rubicunda y caliente. **Sólo cuando el paciente esté atropinizado** y en intoxicaciones graves se puede considerar la infusión de atropina, 0,02 a 0,08 mg/kg/hora, evitando que la frecuencia cardiaca sobrepase el valor máximo para la edad. Nunca debe suspenderse la infusión abruptamente ni en un lapso inferior a 24 horas, porque se pueden presentar bradiarritmias mortales o bradicardias paradójicas (Bardin et al 1987).

j. Pralidoxima²² (Protopam®): se debe administrar a los pacientes gravemente intoxicados por organofosforados²³, en dosis de 25-50 mg/kg durante 30 minutos, seguido por goteo de 9 a 19 mg/kg/hora según respuesta, al menos durante 24 horas. El uso de pralidoxima en la intoxicación por carbamatos se ha puesto en duda y sólo se debe considerar su administración en caso de intoxicación mixta por carbamatos y organofosforados (Amos & Hall 1965; Namba et al 1971; Borowitz 1988; de Kurt et al 1988).

k. En los pacientes graves se debe suministrar bicarbonato de sodio parenteral a la dosis de 1 mEq/kg. La mezcla sugerida se prepara agregando 1 cc/kg de bicarbonato, diluido en solución salina en una proporción de 1:3 para pasar la mitad en una hora y el resto en 3 horas, controlando el pH con determinación de gases arteriales. El empleo de la tirilla urinaria para mantener el pH urinario entre 7 y un máximo de 8, puede ser ayuda de laboratorio valiosa, en especial cuando no se pueden medir los gases arteriales.

l. Nebulizaciones con bromuro de ipratropio²⁴, 0,5 mg cada 6 horas; en niños 2 inhalaciones con espaciador, cada 20 minutos en la primera hora y luego cada 4 a 6 horas (Shemesh et al 1988).

m. Electrocardiograma. Los pacientes con prolongación del QTc²⁵ están más predispuestos a desarrollar falla respiratoria aguda y arritmias (taquicardia ventricular polimorfa o "torsades de pointes") y tienen un pronóstico peor que los pacientes con intervalo QTc normal (Chuang et al 1996; Jang et al 1995). Si el intervalo QTc está prolongado, administrar sulfato de magnesio 2 ampollas disueltas en 100 ml de solución salina (en niños es 50 mg/kg),

¹⁸ En niños pueden administrarse 3 ml de Leche de Magnesia por cada 10 kilos de peso.

¹⁹ Mohammed et al 1989; Córdoba 2002

²⁰ La atropina es antimuscarínica, esta es inútil para control de efectos nicotínico.

²¹ La midriasis no es un signo confiable de atropinización, ya que su aparición no es constante.

²² Indicadas en las primeras 48 horas de intoxicaciones agudas graves con síntomas nicotínico significativos. De lo contrario queda a potestad de la especialidad que maneje al paciente. Medicamento de difícil consecución a nivel nacional

²³ Con porcentajes de actividad de acetil colinesterasa disminuidos en mas del 75%.

²⁴ En caso de broncorrea persistente.

²⁵ Mayor a 500 mseg.

repetiendo la dosis cada 8 horas. Se debe monitorizar presión arterial frecuencia respiratoria y reflejos.

n. Radiografías PA y lateral de tórax para descartar neumonía aspirativa. En caso de confirmarse el problema, administrar clindamicina 600 mg IV cada 6 horas en adultos o 25 a 40 mg/kg/día en los niños, dividido en cuatro dosis, pero si el QTc está por encima de 500 mseg debe considerarse alternativas tales como la penicilina cristalina o sulbactam/ampicilina.

ñ. Diazepam en caso de convulsiones, en dosis de 0,2 a 0,5 mg/kg, repitiendo la dosis cada 5 minutos si es necesario. Si se presenta status convulsivo se debe considerar la utilización de difenilhidantoína 15 a 20 mg/kg en solución salina, IV, a una velocidad de infusión de 0,5 mg/kg/min (en 40 min).

o. Ventilación mecánica si el paciente presenta Síndrome Intermedio.

p. Evaluación por psiquiatra y psicología aún en las intoxicaciones accidentales, debido a que la intoxicación por organofosforados genera secuelas cognitivas y cuadros depresivos.

q. Se debe solicitar valoración y manejo por medicina interna.

Se debe evitar suministrar ranitidina, metoclopramida y glucocorticoides debido a que potencian la inhibición de la colinesterasa. Evitar haloperidol clindamicina y relajantes musculares por la prolongación del QTc²⁶.

Nunca inducir emesis.

No dar salida del hospital antes de un periodo asintomático de 96 horas, por el riesgo de presentar síndrome intermedio. Los pacientes que presenten este síndrome requieren manejo en UCI requiriendo estancias hasta inclusive por 30 días, posterior a lo cual hay resolución total del cuadro sin permanencia de secuelas.

En el manejo de los carbamatos se debe brindar los mismos cuidados generales y manejo de la intoxicación por organofosforados, sin olvidar que un grupo de carbamatos (N- arilcarbamatos) son herbicidas que no tienen acción importante sobre la colinesterasa, en los que el uso de atropina debe ser muy cuidadoso en caso de ser necesaria; y los carbamatos del grupo (N- alquilcarbamatos) insecticidas que inhiben la colinesterasa en forma reversible cuya intoxicación deberá ser manejada igual que la de los organofosforados.

9. TIEMPO PROMEDIO DE ESTANCIA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS: Los pacientes que ingresen al servicio de urgencias a causa de intoxicación deberán permanecer en observación hasta que se halla logrado estabilizar signos vitales y controlados los síntomas asociados al evento.

Se debe ordenar hospitalización ya sea en UCIN o internación antes de 24 horas, dependiendo de las condiciones del paciente.

10. TRATAMIENTO AMBULATORIO: Una vez resuelto su cuadro de intoxicación, signos vitales estables, tose normalmente, desplazamiento y alimentación normal, ECG normal, frecuencia cardiaca normal, paraclínicos²⁷ normales se indica salida continuarán el manejo ordenado, citándose a control medico por consulta externa de la especialidad tratante, con explicación detallada de signos y síntomas de alarma ante los cuales deberá acudir de inmediato al servicio de urgencias.

A los pacientes que sufrieron intoxicación por organofosforados ó carbamato como producto de exposición durante el trabajo, así como a sus empleadores y familiares se les debe advertir sobre la importancia de implementar medidas preventivas encaminadas a evitar al máximo la exposición a estas sustancias tóxicas y en su defecto asegurar y poner en práctica todas las medidas de bioseguridad.

²⁶ QTc normal es de 0,34 a 0,42 seg. El calculo se hace $[QT (seg)/\sqrt{\text{intervalo RR (seg)}}]$.

²⁷ La colinesterasa puede demorar hasta dos meses para llegar a la normalidad.

11. PARAMETROS QUE CONFORMAN LA AIU: Incluye toda la atención desde el ingreso hasta estabilización o hasta 72 horas en caso de sospecha de presentación de síndrome intermedio. Incluye la totalidad de los laboratorios referenciados en el numeral 7. Adicional al inicio del tratamiento definidos en el numeral 8.