

Intoxicación aguda por insecticidas organofosforados

J. Martínez Chuecos

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Los insecticidas organofosforados son los pesticidas de más amplio uso universal, habiendo reemplazado casi por completo a los compuestos organoclorados debido a su escasa persistencia en el medio ambiente, su mayor actividad y consecuentemente su menor posibilidad de resistencias. Desde 1945 se han sintetizado más de 30.000 compuestos, de los cuales unos 50 son los habitualmente empleados^{1,2}. Estos agentes incrementan extraordinariamente la productividad agrícola, reportando anualmente varios cientos de millones de dólares de beneficio³. Es por ello previsible que su uso vaya incrementándose con el desarrollo socioeconómico de cada nación. En contrapartida, su potencialidad tóxica sobre el ser humano es elevada, produciéndose gran número de intoxicaciones en los procesos de fumigación y en los manipuladores de las factorías⁴. Por otra parte, dada su fácil disponibilidad, vienen siendo utilizados con mayor frecuencia como agentes suicidas⁵. Son asimismo frecuentes los accidentes domésticos en edades infantiles, contándose cerca de 1.000 casos anuales en EE.UU., donde se viene registrando un total de 3.000 ingresos hospitalarios anuales por este tipo de intoxicación⁶. En nuestro país son comunes en las zonas agrícolas, especialmente en Canarias, Murcia y región levantina^{7,9}.

Estas referencias estadísticas, unidas al hecho de que la morbimortalidad en estas intoxicaciones se encuentra estrechamente relacionada con un tratamiento tardío o inadecuado, justifica el creciente interés que actualmente se presta al conocimiento de su fisiopatología y de los métodos diagnósticos y terapéuticos idóneos.

Tratamiento de los pacientes

Desde julio de 1979 hasta marzo de 1987 fueron ingresados en la Unidad de Medicina Inten-

siva del Hospital Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife, 39 pacientes intoxicados por insecticidas organofosforados (tabla I). El diagnóstico se efectuó por la sintomatología característica, por el descenso de la actividad de colinesterasa plasmática y por el antecedente de contacto con el tóxico. En 5 casos se realizaron determinaciones toxicológicas seriadas en plasma y tejido graso. El protocolo terapéutico efectuado se expresa en la tabla II.

Definiciones

Síndrome nicotínico prolongado. Lo padecen aquellos pacientes con persistencia de paresias y/o fasciculaciones durante más de 7 días.

Reintoxicaciones endógenas. Reparición de sintomatología florida tras un intervalo de clara mejoría, habiendo transcurrido más de 72 horas del ingreso.

Neurotoxicidad retardada. Evidencia de sintomatología compatible con una polineuropatía mixta (paresias, parestesias, calambres, hiporreflexia, etc.) así como incoordinación motora o signos de afectación de la vía piramidal. Los estudios neurofisiológicos muestran un patrón de polineuropatía sensitivomotora de predominio axonal y distal. En 3 casos la biopsia de un fascículo de nervio sural confirmó los hallazgos electromiográficos.

Manifestaciones clínicas agudas

El intervalo de tiempo transcurrido desde el contacto con el tóxico hasta el ingreso en el hospital fue inferior a 2 horas en el 28 % de los casos, entre 2 y 4 horas en el 53 % y superior a 4 horas en el 19 %, no encontrándose diferencia significativa con la mortalidad. La mortalidad fue nula en aquellos sujetos en los que el tóxico fue absorbido a través de la piel.

Las sintomatología de la fase aguda viene expresada en la tabla III.

A su ingreso, el 41 % de los pacientes presentaron al menos tres síntomas muscarínicos, mientras que el 69 % presentaron al menos dos. Destaca la miosis en el 69 % de los casos y la broncorrea en el 46 %. Cabe señalar que el 55 % de los pacientes recibieron atropina antes de su ingreso en nuestro servicio.

Se practicó la hemoperfusión con carbón activado en 7 pacientes, de los cuales tres fallecieron, tres se recuperaron sin secuelas y uno evolucionó a una neurotoxicidad retardada.

En la mayoría de los pacientes la actividad de la colinesterasa plasmática alcanzó sus valores mínimos entre las 24 y las 48 horas del ingreso. A los 7 días del inicio de la intoxicación persistían valores inferiores a la normalidad en el 82 % de los pacientes. No se encontró relación estadística significativa con la mortalidad ni con la incidencia de complicaciones con respecto a los valores de colinesterasa.

Tras la fase aguda de la intoxicación 24 pacientes se recuperaron sin secuelas, siete fallecieron y ocho evolucionaron hacia una neurotoxicidad retardada.

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES

Edad	Sexo	Vías de absorción	Causa
44 años (2-72)	32 V/7 M	Digestiva Cutánea	28 Accidental 14 Voluntaria 11

TABLA II
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

1. Lavado gástrico o corporal
2. Carbón activado: dosis máxima tolerada \approx 100 ml/h (40 g/l)
3. Sulfato sódico (30 g/l) o manitol al 20 % (10-15 ml/kg)*
4. Atropinización: 0,02-0,04 mg/kg cada 15-30 min para contrarrestar broncorrea, bradicardia y miosis, evitando intoxicación atropínica
5. Oximas: precozmente
 - Obidoxima 5 mg/kg (máximo 3 dosis)
 - Pralidoxima 10 mg/kg (máximo 3 dosis)
6. Hemoperfusión: En los casos graves
 - Sospecha de absorción elevada
 - Parálisis muscular general
 - Coma
 - Agente de elevada toxicidad
 - Sin respuesta a tratamiento clásico

*El manitol fue administrado en los últimos pacientes a dosis única en 30-60 min por sonda nasogástrica.

En 6 casos se evidenció un síndrome nicotínico prolongado que perduró en algún caso hasta 29 días. Cuatro de ellos sufrieron episodios de re intoxicación endógena, que se objetivó en un caso mediante determinaciones seriadas de los niveles plasmáticos del tóxico.

Manifestaciones neurológicas tardías

Tras la primera semana de evolución se objetivaron parestias moderadas o intensas en los 8 pacientes, en los que se diagnosticó una neurotoxicidad retardada. En cinco de ellos existía una marcada impotencia funcional. La hiporreflexia fue un hallazgo común en todos ellos. La paresia tuvo un predominio distal, fundamentalmente en extremidades inferiores. Uno de ellos presentaba un temblor intencional intenso.

En todos los pacientes se efectuó un estudio neurofisiológico que demostró una polineuropatía sensitivomotora de carácter axonal con predominio distal (fig. 1).

En tres de ellos se realizó una biopsia de nervio sural para estudio anatomopatológico con microscopía óptica y electrónica que mostró lesiones mixtas, axonales y mielínicas con pérdida de fibras gruesas (fig. 2).

Uno de los pacientes con neurotoxicidad retardada presentó una recuperación completa, dos una mejoría notoria, clínica y electromiográfica, tres permanecieron estacionarios, uno no fue seguido y otro falleció tras una intervención quirúrgica en otro centro.

Comentario

La toxicidad en el ser humano de los insecticidas organofosforados tiene lugar a 3 niveles: a) acción tóxica directa sobre distintos parénquimas como el hígado, corazón, riñón, médula ósea, pulmón, etc; b) inhibición de la colinesterasa plasmática, que produce síntomas muscarínicos y nicotínicos, y c) neurotoxicidad retardada (por inhibición de la esterase neurotóxica).

En la fase aguda de la intoxicación, estos agentes o sus metabolitos se unen mediante su radical fosfórico al lugar esterásico de la colinesterasa, produciendo una inactivación de la misma. El subsiguiente acúmulo de acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso autónomo, sistema nervioso central, glándulas exocrinas y uniones neuromusculares del sistema nervioso somático es el responsable de las manifestaciones colinérgicas observadas en dichas intoxicaciones. Si bien hemos clasificado inicialmente la sintomatología de nuestros pacientes atendiendo a los criterios clásicos de muscarínicos, nicotínicos y centrales, es interesante agrupar así mismo dichas manifestaciones clínicas según la respuesta observada tras la administración de atropina.

La atropina es el antídoto que contrarresta los efectos muscarínicos de la acetilcolina, pero es incapaz de neutralizar los efectos nicotínicos, los cuales sólo pueden ser revertidos mediante la

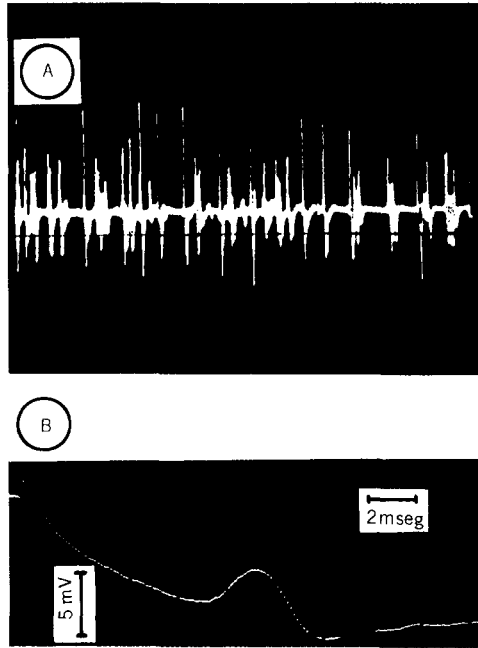


Fig. 1. A. Registro electromiográfico efectuado a la máxima contracción en abductor pollicis. Trazado intermedio que demuestra pérdida de unidades motoras. B. Registro electroneurográfico de nervio mediano. Se observa aumento moderado de la latencia con discreta disminución de la amplitud del potencial evocado sensitivo.

TABLA III
SINTOMATOLOGÍA AGUDA

	N = 39	Incidencia (%)	Duración
Miosis	27	69 %	50 h
Estupor/coma	14	36 %	(10-153)
Fasciculaciones/temblor	18	46 %	72 h
Convulsiones	2	6 %	(12 h-22 días) (2-6 h)
Paresias/parálisis de extremidades	13	33 %	Fallecen 2 <7 días 5 >7 días 6
Parálisis de los músculos respiratorios	6	15 %	
Hiporreflexia	12	29 %	<7 días 6 >7 días 6
Bradycardia	6	15 %	
Taquicardia	21	54 %	
Hipersecreción bronquial	18	46 %	
↓ Seudocolinesterasas	39	100 %	>7 días 20 (0-40 días)

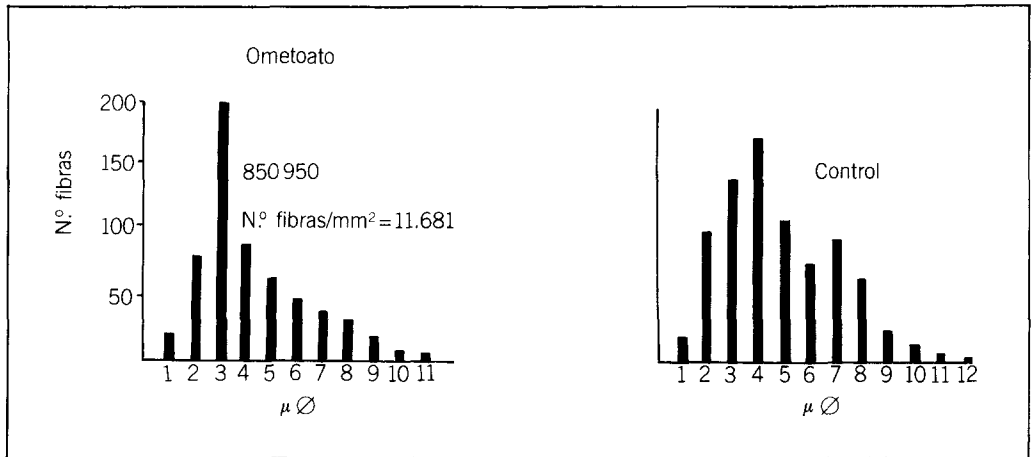


Fig. 2. Biopsia de nervio sural en paciente que sufrió intoxicación accidental cutánea por ometoato. Se aprecia una pérdida de fibras mielínicas gruesas en relación a un paciente control de la misma edad.

administración de reactivadores de la acetilcolinesterasa. Desde este punto de vista nos parece práctica la clasificación de Wadia et al⁵ que consideran signos muscarínicos aquellos susceptibles de ser revertidos con atropina, mientras que se atribuyen un carácter nicotínico a los signos que persisten tras una correcta atropinización o que aparecen en el curso de dicha terapéutica. Los signos nicotínicos suelen instaurarse más tardíamente que los muscarínicos, es decir, que las manifestaciones neurológicas detectadas al ingreso serían exclusivamente muscarínicas, y por tanto susceptibles de ser revertidas con atropina, mientras que en la sintomatología de aparición posterior a las 4 horas intervirían receptores nicotínicos en los que la atropina resulta inefectiva. En nuestra serie la aparición de estupor y coma debe ser considerada como signo nicotínico, dado que no revirtió con la atropinización. La incidencia de los síntomas observados en nuestros pacientes no varía substancialmente de las descritas por otros autores^{5,10-13}. En los referente a la aparición de complicaciones y la mortalidad detectada, los resultados se muestran muy dispares según las series. Se puede asimismo observar un favorable contraste en el éxito terapéutico obtenido en el mismo centro hospitalario si se comparan épocas recientes con respecto a los pacientes inicialmente atendidos¹⁰. Esto resalta la importancia del mayor conocimiento en el manejo de este tipo de patología. En la interpretación de los resultados de las distintas series, es preciso considerar en primer lugar que dado el menor

control sanitario existente en los países subdesarrollados se registra en ellos una mayor incidencia de intoxicaciones accidentales que en ocasiones revisten carácter epidémico¹⁴⁻¹⁸, y por otra parte no siempre es posible conseguir en todos los casos el estricto control que requieren este tipo de enfermos en unidades de medicina intensiva bien equipadas.

En nuestra serie, el 56 % de los pacientes presentaban al ingreso un mínimo de 3 síntomas, siendo notorio el escaso número de bradicardias. Esto se justifica en parte por la administración de atropina previa al ingreso, así como por un predominio simpático debido a la acción nicotínica concomitante.

La dosis total de atropina administrada a nuestros pacientes fue sensiblemente menor a las referidas por otros autores. En nuestros casos la atropinización ha pretendido combatir únicamente aquellos síntomas muscarínicos que comprometen las funciones vitales como son la hipersecreción bronquial y las bradiarritmias. En el primer caso se pueden generar cuadros severos de insuficiencia respiratoria aguda debido a un auténtico «encharcamiento pulmonar» por el acúmulo de secreciones, las cuales favorecen a su vez la sobreinfección pulmonar, que obliga a la intubación y ventilación controlada con sedorrelajación del paciente. En contraposición, las bradiarritmias son menos frecuentes y raramente comprometen la función hemodinámica. Una atropinización excesiva no está exenta de riesgos, ya que puede ocasionar una marcada paresia intestinal, con mayor dificul-

tad de eliminación del tóxico acumulado en el aparato digestivo. El delirio atropínico es otra eventualidad secundaria a la práctica de una atropinización generosa y mal controlada, produciéndose un estado de intensa agitación con alucinaciones. Ello obliga a la sedación del paciente, lo cual dificulta el mecanismo fisiológico de la tos, produciéndose un acúmulo de secreciones con posterior sobreinfección por la frecuente necesidad de ventilación mecánica, cerrándose así un círculo vicioso. Guiarse de forma estricta por las manifestaciones de determinados órganos, como el tamaño pupilar o la frecuencia cardíaca, que dependen a la vez de receptores simpáticos y parasimpáticos puede llevar a graves errores terapéuticos debido a la mayor o menor influencia de la acción nicotínica sobre este órgano diana. No obstante, dichos síntomas no debe dejar de observarse de forma continua y deben ser considerados como información coadyuvante con vistas a una atropinización idónea. Hemos podido observar, sin embargo, que el efecto de la atropina sobre la frecuencia cardíaca o el tamaño pupilar, en lo que se refiere a la rapidez de aparición de su efecto, así como en la persistencia del mismo en función de una determinada dosis, se ha mostrado útil en nuestros pacientes para interpretar la severidad del cuadro y la mayor o menor necesidad de una atropinización mantenida.

A la luz de nuestros resultados la determinación de la colinesterasa plasmática tiene un valor limitado, ya que no hemos encontrado relación entre la actividad plasmática de la misma y la morbimortalidad, ni tampoco con la evolución clínica experimentada. Según nuestros datos la terapia no puede estar condicionada a la actividad de la colinesterasa plasmática, y el valor de ésta quedaría circunscrito al diagnóstico de la intoxicación¹⁹. Por otra parte, el papel fisiológico de esta enzima no ha sido suficientemente aclarado, y la cuantificación del grado de intoxicación resulta problemática, dados los múltiples factores que inciden en las cifras basales de la actividad de la enzima²⁰⁻²². En algunas series clínicas se ha podido hallar una cierta correlación entre la curva de pseudocolinesterasa y el pronóstico en función de la evolución clínica^{10,23}. Otros autores sólo han podido encontrar una relación entre esta enzima y el grado de exposición al tóxico, no encontrándola con el grado de afectación clínica¹¹. La monitorización de la colinesterasa intraeritrocitaria refleja mejor el catabolismo de la acetilcolina, aunque no necesariamente ofrece una medida absoluta de la actividad de la acetilcolinesterasa en la

TABLA IV
ORGANOFOSFORADOS NEUROTÓXICOS

Triclorfón
Tricresilfosfatos
Triclorate
Leptofos
Mipafox
Metamidofos
Diacinón
Fentiión*
Ometoato*
Clorpirifos**
Dimetoato**

*Insecticidas organofosforados que han demostrado su neurotoxicidad en el ser humano o en animales. Los cuatro últimos compuestos han causado neurotoxicidad retardada en nuestra serie. Los agentes con un asterisco habían sido descritos en una sola ocasión, mientras que los de dos asteriscos no habían sido descritos previamente.

placa motora, ya que pacientes con niveles de actividad de acetilcolinesterasa intraeritrocitaria por debajo de 5 % del valor mínimo normal no siempre precisan asistencia ventilatoria^{11,22,24}. Por otra parte, se han objetivado deterioros clínicos con aceptables valores de dicha enzima. Sin embargo, se ha visto que en la mayoría de los casos una vez recuperado el 30 % de la actividad de acetilcolinesterasa intraeritrocitaria, la recuperación clínica se hace manifiesta¹¹.

El 57 % de nuestros pacientes presentaron complicaciones graves, de las cuales la insuficiencia respiratoria aguda (por acúmulo de secreciones, bronconeumonía, broncoaspiración o edema pulmonar cardiogénico) y la inestabilidad hemodinámica estuvieron relacionadas con la mortalidad. La inestabilidad hemodinámica conllevó una alta mortalidad (el 70 % fallecieron). Su fisiopatología no está esclarecida, pudiendo estar implicados tanto un efecto tóxico directo a nivel del miocardio como un efecto a nivel del territorio vascular periférico. Dada la sobrada presencia de catecolaminas endógenas circulantes en este tipo de intoxicación, la administración de aminas para revertir el cuadro estaría injustificada, habiéndose sugerido recientemente la utilización de angiotensina²⁵.

La neurotoxicidad retardada es una grave complicación que se ha observado tras el contacto con determinados tóxicos (tabla IV). Suele aparecer tras un lapso de 7 a 20 días después del contacto con el tóxico y su mecanismo

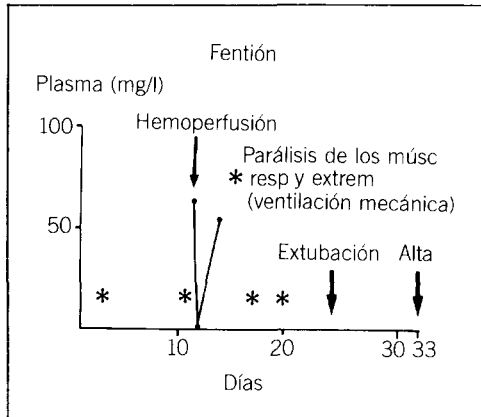


Fig. 3. Paciente que sufrió intoxicación accidental cutánea por fentión. El tóxico que se encuentra en niveles de saturación plasmática antes de la hemoperfusión del día 11 bajó a niveles próximos a 0 para volver a alcanzar niveles de saturación 36 horas después por el paso a la sangre de los depósitos en tejido graso.

de acción sigue siendo motivo de numerosas investigaciones^{26,27}. La teoría mayoritariamente aceptada afirma que el efecto bioquímico primario consiste en la fosforilación de un sustrato proteico neuronal denominado esterasa neurotóxica. Una vez fosforilada la enzima, se produce un proceso de degradación lento del complejo enzimático fosforilado denominado envejecimiento de la enzima. Si se consigue inhibir y envejecer un porcentaje determinado de esterasa neurotóxica se desencadena un proceso irreversible de neurotoxicidad, el cual depende del tipo de tóxico, de la dosis absorbida y de la presencia de intoxicaciones repetidas^{28,29}.

En nuestra serie, la persistencia de las manifestaciones nicotínicas durante más de 7 días puede obedecer a dos posibles causas: en primer lugar a la persistencia de la inhibición de la acetilcolinesterasa sin que se haya podido reactivar o sintetizar suficiente cantidad de enzima, y en segundo lugar a la movilización del tóxico acumulado en tejidos de depósito, especialmente el pániculo adiposo con posterior vertido al torrente circulatorio de forma más o menos regular, dando lugar a episodios de re-intoxicación endógena³⁰. Atribuir estos episodios a una absorción procedente del tracto intestinal es improbable en estos casos, dada la aparición tardía de dichos episodios, muy posterior a la aparición de deposiciones teñidas con carbón. En un paciente intoxicado por fentión la

exacerbación de los síntomas se correspondió con las oscilaciones del nivel de tóxicos en plasma (fig. 3). En 3 casos que fueron sometidos a varias sesiones de hemoperfusión se evidenciaron oscilaciones tardías de los niveles de tóxico en plasma que sugerían el paso del tóxico al torrente sanguíneo procedente de la grasa. En estos casos, dada la escasa cantidad de tóxico circulante, la sintomatología fue poco expresiva. En dos de ellos (intoxicados por diacnón y fentión), la determinación concomitante de tóxico en grasa confirmó el extraordinario acúmulo del mismo en dicho compartimento en relación al compartimento plasmático, lo cual confirma su extraordinaria liposolubilidad (fig. 4).

La administración precoz y sistemática de oximas siguiendo las pautas clásicas recomendadas, no ha mostrado en nuestros casos un efecto corrector de la sintomatología nicotínica de forma clínicamente objetivable, con recuperación de la fuerza muscular ni con una elevación significativa de las colinesterasas. Por otra parte, la alteración de la sintomatología muscarínica no es valorable ya que coincidió con la terapéutica atropínica. En la mayoría de los casos se utilizó obidoxima por su mayor actividad y su mejor difusión a través de la barrera hematoencefálica, con posibilidad de contrarrestar los efectos centrales.

La eficacia de las oximas en estudios *in vitro* y en animales en los que se ha objetivado por una parte la recuperación de la transmisión neuromuscular y por otra un aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa, no se ha correspondido con series clínicas³¹⁻³⁴. Por ello, ciertos autores han optado por excluirlas de su protocolo terapéutico^{10,11}. Existen probados efectos secundarios con dicha terapéutica, como son bloqueos auriculoventriculares y otras arritmias graves, además de manifestaciones digestivas indeseables³⁵. Tanto en estudios experimentales como en series clínicas, la acción terapéutica de las oximas con relación al tóxico empleado son muy poco homogéneas. Con algunas combinaciones tóxico-oxima se han encontrado efectos beneficiosos, mientras que en determinados casos la oxima fosforilada incrementaría la inhibición de la acetilcolinesterasa, estando contraindicada en la intoxicación por dimetoato y siendo probablemente inefectiva contra el fenitrotión^{25,35}. La corta vida media de las oximas en sangre ha hecho considerar la posibilidad de una perfusión continua si ocurre una reinhibición de la acetilcolinesterasa por persistencia del tóxico³⁶. Sin embargo, esta práctica entraña el riesgo de una sobredosificación, con

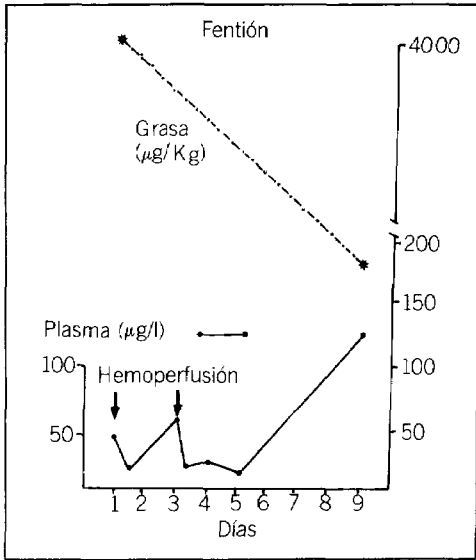


Fig. 4. Paciente que se intoxicó con fention por vía digestiva. La línea discontinua muestra que la elevada concentración inicial en tejido graso va descendiendo progresivamente, mientras que los niveles plasmáticos del tóxico (línea continua) descienden tras las hemoperfusiones, pero vuelven a ascender por la movilización progresiva de la grasa contaminada.

la consiguiente sumación de efectos secundarios, incluyendo un bloqueo postsináptico por acción directa^{33,35}.

El escaso número de pacientes tratados con hemoperfusión en nuestra serie y la heterogeneidad de la muestra, en función del tóxico, del lapso de tiempo en iniciarla y sobre todo de la distinta gravedad de los pacientes, impide valorar su posible efecto beneficioso y la eventual alteración del curso de la enfermedad. El efecto de depuración plasmática del tóxico ha sido probado *in vitro* con sangre humana e *in vivo* en un escaso número de pacientes^{37,41}. Al igual que otros autores, hemos observado en un paciente una mejoría clínica, especialmente del nivel de consciencia con cierta recuperación de la fuerza muscular en las primeras horas del inicio de la hemoperfusión. Sin embargo, hemos observado en este caso una recaída precoz en las 24 horas siguientes, coincidiendo con una nueva elevación del tóxico en plasma. En 3 intoxicados graves se aplicó dicha terapéutica como alternativa última ante la falta de respuesta al tratamiento convencional, no obteniéndose ninguna respuesta clínica y falleciendo los tres.

En otros 3 casos la hemoperfusión se aplicó en pacientes con sintomatología leve que habían sido intoxicados por un insecticida con demostrado potencial neurotóxico. El curso clínico fue satisfactorio, con rápido restablecimiento de la normalidad en todos ellos. La colinesterasa plasmática no mostró en ninguno de los casos un incremento de actividad tras la hemoperfusión, descendiendo en ocasiones sus tasas con respecto a las previas. Ello puede explicarse si se tiene en cuenta que en el proceso de absorción del carbón no sólo se elimina el tóxico de la sangre, sino otras sustancias fisiológicas como la acetilcolina, catecolaminas y colinesterasa plasmática. El número de sesiones de hemoperfusión está limitado por las alteraciones que el carbón o las resinas ocasionan sobre los componentes celulares de la sangre, en especial por la plaquetopenia que se origina. En ciertos tóxicos hidrosolubles, como el dimetoato y el oxidemetón, la hemodiálisis puede resultar una terapéutica con mayor posibilidad de prolongarse^{37,38}. Recientemente se ha utilizado la hemoperfusión y la hemodiálisis simultáneas y mantenidas durante 24 horas, consiguiéndose incrementar notablemente el aclaramiento sanguíneo del tóxico sin una alteración significativa del recuento plaquetario³⁸.

No existen en la actualidad series clínicas amplias de las que puedan extraerse conclusiones con respecto a la posible alteración del curso clínico y la mortalidad. Sin embargo, se ha calculado en 2 casos aislados la cantidad total de dimetoato depurado del organismo, superando escasamente el 1 % del total ingerido, aunque se haya podido depurar más del 70 % del tóxico circulante en el plasma^{38,39}. Teniendo en cuenta que la mayor parte del tóxico se encuentra inicialmente en el tracto intestinal y posteriormente en los tejidos de depósito, la utilidad de las técnicas de depuración sanguíneas quedan supeditadas a una rápida y eficaz eliminación del tóxico del intestino antes de que su gran volumen de distribución le permita acumularse en los tejidos. Por otra parte, la acción del tóxico reside en los compartimientos hísticos, donde se une en pocas horas de forma irreversible a las terminaciones nerviosas. Únicamente la parte no ligada del tóxico se encuentra en equilibrio con el tóxico plasmático, y es por lo tanto susceptible de ser depurada.

La persistencia de la absorción intestinal del tóxico y la alta liposolubilidad de los insecticidas organofosforados que ocasionan enormes depósitos hísticos con liberación permanente del tóxico a la sangre, determinan sin duda los fra-

casos de la terapia con oximas y de los métodos de depuración extrarrenal. Estas consideraciones justificaron la aplicación de una terapia catártica más enérgica con manitol a altas dosis por sonda nasogástrica conjuntamente con el carbón activado en nuestros últimos pacientes, obteniendo en pocas horas un despeño diarreico negruzco en algunos casos. Sin embargo, es preciso conseguir una mayor casuística en este sentido, ya que una diarrea osmótica masiva necesita la corrección inmediata del desequilibrio hidroelectrolítico, que puede ser mal tolerado desde el punto de vista hemodinámico en determinados pacientes, especialmente ancianos y cardiopatas. Por otra parte, puede resultar inefectiva en casos de paresia intestinal postatropínica.

En conclusión, las intoxicaciones por insecticidas organofosforados son entidades clínicas graves cuyo manejo terapéutico exige una vigilancia intensiva y un amplio conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. La evolución clínica de estas entidad patológica viene determinada por numerosos factores, entre los que destacan la cantidad y el tipo de tóxico absorbido, el lapso de tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento y la incidencia de complicaciones ulteriores. La eficacia de una correcta atropinización está claramente demostrada, mientras que la utilidad de la terapéutica con oximas o mediante técnicas de depuración extrarrenal como la hemoperfusión, resultarán sin duda ineficaces si no se consigue previamente una rápida eliminación de la mayor parte del tóxico intestinal con el fin de evitar una ulterior acumulación del mismo en la grasa, ocasionando un síndrome nicotínico prolongado y eventuales episodios de reintoxicaciones endógenas. Además del cuadro agudo, se produce en determinados casos una segunda entidad clínica que aparece al cabo de 1 a 3 semanas, llamada neurotoxicidad retardada y que consiste esencialmente en una polineuropatía mixta de predominio axonal y distal. Su evolución es imprevisible, variando desde la recuperación completa en meses o años hasta la persistencia de déficit sensitivo motores. La aparición de esta segunda entidad patológica no es constante y depende fundamentalmente del tipo de tóxico y de la dosis absorbida.

Agradecimiento

El autor desea agradecer a los doctores M. Menéndez, M.^ª Carmen Jurado, D. Martínez y M. Repetto, miembros del Instituto Nacional de Toxicología de Sevilla, la elaboración y asesoramiento en los análisis toxicológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOELLE GB. Handbuch der experimentellen pharmakologie. Berlín, Springer-Verlag, 1963; 711-798.
2. DAVIES JE. Changing profiles in pesticides poisoning. *N Engl J Med* 1987; 316: 807-808.
3. UNITED STATES INTERNATIONAL TRADE COMMISSION. Synthetic organic chemicals. United States production and sales, 1976. USITIC Publication n.º 833.
4. BAKER EL JR, WARREN M, ZACK M. Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. *Lancet* 1978; 1: 31-33.
5. WADIA RS, SADAGOPAN C, AMIN RB, SARDESAI HV. Neurological manifestations of organophosphorus insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974; 37: 841-847.
6. MACKAY CL. Anticholinesterase insecticide poisoning. *Heart Lung* 1982; 11: 479-484.
7. SOLÉ VIOLAN J, MARTÍNEZ CHUECOS J, MOLINERO SOMOLINOS F, MARCO MORENO JM, RUBIO SANZ R, RODRÍGUEZ NIETO I. Manifestaciones neurológicas en la intoxicación por insecticidas organofosforados. *Med Clin* 1985; 85: 217-220.
8. FELICES FJ, GÓMEZ JA, SANMARTÍN AM, MARTÍNEZ A, CANTÓN A, SOLA J. La acción tóxica directa en la intoxicación por organofosforados. *Med Intensiva* 1981; 5: 83-86.
9. PALOP BAIXAJLI R, MORALES OLIVA FJ, RODRÍGUEZ MORENO C, ESPLUGUES J. Intoxicaciones agudas y reacciones alérgicas medicamentosas. Estudio de 532 casos. *Med Clin* 1984; 82: 651-655.
10. DEELIKAN AE, NAMAZIE M, ONG G. Organophosphate poisoning: a Malaysian intensive care experience of one hundred cases. *Med J Malaysia* 1984; 39: 229-233.
11. DU TOIT PW, MULLER FO, VAN TONDER WH, UNGERER MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* 1981; 60: 227-229.
12. SOLÉ VIOLAN J, MOLINERO SOMOLINOS F, MARTÍNEZ CHUECOS J, MARCO MORENO JM, RUBIO SANZ R, RODRÍGUEZ ZARALLO A. Intoxicación aguda por insecticidas anticolinesterásicos (I). Organofosforados. *Med Intensiva* 1985; 9: 114-117.
13. RODRÍGUEZ JL, GONZÁLEZ F, ANSATEGUI M. Intoxicación por pesticidas organofosforados. Estudio epidemiológico, etiológico y terapéutico. *Rev San Hig Pub* 1979; 53: 533-548.
14. SUSSER M, STEIN Z. An outbreak of tri-ortho-cresylphosphate (TOCP) poisoning in Durban. *Br J Industr Med* 1957; 14: 111-120.
15. SMITH HV, SPALDING JMK. Outbreak of paralysis in Morocco due to ortho-cresylphosphate. *Lancet* 1959; 2: 1.019-1.021.
16. VORA DD, DUSTUR DK, BRAGANCA BM. Toxic polyneuritis in Bombay due to orthocresylphosphate poisoning. *J Neurosurg Psychiatr* 1962; 25: 234-242.
17. MORGAN JP, PENOVICH P. Jamaica ginger paralysis. *Arch Neurol* 1978; 35: 530-532.
18. SENENAYAKE N, JEYARATNAM J. Toxic polyneuropathy

- due to gingili oil contaminated with tri-cresyl phosphate affecting adolescent girls in Sri Lanka. *Lancet* 1981; 1: 88-89.
19. MARTÍNEZ CHUECOS J, MOLINERO SOMOLINOS F, SOLÉ VIOLAN J, RUBIO SANS R, PIÑEIRO MARTÍNEZ D, GARCÍA GARCÍA D. Valor de la colinesterasa plasmática en la intoxicación aguda por insecticidas anticolinesterásicos. *Rev Diag Biol* 1985; 34: 37-41.
 20. PÉREZ F, MARTÍNEZ CM, ESTELLÉS E. Patología hepática y colinesterasa plasmática. *Rev Esp Anest Rean* 1981; 28: 183-187.
 21. SÁEZ TORMO G, ROMERO J. Características generales de la actividad enzimática de la colinesterasa plasmática. *Rev Esp Anest Rean* 1981; 28: 159-161.
 22. CANOS JI, ANDREU L, GIL C, OTTE A, BOLINCHES R. Intoxicación por organofosforados. Importancia en medicina preventiva del estudio de la colinesterasa. *Rev Esp Anest Rean* 1981; 28: 179-181.
 23. GANENDRAN A. Organophosphate insecticide poisoning and its management. *Anesth Intensive Care* 1974; 2: 361-368.
 24. THOMPSON WL. Poisoning: the twentieth-century black-death. En: Shoemaker WC, Thompson WL (eds). *Critical care, State of the Art. Society of critical care medicine, California* 1980; 39.
 25. OKONEK S, BAUM PP. Intoxicaciones. En: Schölmerich P, Schuster HP, Schönborn HS, Baum PP, eds. *Cuidados Intensivos en medicina*. Barcelona, Toray SA. 1983; 553-561.
 26. JOHNSON MK. Delayed neurotoxicity induced by organophosphorus compounds. Areas of understanding and ignorance. *Dev Toxicol Environ Sci* 1980; 8: 27-38.
 27. ABOU-DONIA MB. Organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 511-548.
 28. JOHNSON MK. The primary biochemical lesion leading to the delayed neurotoxicity effects of some organophosphorus esters. *J Neurochem* 1974; 23: 785-789.
 29. JOHNSON MK. The delayed-neuropathy caused by some organophosphorus esters, mechanism and challenge. *CRC Crit Rev Toxicol* 1975; 3: 289-316.
 30. MARTÍNEZ CHUECOS J, SOLÉ VIOLAN J. Delayed neurotoxicity produced by fenitrothion. *Arch Toxicol* 1985; 58: 123-124.
 31. WOLTHUIS OL, KEPNER LA. Successful oxime therapy one hour after soman intoxication in the rat. *European J Pharmacol* 1978; 49: 415-425.
 32. BAIGAR J, FUSEK J, PATOCKA N, HRDINA V. Continuous monitoring of the reactivation effect of oximes on blood acetyl cholinesterase in the rats poisoned with organophosphates. *Toxicology* 1981; 21: 71-75.
 33. FRENCH MC, WETHERELL JR, WHITE PDT. The reversal by oximes and their deoximinomethyl analogues of neuromuscular block produced by soman. *Eur J Pharmacol* 1983; 91: 399-409.
 34. SMITH AP, VAN DER WIEL HJ, WOLTHUIS OL. Analysis of oxime-induced neuromuscular recovery in guinea pig, rat and man following soman poisoning in-vitro. *Eur J Pharmacol* 1981; 70: 371-379.
 35. XUE SZ, DING XJ, DING Y. Clinical observation and comparison of the effectiveness of several oxime cholinesterase reactivators. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11 (supl 4): 46-48.
 36. WOLTHUIS OL, CLASON-VAN DER WIEL HJ, VISSER RPLS. The dependence of the blood level of the oxime HS-6 on the severity of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol* 1976; 39: 417-421.
 37. OKONEK S. Probable progress in the therapy of organophosphate poisoning: extracorporeal hemodialysis and hemoperfusion. *Arch Toxicol* 1976; 35: 221-227.
 38. NAGLER J, BRAECKMAN RA, WILLEMS JL, VERPOOTEN GA, DE BROE ME. Combined hemoperfusion-hemodialysis in organophosphate poisoning. *J Appl Toxicol* 1981; 1: 199-201.
 39. KÖPPEL C, FORYCKI Z, IBE K. Hemoperfusion in severe dimethoate poisoning. *Intensive Care Med* 1986; 12: 110-112.
 40. PAVLIK L, MYDLIK M, PUŠKAR V. Role of hemoperfusion in complex treatment of poisonings with organophosphate pesticides. *Vnitřní Lék* 1983; 29: 1.191-1.195.
 41. LESCH P, BLUME BARTHELMS M et al. Hämoperfusion durch verkapselte aktivkohle zur therapie exogener und endogener Intoxikationen. *Klin Wschr* 1976; 54: 509-512.

DISCUSIÓN

J.A. ARMIJO: No dispongo de datos concretos sobre la eficacia que puede tener el carbón activado administrado a dosis repetidas de forma prolongada en este tipo de intoxicación, no tanto para lograr la remisión de los efectos inmediatos como precisamente para evitar ulteriores recidivas, puesto que en el caso de tóxicos con intensa fijación hística y amplio volumen de distribución, la reducción inmediata de los niveles hemáticos observada en una de las diapositivas no es probable que tenga una gran repercusión sobre la eliminación del fár-

maco. Si la administración de carbón activado se prolongara durante varios días, entonces sí que realmente se conseguiría depurar una cantidad importante del tóxico, evitándose la aparición de esta sintomatología secundaria. ¿Tiene alguna opinión sobre esta posible administración muy prolongada de carbón activado?

J. MARTÍNEZ-CHUECOS: La administración de carbón activado fue la medida inicial en la que se basó el protocolo. En los últimos pacientes hemos hecho mayor hincapié en un tratamien-

to catártico mucho más enérgico, dado que hemos visto que una vez es fijado el tóxico a la grasa no hay posibilidad de actuación terapéutica mediante depuración extrarrenal, puesto que la recuperación es muy lenta y se prolonga marcadamente la convalecencia, obligando a instaurar ventilación mecánica con todos los riesgos que ello comporta. La eliminación del tóxico del tracto digestivo es prioritaria, considerando que la cantidad de tóxico extraída por vía de hemoperfusión es una parte ínfima que no representa, según lo descrito en la literatura, más que un 1 % del total de tóxico absorbido. Últimamente hemos utilizado el manitol a dosis altas, del orden de un litro o litro y medio en una hora para intentar provocar una diarrea rápida, que se logra en muchos casos al cabo de dos horas o tres. El carbón activado lo administramos inicialmente a dosis de 20-30 g, incluso cada dos horas, pero en muchos casos no era tolerado y producía vómitos, por lo cual debíamos espaciarlo. Una vez aparecían heces teñidas con carbón dejábamos de administrarlo, puesto que lo único que pretendíamos era eliminar el tóxico ingerido, no utilizarlo como método de depuración.

Una observación interesante es que cuando se utiliza la atropinización mantenida para contrarrestar la sintomatología muscarínica se produce lógicamente una atonía que puede dificultar la evacuación de los contenidos intestinales. Por ello, opino que no debemos conformarnos con una deposición inicial, sino que hay que lograr un volumen considerable de deposiciones, de un litro a un litro y medio.

J. NOLLA: ¿Durante cuánto tiempo debe prolongarse la administración de oximas?

J. MARTÍNEZ-CHUECOS: Nosotros administramos oximas sistemáticamente. Hay estudios experimentales demostrativos de que las oximas reactivan la acetilcolinesterasa y son por consiguiente eficaces. Sin embargo, las series clínicas son poco concluyentes y diversos autores las han desechado de su protocolo terapéutico. En nuestra experiencia no hemos observado reactivación de la colinesterasa plasmática ni mejoría clínica atribuible a las oximas, si bien utilizamos dosis de 10-15 mg/kg repartidos en 3 dosis, es decir, no prolongamos la administración de oximas por temor al efecto bloqueador que según se ha descrito podrían tener sobre la placa motora.

M. REPETTO: He leído muy recientemente una propuesta norteamericana basada en ensayos donde se administró atropina y fisostigmina.

J. MARTÍNEZ-CHUECOS: Efectivamente, hay algunos datos recientes en este sentido pero son a nivel experimental. Según mi información no hay datos sobre la aplicación clínica de fisostigmina y por lo tanto es prematuro sacar conclusiones.

M. REPETTO: Un aspecto que me ha llamado la atención es que determinen la colinesterasa plasmática, pero no la eritrocitaria, cuando en realidad hay grandes diferencias en la inhibición de una o de otra, según el tipo de organofosforado de que se trate. Y, por otra parte, quisiera saber si han intentado determinar la *neurotarget esterase*, mal llamada esterase neurotóxica, en linfocitos para controlar la aparición de toxicidad retardada.

MARTÍNEZ-CHUECOS: En cuanto a la primera observación, ciertamente parece que existe una mayor correlación con la colinesterasa intraeritrocitaria que con la plasmática. Aunque la primera podría guardar mayor relación con la acetilcolinesterasa de las terminaciones de los órganos diana, tampoco está demostrado que exista realmente una relación exacta. En nuestro caso no determinamos la colinesterasa intraeritrocitaria por motivos puramente técnicos.

En cuanto a lo segundo, la determinación de la esterase neurotóxica a nivel de linfocitos es una técnica limitada a unos pocos centros, ninguno de ellos en España. A pesar de algunos intentos no logramos disponer de la técnica, aunque ciertamente nos hubiera gustado utilizarla.

A. LABORDE: En la relación de productos implicados como productores del cuadro de neuropatía retardada aparece clásicamente el ometoato, mientras que en su serie aparece también el dimetoato, lo cual no es de extrañar dado que el ometoato es un metabolito activo del dimetoato, ¿implica esto que el dimetoato forma parte de aquellos organofosforados que deben ser metabolizados y activados para actuar?

La otra pregunta que quería formular al Dr. Martínez-Chuecos, habida cuenta de su amplia experiencia en estudios de seguimiento de pacientes intoxicados por organofosforados, es si han identificado secuelas tales como trastornos de la memoria o alteraciones de las pruebas de comportamiento.

J. MARTÍNEZ-CHUECOS: En cuanto a la primera pregunta sobre el ometoato, el único caso del que tengo referencia en la literatura es el publicado por unos autores franceses creo que en el año 1978. Sin embargo, este caso no se

documentó desde el punto de vista toxicológico, y fue cuestionado por otros investigadores. En cualquier caso, fue muy bien descrito desde el punto de vista clínico y electromiográfico.

Nosotros tuvimos oportunidad de tratar un paciente intoxicado accidentalmente que presentó temblor intencional durante casi seis meses. Progresivamente el cuadro fue remitiendo y quedaron unas parestesias mínimas y un discreto temblor intencional que prácticamente remitió al cabo de dos años. A los tres o cuatro años se hizo una biopsia —es el histograma que he mostrado— en el que había pérdida de fibras gruesas al nivel de siete micras. No disponemos de confirmación toxicológica analítica, pero puesto que se trataba de un accidente por la explosión de un contenedor, no cabe duda acerca del agente causal.

Habida cuenta de que el dimetoato es uno de los cuatro metabolitos activos del dimetoato, no es de extrañar que el dimetoato produjera neurotoxicidad en este otro paciente.

En cuanto a la segunda pregunta, relativa a los efectos sobre la memoria, no hemos podido observarlos, aunque tampoco se ha buscado específicamente. Es posible que existan realmente.

- L. MARRUECOS: Ha comentado en su exposición que había seis casos que mostraron de forma más o menos precoz problemas de motilidad. La pregunta es si este problema motor podría ser un cuadro nicotínico o bien una lesión motora precoz debida al tóxico propiamente dicho, como se ha descrito recientemente en la literatura y comentado como un síndrome intermedio en el *New England Journal of Medicine* del pasado mes de marzo, donde parece diferenciarse una lesión neurológica motora precoz del cuadro nicotínico.
- J. MARTÍNEZ-CHUECOS: Respecto al síndrome intermedio descrito en la *New England Journal of Medicine* el 26 de marzo último en el que refiere diez casos, yo envié hace algunos días una carta al Editor manifestando mi desacuerdo con la descripción de dicho síndrome. Creo que no existe y que se trata simplemente de un síndrome nicotínico prolongado. El hecho de que en el mencionado trabajo se administraran oximas durante dos días puede contrarrestar las manifestaciones nicotínicas durante los dos primeros días, apareciendo éstas al suspender el tratamiento, dada la corta vida media de las oximas. Por otra parte, el hecho de mantener la atropinización más allá de dos días, incluso una semana o diez días, pudo im-

pedir la aparición del síndrome muscarínico, con lo cual solamente se objetivó un síndrome nicotínico en forma de afección motora. Por ello pienso que se trata simplemente de un efecto prolongado; por otra parte, el autor no refiere cuándo aparecen deposiciones diaarreicas, con lo cual no sabemos si se hizo un tratamiento intestinal suficiente o bien continuó absorbiéndose tóxico, y esto explicaría la persistencia de la sintomatología.

- F. FELICES: Quisiera tan sólo comentar que nosotros tenemos cierta experiencia en la utilización de hemoperfusión precoz en intoxicación por organofosforados. Son exactamente 21 pacientes sometidos a hemoperfusión precoz frente a 11 pacientes no sometidos a este procedimiento pero que por lo demás se trataron exactamente igual. Ambos grupos de pacientes no presentaban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a características basales como dosis significativas de atropina previa, intervalo asistencial o colinesterasa plasmática.

Los resultados fueron una mejoría del nivel de conciencia y de la estancia hospitalaria, aunque las diferencias no fueron significativas en el grupo de pacientes que no precisaron asistencia ventilatoria mecánica. La dosis total de atropina fue menor y la recuperación de la acetilcolinesterasa plasmática más rápida en el grupo de pacientes hemoperfundidos.

- J. MARTÍNEZ-CHUECOS: Espero con impaciencia la publicación de esta serie, porque será la más amplia de la literatura. Lo que se deduce de los casos publicados hasta el momento es que una vez se ha absorbido el tóxico la extracción es mínima, del orden del 1 %. Es decir, que si se consigue una eliminación intestinal rápida, la aplicación de la hemoperfusión precoz puede evitar el paso desde la sangre a otros compartimientos como el tejido graso, pero siempre que se aplique de forma precoz.
- F. FELICES: Por supuesto que el resto de medidas terapéuticas fueron absolutamente idénticas en cuanto a eliminación del tóxico del tubo digestivo. Además, a partir de una serie de programas profilácticos que se han puesto en marcha en la región de Murcia, la mayoría de nuestros pacientes llegan ya a la unidad con atropina, lo cual, como es bien sabido, produce cierta atonía gástrica y puede dificultar la absorción del tóxico por el tubo digestivo.
- P. MUNNÉ: Debido a la corta vida media de la mayoría de organofosforados, a su fijación a las grasas y a la utilidad de la atropina, la hemoperfusión no me parece suficientemente jus-

tificada, siendo, además, una técnica agresiva. Sería más objetivo si se midiera el organofosforado retenido en el cartucho, que nos indicaría el grado de depuración, que tiene que ser escaso debido al amplio volumen de distribución de estos pesticidas.

Por otra parte, se puede suponer que hay algún metabolito activo, depurado, pero no detectable por el análisis del cartucho.

Ello sería una explicación a la aparente mejoría clínica que algunos relacionan con la hemoperfusión, pero que es discordante con el porcentaje habitualmente muy bajo de or-

ganofosforado depurado por esta técnica. J. MARTINEZ-CHUECOS: De todas maneras, hay que tener en cuenta que en la hemoperfusión no sólo se elimina el tóxico, sino que se elimina acetilcolina, colinesterasas y otros productos. Es decir, que la mejoría que algunos autores objetivan podría ser también debida a la eliminación de neurotransmisores.

F. FELICES: Solamente quería recordar las dificultades metodológicas que plantean las determinaciones en cartucho, cuyos problemas técnicos son prácticamente insolubles en un hospital normal.