

Intoxicación por organofosforados

Asunción Pino Vázquez, Marta Brezmes Raposo

Unidad UCIP y Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Pino Vázquez A, Brezmes Raposo M. Intoxicación por organofosforados. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:793-801.



SECIP
SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE
CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

RESUMEN

La intoxicación por organofosforados es un cuadro clínico producido por la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa y la acumulación de acetilcolina. Se debe al contacto cutáneo, inhalación o entrada por vía digestiva de pesticidas que contienen estos compuestos, por causa laboral, accidental o voluntaria. El cuadro clínico depende de la vía de entrada, la dosis, el tipo de organofosforado y la susceptibilidad individual. La sintomatología puede aparecer a nivel digestivo (náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, sialorrea), respiratorio (tos, disnea, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria), neurológico (cefalea, mareo, miosis, convulsiones, coma), cardiovascular (taquicardia, bradicardia, hipotensión arterial), muscular (fasciculaciones) y cutáneo (sudoración, cianosis), en diferentes grados de gravedad, desde síntomas leves a la muerte. El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exposición al tóxico, la sintomatología clínica, las exploraciones complementarias y la mejoría de los síntomas tras la administración de atropina. El tratamiento consiste en eliminar la mayor cantidad posible del tóxico, medidas de estabilización, incluido soporte respiratorio, así como tratamiento farmacológico, como atropina, oximas y fármacos neuroprotectores. La mortalidad oscila entre el 2% y el 40%, aunque la mayoría de los pacientes se recupera sin secuelas. La exposición a bajas dosis puede producir alteraciones en el neurodesarrollo en niños.

Palabras clave: intoxicación; organofosforados; insecticidas; atropina; pralidoxima.

Organophosphate poisoning

ABSTRACT

Organophosphate poisoning is a clinical condition produced by irreversible inhibition of acetylcholinesterase and accumulation of acetylcholine. It is due to skin contact, inhalation or entry through the digestive tract of insecticides that contain these compounds, due to occupational, accidental or voluntary causes. The clinical findings depends on the route of entry, the dose, the type of organophosphate and individual susceptibility. Symptoms may appear

at the digestive level (nausea, vomiting, diarrhea, colic, sialorrhea), respiratory (cough, dyspnea, bronchospasm, respiratory failure), neurological (headache, dizziness, miosis, seizures, coma), cardiovascular (tachycardia, bradycardia, arterial hypotension), muscular (fasciculations) and cutaneous (sweating, cyanosis), in different degrees of severity, from mild symptoms to death. The diagnosis is based on the patient's medical history and exposure to the toxic, clinical symptoms, complementary examinations and improvement of the symptoms after the administration of atropine. Treatment consists of removing as much of the poison as possible and stabilization measures, including respiratory support, as well as pharmacological treatment, such as atropine, oximes, and neuroprotective drugs. Mortality ranges from 2% to 40%, although most patients recover without sequelae. Exposure to low doses can produce alterations in neurodevelopment in children.

Key words: poisoning; organophosphate; insecticides; atropine; pralidoxime.

1. INTRODUCCIÓN

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

La sintomatología puede ser desde leve a grave, y requerir el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

2. CONCEPTO

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

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

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

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

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

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

3. ETIOLOGÍA

La toxicidad por organofosforados se produce en diferentes circunstancias:

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

Las vías de entrada son:

- **Vía aérea:** la más frecuente, inicio rápido de síntomas, en segundos o minutos. Agricultores, fumigadores, etc.

- **Vía digestiva:** en las intoxicaciones accidentales y en los intentos autolíticos. Clínica más grave pero de inicio más lento, en 30-90 minutos, y puede persistir días.
- **Vía cutánea:** relacionada con exposiciones laborales o uso indebido como pediculicida. Inicio de síntomas más lento y de menor gravedad.
- **Vía parenteral:** excepcional.

Al grupo de organofosforados pertenecen entre otros: malatión, paratión, metilparatión, diazi-nón, fentión, clorpirifón y diclofenotión.

4. CLÍNICA

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

- **Síndrome colinérgico:** producido por la sobreestimulación colinérgica por acúmulo de acetilcolina. Síntomas muscarínicos, nicotínicos y de afectación del SNC (**Tabla 1**).
- **Síndrome intermedio:** aparece a las 24-96 horas (hasta el 6.º día). Se manifiesta como una debilidad y parálisis de los músculos respiratorios, los proximales de las extremidades, faciales y del cuello, en ausencia de síntomas colinérgicos. Puede persistir varios días y producir una insuficiencia respiratoria grave que requiera ventilación mecánica. Su incidencia depende del organofosforado implicado y de la gravedad de la intoxicación.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados

Síndrome muscarínico	Síndrome nicotínico	Afectación del SNC
Miosis y visión borrosa. Alteración de la acomodación Hipersecreción bronquial, tos y broncoespasmo Diaforesis, lagrimeo, rinorrea y sialorrea Náuseas, vómitos, dolor abdominal Incontinencia urinaria y fecal Bradycardia, hipotensión arterial y bloqueos A-V	Fasciculaciones y calambres musculares Debilidad y parálisis de la musculatura estriada Taquicardia e hipertensión Hiperglucemia Palidez Mioclonías	Cefalea, confusión, ansiedad, insomnio, falta de concentración, pérdida de memoria y psicosis Ataxia, temblor, disartria, vértigo Hipotensión Depresión respiratoria Convulsiones y coma

• **Neuropatía retardada:** a las 2-4 semanas.

- Sistema nervioso periférico: el cuadro se inicia en extremidades inferiores en forma de calambres y parestesias no dolorosas que progresan hacia un cuadro típico de segunda motoneurona o inferior, de evolución retrógrada, centrípeta y ascendente (parálisis flácida e hiporreflexia).

- Sistema nervioso autónomo: frialdad y sudoración en extremidades inferiores.

- Sistema nervioso central: síndrome piramidal o de primera motoneurona o superior, con signos de espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos excepto el aquileo.

• **Otros:**

- Hiperglucemia, acidosis metabólica, ceto-sis, hipocaliemia y leucocitosis.

- Insuficiencia respiratoria grave, que es la principal causa de muerte.

- Neurológicas: alteraciones neuropsicológicas crónicas inespecíficas.

- Arritmias cardíacas.

- Toxicidad directa del producto: signos de inflamación, ulceración o necrosis.

- Hepatitis, pancreatitis e insuficiencia renal aguda.

6. CRITERIOS DE GRAVEDAD

Se puede clasificar según su gravedad en distintos grados (según Phone Score del Programa Internacional de Seguridad Química). (Ver **Tabla 2**).

- **Grado 0.** No intoxicación
- **Grado 1.** Intoxicación leve: síntomas irritativos y/o síndrome muscarínico incompleto.
- **Grado 2.** Intoxicación moderada: síntomas muscarínicos y nicotínicos.
- **Grado 3.** Intoxicación grave: asocian compromiso cardiovascular, respiratorio y/o del SNC, y requieren soporte de funciones vitales.
- **Grado 4.** Muerte.

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

Tabla 2. Clasificación por gravedad

Síntomas	Grado 1 (leve)	Grado 2 (moderado)	Grado 3 (grave)
Digestivo	Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos	Síntomas grado 1 (++) Sialorrea	Síntomas grado 1 (+++) Sialorrea (+++)
Respiratorio	Tos, disnea, broncoespasmo	Síntomas grado 1 (++) Hipoxemia	Síntomas grado 1 (+++) Insuficiencia respiratoria
Neurológico	Cefalea, mareo, vértigo, miosis, somnolencia	Coma superficial, miosis puntiforme, convulsión	Coma profundo, miosis convulsiones (+++), depresión respiratoria
Cardiovascular		Taquibradicardia Hiper/hipotensión (<90 mmHg TAS)	Bradicardia extrema
Muscular		Fasciculaciones	Fasciculaciones (+++)
Piel		Sudoración	Sudoración (+++), cianosis
Laboratorio	Colinesterasa normal	Colinesterasa disminuida (50-75%)	Colinesterasa disminuida (>75%), hiperglucemia, hipocalemia

7. DIAGNÓSTICO

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

8. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa plasmática (<60%) o intraeritrocitaria (<50% de la actividad basal);** aunque esta determinación no se hace de urgencia ni está disponible en muchos laboratorios.
- **ECG de 12 derivaciones:** alargamiento de QTc, bradicardia o taquicardia sinusal, bloqueos AV, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular tipo torsades, PR alargado.
- **Análítica sanguínea:** leucocitosis.

- **Amilasa:** existe riesgo de pancreatitis por aumento de secreciones y espasmo del conducto pancreático.
- **Radiografía de tórax:** neumonitis química, broncoaspiración o edema agudo de pulmón en casos graves.

9. TRATAMIENTO

9.1. Eliminación del tóxico

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

- **Vía de entrada respiratoria:** retirar al paciente de la zona contaminada.
- **Vía de entrada cutáneo-mucosa:** hay que desecher la ropa del paciente y lavar con abundante agua y jabón. Se recomienda que el personal que lo realice utilice sistemas de protección: guantes, mascarillas y gafas, así como una zona bien ventilada y rotación del personal.

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

9.2. Estabilización inicial

- Mantener vía aérea permeable, respiración y circulación adecuadas, control de bradiarritmias (regla del ABC). Administrar oxígeno, y colocar al paciente en prono o decúbito lateral izquierdo (para evitar el vómito).
- Iniciar la administración de atropina para revertir los síntomas colinérgicos.

La causa más frecuente de muerte es el fallo respiratorio.

9.3. Soporte ventilatorio

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

La succinilcolina como relajante para intubación rápida está desaconsejada, porque el fármaco es metabolizado por la butirilcolinesterasa – que puede estar inhibida por el organofosforado–, lo que produciría un bloqueo neuromuscular prolongado. Utilizaremos un bloqueante neuromuscular no despolarizante (por ejemplo, vecuronio, dosis: 0,1 mg/kg/dosis).

9.4. Medicación

9.4.1. Atropina

- Revierte los síntomas muscarínicos y mejora la función cardiaca y respiratoria. Cruza la barrera hematoencefálica, por lo que al contrarrestar los efectos de acetilcolina en SNC controla las convulsiones.
- Dosis: 0,02-0,05 mg/kg/dosis i.v. (máximo 3 mg). Doblar la dosis cada 5-10 minutos hasta conseguir signos de atropinización (revertir las tres “B”: bradicardia, broncoespasmo, broncorrea) que habitualmente se consigue en 30 minutos. A continuación, para mantener la atropinización, iniciar perfusión continua (mg/kg/hora) en suero salino fisiológico (SSF) del 10-20% de la dosis utilizada para la atropinización. Ir disminuyendo la dosis si los síntomas permanecen estables al menos 6 horas. Si los síntomas reaparecen, administrar un bolo y aumentar el ritmo de la perfusión un 10-20%.

- La intoxicación por organofosforados provoca cierta tolerancia a la atropina, por lo que pueden requerirse dosis altas.
- Los principales efectos de un exceso de atropina son confusión y agitación. Si aparece toxicidad por atropina, hay que parar la perfusión 30 minutos y reiniciarla descendiendo el ritmo un 20%.

9.4.2. Oximas (Pralidoxima)

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

- Eficaz para los síntomas nicotínicos, siempre que se administre precozmente y tras atropinización.
- La respuesta depende del tipo de organofosforado.
- Dosis de carga: 25-50 mg/kg (máximo 2 gramos) iv en infusión lenta de 30 minutos (la infusión rápida puede causar vómitos, depresión respiratoria, taquicardia e hipertensión diastólica), y a continuación iniciar perfusión diluida en SSF a 10-20 mg/kg/h (máximo de 0,5-1 g/h). La duración del tratamiento es incierta, aunque no suele ser necesario mantener la perfusión más de 48 horas. En caso de deterioro tras su suspensión, reiniciar de nuevo.

9.4.3. Benzodiacepinas

- Se utilizan para el tratamiento de la agitación y las convulsiones.
- Diazepam i.v.: 0,05-0,3 mg/kg/dosis o lorazepam i.v.: 0,05-0,1 mg/kg/dosis.
- Puede empeorar la depresión respiratoria, pero si se utilizan combinadas con atropina y pralidoxima inhiben la depresión respiratoria, previenen el daño neuropático y mejoran el pronóstico.

9.4.4. Bicarbonato sódico 1M

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

9.4.5. Sulfato de magnesio

Para controlar la hipertensión y la taquicardia ventricular (*torsades*) y corregir la hipomagnesemia (resistencia a atropina).

9.4.6. Salbutamol

Nebulizado, podría resultar útil durante la reanimación, junto con atropina, para mejorar el broncoespasmo y la eliminación de líquido del interior del alveolo.

9.4.7. Difenhidramina

Dosis: 1mg/kg en niños, una sola dosis, o c/8 h vía oral. Se ha recomendado como coadyuvante. Reduce la necesidad de atropina. Contraindicado en pacientes con QTc largo.

9.5. Otros

Plasmaféresis-Hemodiálisis: controvertido.

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

10. EVOLUCIÓN

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

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

La exposición a bajas dosis puede producir alteraciones en el neurodesarrollo en niños.

La mortalidad oscila entre el 2% y el 40%. Se han asociado con mayor mortalidad: la vía digestiva, la etiología voluntaria y las complicaciones como insuficiencia respiratoria, arritmias, bloqueo, parada cardíaca, lesión anóxica cerebral y fracaso multiorgánico.

11. GUÍA RÁPIDA

La intoxicación por organofosforados es un cuadro clínico producido por la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa y la acumulación de acetilcolina.

Se debe al contacto cutáneo, inhalación o entrada vía digestiva de pesticidas que contienen estos compuestos, por causa laboral, accidental o voluntaria.

El cuadro clínico depende de la vía de entrada, la dosis, el tipo de organofosforado y la susceptibilidad individual (**Tabla 1**).

Comienza entre 30 minutos y 2 horas tras el contacto, dependiendo de la vía de entrada, la dosis, el tipo de organofosforado y la susceptibilidad individual. La dosis peligrosa oscila entre 0,1 y 5 gramos, según el compuesto. La sintomatología puede ser desde leve a grave, requiriendo su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (**Tabla 2**).

El diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exposición al tóxico, en la sintomatología clínica, las exploraciones complementarias y la mejoría de los síntomas tras la administración de atropina.

El tratamiento: eliminar la mayor cantidad posible del tóxico, aplicar medidas de estabilización, soporte respiratorio y tratamiento farmacológico:

- **Atropina.** Dosis: 0,02-0,05 mg/kg/dosis i.v. (máximo 3 mg). Doblar la dosis cada 5-10 minutos hasta conseguir signos de atropinización. Perfusión continua (mg/kg/hora) en SSF del 10-20% de la dosis utilizada para la atropinización. Ir disminuyendo dosis si los síntomas permanecen estables al menos 6 horas. Si los síntomas reaparecen, administrar un bolo y aumentar el ritmo de la perfusión un 10-20%.
- **Oximas.** Dosis de carga: 25-50 mg/kg (máximo 2 gramos) i.v. en infusión lenta de 30 minutos y a continuación iniciar perfusión diluida en SSF a 10-20 mg/kg/h (máximo de 0,5-1 g/h).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bocanegra MA, Campanario I, Moreno Perulero ML, Araujo F y Encinas Barrios C. Pralidoxime for organophosphate poisoning: regarding two paediatric cases. *Farm Hosp.* 2009;33(6):336-337.
2. Cabrera Ortiz A, Varela Rodríguez W. Intoxicación por organofosforados. *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica.* 2009;LXVI(588):161-167.
3. Campbell AW. Pesticides: our children in jeopardy. *Altern Ther Health Med.* 2013;19(1):8-10.

4. Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *Biomédica*. 2005;25:170-180.
5. Carod Benedico E. Insecticidas organofosforados “de la guerra química al riesgo laboral y doméstico”. *MEDIFAM*. 2002;12(5):333-340.
6. Marruecos-Sant L, Martín-Rubí JC. Uso de oximas en la intoxicación por organofosforados. *Medicina intensiva*. 2007; 31(5):258-260.
7. Pose D, Stella de Ben, Delfino N, Burger M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. *Rev. Med. Uruguay*. 2000;16:5-13.
8. Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, Woolley T. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(4):457-463.
9. Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Barr DB, Steenland K, Levy K, Ryan PB, *et al*. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2013;39:158-168.
10. Eddleston M. Novel clinical toxicology and pharmacology of organophosphorus insecticide self-poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:341-346.
11. Hulse EJ, Davies JO, Simpson AJ, Sciuto AM, Eddleston M. Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1342-1354.
12. Henretig F, Kirk MA, McKay A. Hazardous chemical emergencies and poisonings. *N Engl J Med*. 2019;380:1638-1655.
13. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81:462-470.