

UNIDAD II
PLAGUICIDAS
DE TIPO ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

CONTENIDOS		
-	Características generales	
-	Toxicocinética toxicodinámica	y
-	Diagnóstico tratamiento	y
-	Pronóstico seguimiento	y

TABLA DE CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
 - A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
 - 1. Organofosforados
 - 2. Carbamatos
 - B. TOXICOCINETICA Y TOXICODINAMICA DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
 - 1. Vías de absorción, procesos de biotransformación y de eliminación
 - 2. Mecanismos de acción sobre el organismo

Ejercicios intratexto
 - C. DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION AGUDA
 - 1. Historia clínica
 - 2. Examen físico
 - 3. Pruebas de laboratorio
 - 4. Diagnóstico diferencial

Ejercicios intratexto
 - D. TRATAMIENTO
 - 1. Primeros auxilios
 - 2. Tratamiento médico

Ejercicios intratexto
 - E. PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO
- III. BIBLIOGRAFIA
- IV. AUTOEVALUACION

OBJETIVO TERMINAL

El estudio de esta unidad le suministrará información útil para comprender **de qué manera actúan** los plaguicidas organofosforados y carbamatos **en el organismo humano**, de tal suerte que le ayude a disminuir - sensiblemente - la posibilidad de equivocarse, tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y seguimiento de personas intoxicadas con estos compuestos.

Le recomendamos, por lo tanto, llevar a cabo las siguientes actividades, una vez haya finalizado la lectura de este material.

1. Describir el proceso bioquímico de acción de estos plaguicidas en el organismo humano.
2. Explicar el papel que juega la acetilcolina en el impulso nervioso.
3. Indicar por qué es importante identificar los efectos muscarínicos y nicotínicos en pacientes intoxicados por plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos.
4. Señalar en qué consiste la diferencia entre el concepto de "irreversibilidad" visto a la luz de los procesos bioquímicos, con respecto de la irreversibilidad desde el punto de vista clínico del tratamiento.
5. Identificar síntomas y signos de intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos indicando el tratamiento que debe suministrarse en cada caso.
6. Señalar los efectos crónicos y retardados que pueden presentarse en pacientes expuestos a estos productos.

I. INTRODUCCION

Al desarrollar los contenidos de la primera unidad, usted entró de una manera general al amplio e interesante mundo de los plaguicidas. Seguramente ha logrado comprender la importancia que éstos tienen sobre todo para la producción agrícola en nuestros países. Sin embargo, los riesgos que conlleva su utilización, hace necesario que profundicemos en el estudio, a partir de esta unidad, sobre los daños que su uso inadecuado provocan en el ser humano, para poder ejecutar las acciones que, como profesionales de la medicina, debemos realizar para salvar el mayor número posible de personas mediante el manejo correcto del paciente intoxicado por plaguicidas.

Esta Unidad II "**Plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos**" le permitirá obtener los conocimientos básicos necesarios para determinar los efectos tóxicos de estos compuestos químicos en el ser humano y adquirir las habilidades necesarias para elevar la calidad de la atención que brinda a los pacientes con intoxicación por organofosforados y carbamatos.

Si usted está listo, adelante, la unidad es suya.

II. PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

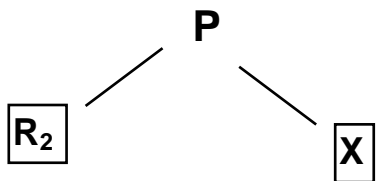
1. Organofosforados

Bajo esta denominación se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean principalmente como insecticidas y nematocidas; sin embargo, algunas de ellas se utilizan también como herbicidas, fungicidas, plastificantes y flúidos hidráulicos (en la industria) y como arma de guerra química.

Los organofosforados son ésteres del ácido fosfórico (unión de un ácido y un alcohol) y una variedad de alcoholes, generalmente liposolubles.

Su estructura básica es:





en donde R_1 y R_2 pueden ser alquilo, alcoxi, ariloxi, amido u otros y X puede ser un grupo haluro, fenoxi, tiofenoxi, fosfato, carboxilato, etc.

Cuando el **átomo que se une al fósforo** con el **doble enlace** es el **oxígeno**, el compuesto se denomina **OXON**, y es un **potente inhibidor** de la enzima **colinesterasa** y de otras esterases. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, para prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados **presentan** un átomo de **azufre en vez** del átomo de **oxígeno**. Estos organofosforados se denominan **TIONES**. Los **tiones** son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero **penetran** las membranas biológicas más **rápidamente** que los **oxones**. La sustitución de uno de los radicales oxígenos del átomo de fósforo, por un átomo de flúor, formando el fluorofosfato de alquilo correspondiente, generalmente potencia su acción anticolinesterásica y, especialmente, dificulta la regeneración de las enzimas inhibidas.

En el ambiente, los **tiones** se **convierten en oxones** por acción del oxígeno y la luz solar, y **en el organismo por acción de las enzimas microsomales del hígado**. En otras palabras, los **tiones** son sustancias **altamente tóxicas** por su **habilidad de atravesar las barreras biológicas** y por la **facilidad de convertirse en oxones dentro del organismo**.

Los efectos fisiológicos dañinos de estos compuestos se descubrieron a finales de la década de los treinta, pero no fue sino hasta la década siguiente que empezaron a comercializarse como plaguicidas.

Dentro de las propiedades fisicoquímicas de los organofosforados podemos resaltar las siguientes.

- La mayor parte de ellos son liposolubles, lo que favorece su penetración al organismo.

- Poseen baja presión de vapor, con excepción de algunos pocos (por ejemplo, el diclorvos). Esto los hace poco volátiles.
- La principal forma de degradación en el ambiente es la **hidrólisis**, especialmente bajo condiciones **alcalinas**, lo que tiene importancia en el proceso de destrucción del plaguicida.

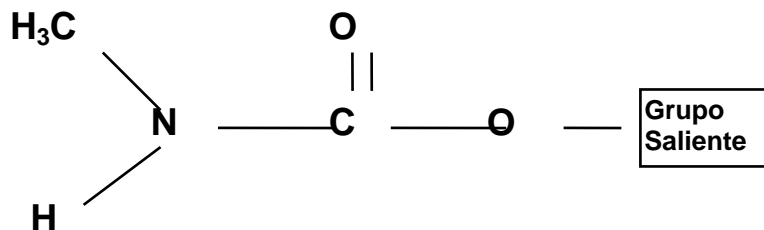
A continuación se presentan ejemplos de nombres comerciales y comunes de los plaguicidas organofosforados más conocidos.

NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL
Pirimiphos-methyl	Actellic
Pyrazophos	Afugan
Fenitrothion	Agrotion
Coumaphos	Asuntol, Co-Ral
Fenthion	Baytex, Lebaycid
Dicrotophos	Bidrin
Phenthoate	Cidial 50L
Terbuphos	Counter
Profenophos	Curacron, Tambo
Azinphos-methyl	Gusathion
Triazophos	Hostathion
Isoxathion	Karphos
Malathion	Maltox, Carbofos, Cythion
Ethoprop	Mocap
Fenamiphos	Nemacur
Diazinon	Spectracide Diazinon, Basodin
Methamidophos	Tamaron, Metamidofos, Monitor, M.T.D.
Tetraclorvinphos	Tetraclorvinfos, Gardona
Parathion	Thiophos, Folidol, Bladan
Triclorphon	Triclorphon, Dipterex
DDVP, Dichlorvos	Vapona

2. **Carbamatos**

El grupo químico de los carbamatos corresponde a ésteres derivados de los ácidos N-metil ó dimetil carbámico y comprende más de 25 compuestos que se emplean como insecticidas y algunos como fungicidas, herbicidas o nematocidas .

La estructura básica de los carbamatos es la siguiente:



Del mismo modo que los organofosforados, los carbamatos son fácilmente hidrolizables en soluciones alcalinas

Seguidamente se incluyen ejemplos de nombres de plaguicidas carbamatos más conocidos.

NOMBRE COMUN

NOMBRE COMERCIAL

Aldicarb	Aldicarb, Temik
Propoxur	Baygon, Uden, Okocebo
Benomyl	Benlate
Carbofuran	Curater, Furadan, Carbofuran
Methomyl	Lannate, Nodrin
Methiocarb	MesuroI

B. TOXICOCINETICA Y TOXICODINAMICA DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

1. Vías de absorción, procesos de biotransformación y de eliminación

Los organofosforados ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva.

Las dos primeras constituyen las rutas más comunes de penetración en intoxicaciones laborales y la última es más frecuente en intoxicaciones de otro origen.

Las propiedades liposolubles de estas sustancias y el tipo de disolvente que se emplea con el ingrediente activo (parte biológicamente activa del plaguicida), unidos a las frecuentes lesiones cutáneas que suele presentar el individuo que las manipula, **facilitan** su penetración por esa vía.

Por inhalación se absorben cuando se trabaja durante su formulación, mezcla, aplicación o almacenamiento, o cuando se presentan incendios o derrames.

El ingreso por vía oral ocurre mediante ingestión voluntaria o accidental, o por alimentos que hayan sido **excesivamente** expuestos a estos plaguicidas.

La vida media de los compuestos organofosforados y de sus productos de biotransformación, es decir, de conversión metabólica, es relativamente corta. Dicho proceso de transformación se lleva a cabo mediante la presencia de enzimas oxidasas, hidrolasas y glutatión-S-transferasas, principalmente hepáticas y puede dar como resultado metabolitos más tóxicos.

La **eliminación** de los organofosforados es **rápida** y tiene lugar por la **orina** y, en menor cantidad, por heces y aire expirado; su **máxima excreción** se alcanza a los **dos días**; luego disminuye rápidamente.

Los carbamatos, del mismo modo que los organofosforados, ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva. **No se acumulan** en el organismo; su biotransformación se realiza a través de tres mecanismos básicos: **hidrólisis, oxidación y conjugación**. La eliminación se hace principalmente por vía urinaria.

2. **Mecanismos de acción sobre el organismo**

Aunque los organofosforados y los carbamatos poseen grupos químicos diferentes, el **mecanismo a través** del cual producen **toxicidad** es **similar** y se asocia con la **inhibición de la acetil-colinesterasa (ACh)**, la enzima responsable de la **destrucción y terminación** de la **actividad biológica** del **neurotransmisor acetilcolina (AC)**. Con la acumulación de la AC se altera el funcionamiento normal del impulso nervioso.

En el caso de algunos organofosforados se inhibe también la esterasa neuropática (NTE) y esta inhibición, junto con el incremento del Ca^{2+} intracelular por alteración de la enzima calcio-calmodulina-quinasa II, parecen constituir el mecanismo de producción de la neuropatía retardada. La NTE puede ser utilizada como un

biomarcador de efecto, predictor del desarrollo de neuropatía periférica retardada inducida por organofosforados.

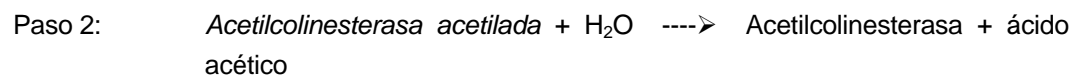
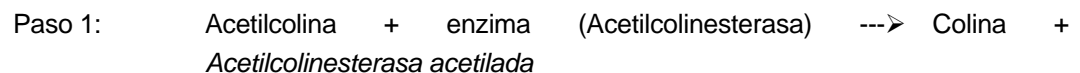
Analicemos, en primer lugar, de qué manera la enzima acetil-colinesterasa actúa sobre la acetilcolina, para luego estudiar la forma como los organofosforados y los carbamatos afectan la actividad de la colinesterasa, alterando de esta manera, la función de la acetilcolina en la transmisión de los impulsos nerviosos.

En el citoplasma de la terminal axónica de las neuronas presinápticas del tipo colinérgico, que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor, existen unas vesículas especiales que contienen acetilcolina. El impulso nervioso causa la liberación de este neurotransmisor al espacio sináptico; la acetilcolina se difunde en el espacio sináptico hasta ponerse en contacto con un receptor colinérgico específico, situado en la membrana post-sináptica. Este receptor es de naturaleza proteínica con alta afinidad por la acetilcolina. Por acción de esta última, se modifica la conformación del receptor, provocando cambios en la permeabilidad de la membrana a los cationes de sodio y potasio o ambos, lo que altera el potencial de membrana de la neurona post-sináptica, haciéndola participe de la transmisión del impulso nervioso.

Las sinapsis colinérgicas se localizan en las fibras nerviosas autónomas preganglionares, en todas las fibras parasimpáticas posganglionares, en las terminaciones nerviosas a la médula adrenal (que embriológicamente hablando es un ganglio), y en terminaciones nerviosas a ciertas glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. Las sinapsis neuromusculares también son colinérgicas.

Se conocen dos tipos de sinapsis colinérgicas: las **muscarínicas** y las **nicotínicas**, que se diferencian entre sí por el tipo de receptor, su localización y su función fisiológica. Reciben su nombre debido a que la nicotina y la muscarina producen una **respuesta similar** a aquella de la **acetilcolina**. Las **sinapsis neuromusculares** y las **preganglionares** son **nicotínicas**, mientras que las **post-ganglionares** son generalmente del tipo **muscarínico**. Las sinapsis nicotínicas son inhibidas por curare o su principal sustancia activa, la d-tubocurarina, mientras que las sinapsis muscarínicas son inhibidas por atropina. Los **receptores condicionan los signos y síntomas** de los **efectos muscarínicos y nicotínicos**.

La acetilcolinesterasa produce, como hemos dicho, la inactivación de la acetilcolina, con la consiguiente interrupción de la transmisión del impulso nervioso. La acción de la acetilcolina es muy rápida : se estima que es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en ácido acético y colina en 1 milisegundo. La reacción química producida en este proceso es:



La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la figura No. 1 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica.

Las colinesterasas, es decir, las enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina pueden ser de dos tipos, a saber:

- La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo **e**, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos.
- La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo **s**, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Dicha enzima también es inhibida por los plaguicidas organofosforados y carbamatos, pero **sin** manifestación de **síntomas clínicos**.

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES

COLINESTERASA VERDADERA : *Biomarcador de elección para utilizar en los sistemas de vigilancia de la exposición crónica y en casos de intoxicación aguda.*

PSEUDOCOLINESTERASA : *La medición de su actividad constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas*

ESTERASA NEUROPATICA (NTE) : *Se utiliza para el diagnóstico de la neuropatía retardada producida por algunos plaguicidas OF. Se determina en linfocitos humanos.*

Veamos seguidamente de qué manera los plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos actúan sobre el organismo humano inhibiendo, como hemos dicho, la **actividad colinesterásica**, es decir, comportándose como sustancias **anticolinesterásicas** (permitiendo así que la acetilcolina siga ejerciendo su actividad).

Estos compuestos reaccionan con la enzima de manera similar a la acetilcolina:

PASO 1: $AB + \text{acetilcolinesterasa} \text{ ----} \rightarrow B + \text{acetilcolinesterasa modificada (A)}$

PASO 2: $\text{Acetilcolinesterasa modificada (A)} + \text{H}_2\text{O} \text{ ----} \rightarrow A + \text{Acetilcolinesterasa}$.

AB representa la molécula del organofosforado o carbamato. En el primer paso, la parte ácida (**A**) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (**B**).

En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida (**A**) del plaguicida, dejando la enzima libre y, por lo tanto, **reactivada**. Este proceso de reactivación dura menos tiempo con los carbamatos, mientras que con los organofosforados puede ser mucho más prolongado e incluso llegar a ser **irreversible**. De ahí que, clínicamente hablando, los carbamatos se consideran **inhibidores reversibles**, por cuanto, en poco tiempo dejan la enzima libre, mientras que a los organofosforados se les llama **inhibidores irreversibles** ya que, como acabamos de anotar, el proceso de reactivación tarda mucho más tiempo, lo que hace que la enzima pierda sus propiedades catalizadoras.

Una vez comprendida la forma como éstos compuestos actúan en el organismo humano, el problema se reduce a determinar qué compuestos pueden utilizarse como antídotos. Así tenemos, entonces que, para la intoxicación tanto con plaguicidas organofosforados como con carbamatos, deben emplearse **bloqueadores** de los receptores colinérgicos (atropina, por ejemplo). De esta forma se impide que el **exceso** de **acetilcolina** continúe actuando sobre el receptor. En el caso de los organofosforados también puede hacerse necesario reactivar la enzima. Esta reactivación de la enzima fosforilada puede **acelerarse** utilizando **oximas**, que actuarán liberando el grupo ácido que se ha incorporado al centro activo de la enzima. En las **intoxicaciones** con **carbamatos**, está contraindicado utilizar **oximas** como antídoto.

La **estructura química** de cada organofosforado tiene **importancia** respecto a su **efecto** sobre la enzima, al aumentar o disminuir la reactividad del átomo de fósforo con grupos nucleofílicos ; es decir, la **estructura** de estos compuestos influyen sobre el nivel de **toxicidad**. Se ha observado, además, que puede existir selectividad en la inhibición de la colinesterasa plasmática o de la eritrocitaria,

según el tipo de compuesto organofosforado de que se trate. Por ejemplo, los siguientes compuestos producen una mayor inhibición de la pseudocolinesterasa: clorpirifós, demetón, diazinón, diclorvós, malatión, mipafóx y triclorfón; una mayor inhibición de la colinesterasa eritrocitaria la producen el dimefós, mevinfós, paratión y metilparatión. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida en forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática depende del tipo de derivado del ácido fosfórico y de la síntesis de nuevas moléculas de enzima.

La estructura química del carbamato también es importante para predecir el grado de toxicidad, pero en este caso la razón es diferente a la ya explicada con los organofosforados. Los carbamatos más tóxicos son aquellos que mejor se acoplan al centro activo de la enzima (ejemplos: Carbofuran, Aldicarb, metomil). La reactividad química de los carbamatos es muy similar en todos ellos.

C. DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION AGUDA

1. Historia clínica

La historia clínica debe enfatizar la búsqueda de antecedentes laborales de la persona intoxicada, esta información es de gran importancia no sólo para determinar si la intoxicación es de origen laboral, accidental, o con fines de suicidio, sino para recoger datos útiles, que permitan conocer, al máximo, detalles tales como:

- Vía(s) de penetración y tiempo de exposición.
- Composición química del plaguicida, (siempre y cuando pueda revisarse la etiqueta o la persona esté en capacidad de suministrar esa información).
- Cantidad de producto a que ha sido expuesto el paciente.
- Tratamientos caseros que se hayan administrado.
- Posible contaminación de otras personas.
- Otros

2. Examen físico

En el momento de efectuar el examen físico debe tenerse presente que en la intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasas, la aparición de signos y síntomas depende del grado de inhibición de la enzima y, en alguna medida, de la rapidez de este proceso. Los signos y síntomas pueden variar en intensidad y frecuencia, según el grado de intoxicación. En la intoxicación por organofosforados se pueden presentar tres formas clínicas: La primera es la intoxicación aguda ; la segunda, el síndrome intermedio y la última, la neurotoxicidad. tardía. En la intoxicación por carbamatos solo se presenta intoxicación aguda ya que son rápidamente degradados. En el cuadro siguiente se encuentran las manifestaciones clínicas de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, entendiéndose entonces, que solo las manifestaciones de la intoxicación aguda son comunes para organofosforados y carbamatos.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

INTOXICACION AGUDA (ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS)	NEUROTOXICIDAD INTERMEDIA O SINDROME INTERMEDIO (ORGANOFOSFORADOS NEUROTOXICOS)	NEUROTOXICIDAD TARDIA (ORGANOFOSFORADOS NEUROTOXICOS)
<p>INICIO: Rápido, pero depende de la vía de absorción; de la cantidad y tipo de producto.</p> <p>LEVE: Debilidad, intranquilidad, mareo, cefalea, visión borrosa, epífora, miosis, sialorrea, náuseas, vómito, pérdida del apetito, dolor abdominal, espasmo bronquial moderado.</p> <p>MODERADA: Debilidad generalizada de aparición súbita, sudoración, cefalea, miosis, nistagmus, visión borrosa, contractura de músculos faciales, temblor de manos, y otras partes del cuerpo, fasciculaciones, excitación, trastornos en la marcha y sensación de dificultad respiratoria, broncorrea, broncoconstricción, estertores crepitantes, cianosis de las mucosas, bradicardia, sialorrea, dolor abdominal, diarrea.</p> <p>SEVERA: Temblor súbito, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, trastornos psíquicos, intensa cianosis de las mucosas, hipersecreción bronquial, incontinencia de esfínteres, midriasis (si el paciente está hipóxico), edema pulmonar no cardiogénico, coma, muerte por falla cardíaca o respiratoria.</p> <p>PRONOSTICO: La recuperación depende del grado de intoxicación y del manejo del paciente. Según tipo de organofosforado que produjo la intoxicación, pueden aparecer efectos tardíos.</p>	<p>INICIO: Aparece súbitamente 24 a 96 horas después de intoxicación aguda.</p> <p>Se presenta debilidad y parálisis de nervios craneales. Debilidad músculos proximales de extremidades y flexores del cuello. Debilidad y parálisis de músculos respiratorios.</p> <p>PRONOSTICO: Recuperación en 5 - 20 días y, si el manejo es adecuado, generalmente no quedan secuelas.</p>	<p>INICIO: 1 a 3 semanas después de exposición, con o sin cuadro previo de intoxicación aguda.</p> <p>Se presentan calambres, sensación de quemadura y dolor sordo o punzante simétrico en pantorrillas y menos frecuente en tobillos y pies; parestesias en pies y piernas. Luego, debilidad de músculos peroneos, con caída del pie, seguida de disminución de sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura en extremidades inferiores y en menor grado, en extremidades superiores y atrofia muscular.</p> <p>Signo de Romberg; pérdida de reflejos aquilianos y de contractura de tobillo. Finalmente, se instala parálisis que afecta miembros inferiores, pero también puede alcanzar los superiores.</p> <p>PRONOSTICO: Después de un adecuado tratamiento de sostén, la recuperación se puede presentar entre 6 a 18 meses, luego del inicio del déficit neurológico. En casos severos puede quedar algún tipo de secuelas.</p>

Dependiendo de la actividad de los organofosforados o carbamatos, a nivel de los **receptores muscarínicos o nicotínicos**, los signos y síntomas de la intoxicación pueden agruparse, a su vez, en tres síndromes de base colinérgica, a saber: el **muscarínico**, el **nicotínico**, y el del **sistema nervioso central**.

A continuación se presentan los signos y síntomas más frecuentes según receptores afectados.

SINDROME MUSCARINICO *	
OJOS	Dificultad de acomodación Epífora Hiperemia conjuntival Miosis Visión borrosa
MEMBRANAS MUCOSAS	Hiperemia Rinorrea
PULMON-BRONQUIOS	Broncorrea Cianosis Disnea Dolor torácico Espiración difícil por broncoconstricción y broncorrea Tos
TRACTO DIGESTIVO	Anorexia Cólico Incontinencia fecal Diarrea Náuseas Sialorrea Tenesmo Vómito
CORAZON-VASOS	Bloqueo cardíaco Bradicardia Arritmias Hipotensión
VEJIGA	Disuria Micción involuntaria
PIEL	Diaforesis
GLANDULAS EXOCRINAS	Hipersecreción Sudoración

* **Receptores muscarínicos especialmente en músculo liso, corazón y glándulas exocrinas.**

SINDROME NICOTINICO	
SINAPSIS GANGLIONARES	Cefalea Hipertensión pasajera Mareo Palidez Taquicardia
MUSCULO ESQUELETICO (Placa motora)	Calambres Debilidad generalizada (incl. músculos respiratorios) Fasciculaciones Mialgias Parálisis flácida

SINDROME DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Ansiedad Ataxia Babinski Cefalea Coma Confusión Convulsiones Depresión Depresión de centros respiratorio y circulatorio Perturbación mental Irritabilidad Somnolencia

3. Pruebas de laboratorio

La determinación de la actividad colinesterásica en sangre es la prueba de laboratorio que se utiliza como ayuda diagnóstica en la intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos.

En la actualidad se cuenta con una amplia gama de métodos de laboratorio para medir la inhibición de la colinesterasa, los cuales se utilizan de acuerdo con los recursos disponibles en cada país. Es muy importante tener presente, al momento de interpretar un resultado de la actividad de la colinesterasa, cuál fue el método utilizado y los valores normales que se obtienen localmente con ese método. A continuación se describen los más conocidos y utilizados actualmente:

VALORES DE ACTIVIDAD COLINESTERASICA SEGUN DIFERENTES METODOS

METODO	SUSTRATO	TEMPERATURA °C	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
Tintométrico Papeles reactivos para determinar ACh [Pharmachim CheA-R]		24 - 45	Plasma o suero	Normales 2,3 - 3,5 Elevados: 4.0 - 5,0 Ligeramente disminuídos: 1,8 - 2,0 Moderadam. disminuídos: 1,5 - 1,6 Fuertemen. disminuídos: 1,0 Excesiv. disminuídos: 0,0 - 0,5	UI/ml
Tintométrico (Edson) [Lovibond ^R]	Perclorato de acetilcolina	10 - 45	Sangre total	Normales 100% y 87,5% Sobree Exposición 75% y 62,5% Sobree expos. seria 50% y 37,5% Sobree exp. muy seria 25%, 12,5 y 0%.	Porcentaje de actividad

VALORES DE ACTIVIDAD COLINESTERASICA

SEGUN DIFERENTES METODOS (continuación)

METODO	SUSTRATO	TEMPERATURA °C	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
Electrométrico (Michel) ▲ Ph	Cloruro o bromuro de acetilcolina	25	Eritrocitos Plasma	Hombres 0,766 ± 0.007 Mujeres 0,750 ± 0.008 Hombres 0,953 ± 0.012 Mujeres 0,817 ± 0.017	▲ pH/hora
Espectrofotométrico [Merck [®]] ▲ A 405 nm	Yoduro de S-butiril-tiocolina	25	Suero o Plasma	Hombres 2,3 - 7,4 Mujeres 2,0 - 6,7	KU/l
Espectrofotométrico [Boehringer [®]] ▲ A 405 nm	Yoduro de butiriltiocolina	25 30 37	Suero o Plasma	Niños, hombres, mujeres >40 años 25°C = 3.500 - 8.500 30°C = 4.300 - 10.500 37°C = 5.400 - 13.200 Mujeres (16-39 años) no embarazadas y sin anticonceptivos orales 25°C = 2.800 - 7.400 30°C = 3.500 - 9.200 37°C = 4.300 - 11.500 Mujeres (18-41 años) embarazadas o tomando anticonceptivos orales 25°C = 2.400 - 6.000 30°C = 3.000 - 7.400 37°C = 3.700 - 9.300	U/l
Espectrofotométrico [Colorímetro EQM Research] ▲ A 440 nm	Yoduro de acetilcolina	21 - 40	Eritrocitos	X 3,6 U/ml (1,79 - 5,22) X 25,0 U/g Hb (20,5 - 32,9) X 2,9 KU/l (892 U.A.) ^{b)}	U/ml U/g Hb
	Yoduro de butiriltiocolina		Plasma	X 2,86 U/ml (1,92-4,03)	
Titrimétrico (Consumo de NaOH 0.01N)				0.34 - 0.45 Permissible 0.30 - 0.34 Exposición <0.30 Presuntivo de intoxicación	ml NaOH 0.01N

a) UI = Unidad Internacional: cantidad de enzima que cataliza la transformación de un micromole de sustrato por minuto bajo condiciones específicas.
Katal: Unidad de enzima que cataliza la transformación de un mole de sustrato por segundo bajo condiciones específicas.

b) Unidad Arbitraria: 1000 X Absorbancia de la enzima/Absorbancia de la hemoglobina

AL MOMENTO DE INTERPRETAR UN RESULTADO DE COLINESTERASA, VERIFIQUE EL METODO UTILIZADO Y LOS VALORES NORMALES CON ESTE METODO.

Los métodos tintométricos (los papeles reactivos Pharmachim CheA^R y el método Lovibond^R) y el espectrofotométrico con el colorímetro EQM Research^R se consideran métodos de campo. Los otros métodos espectrofotométricos, el electrométrico de Michel y el titrimétrico requieren procesamiento de los especímenes de sangre en un laboratorio.

Es importante recordar que el descenso de la pseudocolinesterasa en el plasma y/o de la actividad colinesterásica de los eritrocitos, constituyen los índices bioquímicos más relevantes para el diagnóstico, ya que hacen evidente la absorción de organofosforados y carbamatos.

Si el diagnóstico de la intoxicación se basa en la inhibición de la actividad colinesterásica, éste debe hacerse cuando la disminución sea del 25% o más.

La depresión enzimática aparece por lo general inmediatamente después de producirse una absorción significativa de los inhibidores, o dentro de las 24 horas siguientes.

La enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera, persiste generalmente por varios días, hasta unas pocas semanas; en cambio, la eritrocitaria permanece deprimida por más tiempo (algunas veces de uno a tres meses), motivo por el cual la determinación de sus niveles constituye **el análisis de elección en los sistemas de vigilancia para intoxicación crónica.**

Para una adecuada interpretación de los resultados de laboratorio, es necesario recordar que, en ciertas condiciones, la actividad colinesterásica plasmática y eritrocitaria está disminuida en ausencia de inhibición química, ya que alrededor del 3% de los individuos tienen un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente. Los pacientes con parasitismo intestinal, enfermedad hepática avanzada, desnutrición, alcoholismo crónico y diabetes (entre otras), muestran baja actividad de colinesterasa plasmática.

Otras pruebas de laboratorio pueden practicarse en la orina ya que los organofosforados son hidrolizados en el organismo a fosfatos alquílicos y fenoles, que a menudo pueden determinarse en la orina hasta 48 horas después de transcurrida la exposición.

En el caso de los carbamatos es posible utilizar como indicadores biológicos algunos de sus metabolitos en orina, empleando cromatografía de gases; tal sucede con el 1-naftol en la exposición a carbaril y con el 2-isopropoxifenol en la del propoxur.

Además de las pruebas de laboratorio ya señaladas, pueden efectuarse otras que contribuyen a definir, con mayor precisión, otras alteraciones presentes en este tipo de intoxicación, tales como hipoxemia, acidosis metabólica, hiperglicemia, hiperkalemia, niveles disminuidos de alanino amino transferasa (ALAT) y aspartato aminotransferasa (ASAT), aumento de gamaglobulina, trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinopenia, leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia; esta última se presenta en intoxicaciones agudas.

Sin embargo, no espere los resultados del laboratorio para iniciar el tratamiento de una persona intoxicada, sobre todo si los datos orientan hacia la presencia de plaguicidas organofosforados y carbamatos.

Dado el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes, ya sea porque el paciente no está en condiciones de suministrar datos para una adecuada historia clínica, o porque no lo acompaña una persona que pueda brindar la información requerida. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico de una intoxicación por organofosforados y carbamatos, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina.

La prueba atropínica consiste en administrar sulfato de atropina al 1 X 1000 en una dosis única de 1 mg en adultos y 0.01 mg/kg en los niños, por vía intravenosa y observar al paciente. Si el paciente no tiene una intoxicación por organofosforados o carbamatos, aparecerá en pocos minutos taquicardia, rubicundez facial, sequedad de la boca y midriasis. Ninguno de estos signos y síntomas aparecerán si realmente se trata de una intoxicación por organofosforados o carbamatos.

4. Diagnóstico diferencial

Debido a que existen algunas patologías o situaciones que pueden ser semejantes al cuadro presentado por los intoxicados con inhibidores de las colinesterasas, es necesario conocerlas, para establecer -en el menor tiempo posible-, el diagnóstico diferencial que asegure una conducta terapéutica acertada. Podemos mencionar, como las más relevantes, las siguientes:

- Síndrome convulsivo
- Estado de coma hipo e hiperglicémico
- Estados de coma provocados por otras causas
- Intoxicaciones con otros tóxicos, tales como fluoracetato de sodio, hidrocarburos clorados, depresores del sistema nervioso central (como los alcoholes etílico y metílico, los opiáceos).
- Intoxicación parálitica por mariscos (marea roja)
- Cuadros neuropsiquiátricos, como neurosis conversiva
- Enfermedad diarreica aguda
- Edema pulmonar agudo asociado a otras etiologías
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hiperreactividad bronquial
- Micetismo (intoxicación por hongos)

La clave para evitar errores consiste en conocer los antecedentes de exposición, la realización de una buena historia clínica y un buen examen físico recordando los síndromes nicotínico, muscarínico y del SNC, propios de la intoxicación por inhibidores de colinesterasa.

D. TRATAMIENTO

1. MEDIDAS DE SOPORTE DE LAS FUNCIONES VITALES.

Las medidas de soporte juegan un rol muy importante para la atención de pacientes con intoxicación aguda por plaguicidas. Muchas veces de su adecuada aplicación depende la vida del paciente. Si se sospecha que existe intoxicación aguda por plaguicidas, debe brindarse atención médica inmediata.

Vigile las vías respiratorias

- Garantice permeabilidad de las vías respiratorias, retire cuerpos extraños, restos de vómito y aspire secreciones.

- Si el paciente está inconsciente, colóquelo en posición de decúbito lateral izquierdo.
- Vigilar la respiración, si ésta se encuentra deprimida debe administrarse oxígeno húmedo a un flujo de 4 - 6 L /min., o aplicar ventilación pulmonar asistida.
- En falla respiratoria severa, debe mantenerse la ventilación mecánica pulmonar durante el tiempo necesario. La mejoría clínica y la concentración de los gases arteriales son parámetros útiles para determinar cuando retirar el ventilador.

Vigile la función cardiopulmonar

- En los casos en que se presente depresión cardiorrespiratoria deben realizarse las maniobras de resucitación, monitoreo de funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria).
- Canalice vena para administrar líquidos (solución salina isotónica, suero glucosado etc.), evitar el desequilibrio hidroelectrolítico y administrar medicamentos, tales como el diazepam para tratar las convulsiones.

2. ELIMINACIÓN DE LA SUSTANCIA TÓXICA.

El objetivo del rescate o eliminación de la sustancia tóxica está dirigido a dos aspectos fundamentales.

- a) Disminuir o evitar la absorción por medio de las medidas de descontaminación.
- b) Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

Descontaminación: Va a depender de la vía de penetración, tiempo transcurrido desde el momento de la exposición, tipo de formulación, etc.

Quien la realice debe tomar las todas las medidas para evitar su propia contaminación.

- **Vía inhalatoria**

⇒ Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado.

⇒ Administrar oxígeno.

- **Vía cutánea**

⇒ Quitar la ropa, lavar el cabello y la piel contaminada con abundante agua y jabón, haciendo énfasis en los espacios interdigitales y debajo de las uñas. Utilizar guantes impermeables y evitar friccionar con violencia. Debe evitarse la manipulación de ropas y otros objetos contaminados sin tomar las debidas precauciones.

⇒ En caso de contacto ocular, irrigar con abundante agua o solución salina isotónica a baja presión durante 15 minutos o más.

- **Vía digestiva**

Si el paciente está consciente administrar carbón activado a las siguientes dosis:

⇒

Adultos 1 g/kg de peso corporal diluídos en 300 ml de agua.

Niños 0.5 g/kg de peso corporal diluídos en 100 ml de agua.

⇒ Lavado gástrico.

En los casos de alteración del estado de consciencia debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la entubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico. De la aplicación adecuada de la técnica del lavado gástrico depende el éxito de esta maniobra.

La máxima utilidad del lavado gástrico es las primeras 4 horas posterior a la ingesta.

Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico, posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, con solución de bicarbonato de sodio al 5 % o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto y hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico. En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad.

Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 - 300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.

Cuando el tóxico ingerido contiene como vehículo un hidrocarburo derivado del petróleo, como por ejemplo kerosene, se deben extremar las medidas de protección de la vía respiratoria antes de realizar las maniobras de rescate digestivo, por el riesgo de producir neumonitis química por aspiración.

Concluido el lavado gástrico se debe administrar una dosis de carbón activado que puede repetirse cada 4 horas de ser necesario a 0.5 g/kg de peso corporal en adultos y en los niños a 0.25 g/kg de peso corporal.

Cuando se administra carbón activado éste debe ir asociado al uso de catárticos (si el paciente no presenta diarrea). Las dosis de los catárticos más conocidos son:

Sulfato de Magnesio o de Sodio (tener precaución con los pacientes que presentan alteración de la función renal o cardíaca) :

Adultos y mayores de 12 años : 20 - 30 g

Menores de 12 años : 250 mg/kg de peso corporal.

Sorbitol

Adultos y mayores de 12 años : 1 g/kg de peso corporal

Menores de 12 años : 0.5 g/kg de peso corporal.

Manitol

3 - 4 ml/kg de peso corporal.

Cuando no se disponga de carbón activado ni se cuente con los medios adecuados para realizar lavado gástrico y si el paciente está consciente, se puede recurrir a la inducción del vómito, el cual puede realizarse por medio de maniobras mecánicas o administrando jarabe de ipecacuana.

Dosis de del Jarabe de Ipeca:

EDAD	DOSIS	FLUIDO
6 a 12 meses	5 ml	10 ml / kg
13 meses a 5 años	7.5 ml	15 ml / kg
6 a 12 años	15 ml	120 - 240 ml
Mayores de 12 años	30 ml	200 - 300 ml

Si a los 20 - 30 minutos no se ha producido el vómito se puede repetir la dosis, si aún no se presenta realizar lavado gástrico.

Aumentar la excreción del tóxico

Para favorecer la eliminación del tóxico absorbido debe mantenerse una diuresis de por lo menos 50 - 60 ml/hora.

3. ANTÍDOTOS.

Para tratar la intoxicación por organofosforados y carbamatos se debe utilizar como antídoto **atropina** y en el caso de los organofosforados puede ser necesaria la utilización de **oximas** (Pralidoxima u Obidoxima)

Al definir una conducta terapéutica utilizando atropina, es necesario tomar en consideración que el objetivo de la terapia es antagonizar los efectos producidos por la excesiva concentración de la acetilcolina. La atropina no reactiva la colinesterasa ni acelera la eliminación de los organofosforados, sino que controla las manifestaciones **muscarínicas**, no así las nicotínicas.

Nunca debe atropinizarse a un paciente cianótico. Antes de administrar atropina, debe suministrarse adecuada oxigenación tisular con el fin de minimizar el riesgo de fibrilación ventricular.

Administrar atropina muy lentamente por la vía intravenosa.

Dosis :

Adultos : 1 - 5 mg /dosis

Niños 0.01 - 0.05 mg/kg de peso corporal

La dosis debe aplicarse cada 5 a 10 minutos hasta obtener la atropinización (rubor facial, sequedad de las mucosas, taquicardia, midriasis).

Lograda la atropinización, debe mantenerse el tiempo necesario hasta obtener la mejoría clínica. La atropina no debe suspenderse bruscamente para evitar el fenómeno de rebote (reintoxicación). La dosis se va disminuyendo al tiempo que se vigila que no aparezcan nuevamente manifestaciones clínicas de intoxicación, en cuyo caso debe reiniciarse la dosis previa de atropina.

El delirio, la agitación psicomotriz y las arritmias cardíacas son los principales signos de toxicidad atropínica; al aparecer éstos debe suspenderse la administración del fármaco.

Cuando se utilizan **oximas** en el tratamiento, se debe recordar que **se indican solamente en intoxicación por organofosforados**, ya que ellas actúan reactivando la enzima acetilcolinesterasa al liberarla de la molécula del plaguicida. Se contrarresta así las manifestaciones nicotínicas y de sistema nervioso central. Deben utilizarse en las primeras 24 a 36 horas del inicio de la intoxicación.

Las oximas más utilizadas son la pralidoxima y la obidoxima, las cuales se conocen con los siguientes nombres:

Protopam^R o 2 - PAM^R : Cloruro de pralidoxima

Contrathion^R : Mesilato de pralidoxima

Toxogonin^R : Cloruro de obidoxima

La dosis de **pralidoxima** debe administrarse de acuerdo con el siguiente esquema:

Dosis inicial:

⇒ Adultos y niños mayores de 12 años : 1 - 2 g diluidos en 100 - 200 ml de suero glucosado al 5% ó solución salina isotónica. Pasar a no más de 0.2 gramos por minuto (10 - 20 ml/min.).

⇒ Niños menores de 12 años : 20 - 40 mg/kg. de peso corporal, diluido en solución a razón de 10 ml/kg de peso corporal. Debe inyectarse muy lentamente.

Continuar con una infusión de mantenimiento de una solución al 1% (1 g en 100 ml de solución salina isotónica). Administrar a la dosis de 200 - 500 mg/hora en adultos y 5 - 10 mg/kg/hora en niños.

Si no es posible administrar el medicamento por vía intravenosa puede hacerse mediante inyección intramuscular profunda.

Por el riesgo de una crisis hipertensiva o una falla respiratoria, debe vigilarse la presión arterial y el patrón respiratorio. Si esto ocurriera, es necesario suspender inmediatamente la administración del fármaco.

La dosis de **obidoxima** es:

⇒ Adultos: 250 mg/dosis. Puede repetirse a las 2 y 4 horas de la primera dosis.

⇒ Niños : 4 - 8 mg/kg de peso corporal, dosis única.

El empleo de oximas puede reducir la cantidad de atropina requerida en las intoxicaciones.

4. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

a) Convulsiones:

Si se presentan convulsiones, debe administrarse diazepam en dosis de 10 mg en el adulto ; se puede repetir cada 5 a 10 minutos hasta controlar la convulsión, con un máximo de 3 dosis.

La dosis pediátrica es de 0.25 a 0.4 mg/kg de peso corporal cada 5 minutos hasta un máximo de 3 dosis.

b) Edema pulmonar:

Con base en la severidad del edema pulmonar no cardiogénico, utilizar :

- ◇ Oxígeno terapia
- ◇ Posición sentada del paciente

- ◇ Valorar uso de diuréticos y digitálicos
- ◇ Recordar no administrar teofilina, aminofilina ni morfina.

c) Arritmias:

Tratar según el tipo de arritmia que se presente.

Fármacos contraindicados:

- ◇ Teofilina y aminofilina, por la predisposición a las arritmias.
- ◇ Morfina, fenotiazinas y barbitúricos, por causar depresión del Sistema Nervioso Central.

No debe administrarse profilácticamente atropina u oximas a trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de las colinesterasas.

5. OTRAS MEDIDAS

En la etiqueta del producto el médico encontrará indicaciones sobre las sustancias a la que se expuso la persona intoxicada, el tratamiento y donde conseguir información adicional. Por estas razones, siempre que se pueda, se debe solicitar la etiqueta y una muestra del tóxico.

No olvide que es obligatorio reportar el caso a las autoridades de salud de su país indicando el agente causal.

E. PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO

La intoxicación por inhibidores de la colinesterasa constituye una emergencia que tiene alta mortalidad. Muchos son los factores que juegan un papel importante en el pronóstico de la intoxicación. Dentro de los más sobresalientes podemos mencionar:

- ◇ Dosis y toxicidad aguda del plaguicida
- ◇ Vías de absorción
- ◇ Rapidez de acceso a los centros de atención
- ◇ Aplicación oportuna y adecuada de las medidas de soporte

- ◇ Prontitud en el diagnóstico correcto
- ◇ Calidad de la asistencia médica, y
- ◇ Disponibilidad de los antídotos

Si el paciente logra superar la fase aguda de la intoxicación, el seguimiento debe hacerse con base en la evaluación clínica, y en la determinación de la actividad colinesterásica, evaluando la recuperación de la actividad de la enzima en los días y semanas subsiguientes.

Deberá vigilarse de manera especial la recuperación de los daños ocurridos en el sistema nervioso central y en el periférico, así como también en las funciones neuromusculares.

Debe aprovecharse esta oportunidad para impartir educación al paciente y a sus familiares sobre los riesgos en el manejo de los plaguicidas y sobre las medidas de prevención y protección, a fin de evitar casos similares.

Debido a que la intoxicación por plaguicidas organofosforados produce efectos tardíos, sobre todo en el sistema nervioso central y periférico, una vez superada la fase aguda, es necesario llevar a cabo un control médico de seguimiento, para detectarlos oportunamente.

F. EFECTOS A LARGO PLAZO

Efectos a largo plazo son los procesos patológicos que se desarrollan en el organismo luego de un período de latencia y se deben a la exposición repetida. Los plaguicidas organofosforados se han asociado a los siguientes efectos de este tipo :

a) Efectos mutagénicos:

- ◇ Crossingover de cromátides hermanas en fibroblastos de pulmones embrionarios humanos. Nichols y cols. Generalmente ocurre en una sola tira de DNA, si se da en las dos tiras ya es irreversible.
- ◇ Alquilación del DNA.
- ◇ Mutagénesis en células somáticas y germinales en *Drosophila* (mosca de la fruta) con dimetoato.

b) Efectos teratogénicos:

- ◇ Teratogénesis en ratas albinas con fosfamidón.

c) Efectos carcinogénicos:

Linform. No ha logrado en trabajos es astúcia de esta Unidad, de los se malathion.
Este es un tema de discusión. ¿Cree que los alcanzó? . . . Este
análisis le permitirá saber qué partes del Curso debe volver
a repasar. Si considera que alcanzó los objetivos
propuestos, no espere más y pase a la sección de
autoevaluación.

ADELANTE ¡¡

III. BIBLIOGRAFIA

1. Acetylcholinesterase inhibitors: Case study of mixtures of contaminants with similar biological effects. In: Drinking Water and Health. Vol 9 Selected Issues in Risk Assessment. National Academy Press. Washington D.C., 1989
2. Córdoba D., Cadavid S. y Ramos J.I. Inhibidores de colinesterasas. In: Córdoba D. Toxicología. 2a. ed. Ediciones Corporación de Estudios Médicos. Medellín, 1991.
3. De Toledo Salgado P.E. y De Fernícola N. A.G.G. Nociones generales de toxicología ocupacional. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud/ Secretaría del Estado de la Salud Sao Paulo, Brasil/ Facultad de Ciencias Farmacéuticas UNESP Metepec, Estado de México, 1989.
4. Ecobichon D.J. et al. Neurotoxic effects of pesticides. In: Baker S.R. and Wilkinson Ch. F The effect of pesticides on human health. Princenton. N.Y. USA, 1990.
5. Ecobichon D.J. Toxic effects of pesticides. In: Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. Fourth Edition. Macmillan Publishing Company. New York, 1990.
6. Henao, S. y Corey G. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. (Serie Vigilancia 11).Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. ECO/OPS/OMS. Metepec, Estado de México, 1991.
7. International Programme on Chemical Safety. Carbamate pesticides: a general introduction. Environmental Health Criteria No. 64. Geneva, Switzerland, IPCS, 1986.
8. International Programme on Chemical Safety. Organophosphorous insecticides: A general introduction. Environmental Health Criteria No. 63. Geneva, Switzerland, WHO/ILO, 1986.
9. Morgan D.P. Recognition and Management of pesticide poisoning. Environmental Protection Agency, fourth Ed. Washington, 1989.
10. Parathion in: Poisindex toxicologic management. Vol 17, U.S.A. (Exp. 2/29/92)
11. Touza P.H., Rojas C.D. y Pérez C.R. Manual Práctico de Toxicología. La Habana, Cuba, 1988.
12. World Health Organization. Safe use of pesticides. Geneva: WHO (Technical Report Series), 1991.

13. Ladrón de Guevara J., Moya V. Toxicología médica, clínica y laboral. Madrid, Interamericana McGraw-Hill, 1995.
14. Jeyaratnam J. Maroni M. Organophosphorous compounds. Toxicology 91 (1994) 15-27.
15. Lotti, M. Treatment of acute organophosphate poisoning. The Medical Journal of Australia. Vol 154 (1991) 51-55.
16. OPS/OMS. Plaguicidas y salud en las Américas. Serie Ambiental 2. Washington, OPS, 1993.
17. The Royal Society of Chemistry. European directory of agrochemical products, 2nd Ed.
18. Fogel E. Patología toxicológica. 184-185,1995.
19. Liver function among a group of organophosphorus pesticides sprayers in Egypt. Journal de Toxicologie Clinique et Experimentale 10(7-8): 427-35,1990 Nov-Dec.
20. Cantor K P y cols. Pesticides and other agricultural risk factors for non-hodgkin' lymphoma among men in Iowa and Minnesota. Cancer research. 52(9):2447-55,1992 may 1.
21. Repetto M y col. Toxicología avanzada. Madrid, Diaz de Santos, 1995.

IV. AUTOEVALUACION

1. Explique en qué radica la diferencia entre un tion y un oxon, indicando su importancia en cuanto al manejo de pacientes con intoxicación por plaguicidas.
2. Complete la información que falta en el siguiente cuadro sobre los plaguicidas organofosforados:

CARACTERISTICAS	IMPORTANCIA
-Son solubles en grasa	
	Presentan baja volatilidad
-Se degradan mediante hidrólisis	
	Es por ello que estas sustancias demuestran su capacidad inhibidora

3. Ilustre mediante un esquema el mecanismo colinérgico de transmisión nerviosa y basándose en el esquema, explique la importancia clínica y terapéutica de su conocimiento.
4. La intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa dan lugar a tres síndromes específicos, a saber :
 - a) Muscarínico
 - b) Nicotínico y
 - c) Del sistema nervioso central

Escriba en el paréntesis de la derecha la letra (a, b, c) que corresponda según el síndrome al al que pertenezca cada signo o síntoma de la lista siguiente :

- ◇ Cefalea ()
- ◇ Convulsiones ()
- ◇ Disnea ()
- ◇ Hipersecreción glandular ()
- ◇ Coma ()
- ◇ Bradicardia ()
- ◇ Taquicardia ()
- ◇ Miosis ()
- ◇ Depresión de los centros respiratorios y circulatorios ()
- ◇ Fasciculaciones ()
- ◇ Debilidad generalizada (incl. Músculos respiratorios) ()
- ◇ Diarrea ()

5. ¿Qué importancia tiene el conocimiento de que la colinesterasa plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria y que la actividad de ésta última permanece deprimida por más tiempo?
6. Explique en qué consiste la **irreversibilidad de la inhibición de la colinesterasa** por los organofosforados, desde el punto de vista clínico, destacando qué importancia tiene este hecho en el manejo del paciente.
7. Indique en qué casos se usa la prueba diagnóstica con atropina y describa en qué consiste.
8. Enumere las medidas para soporte de las funciones vitales y aquellas encaminadas a descontaminar al paciente, según vía de entrada.
9. Indique a continuación qué efecto se espera obtener en un paciente cuando se le aplican los siguientes tratamientos:

TRATAMIENTO	EFECTO ESPERADO
-------------	-----------------

Atropinización	
Aplicación de oximas	
Aplicación de catárticos	
Oxigenación	

V. RESPUESTAS

1. Explique en qué radica la diferencia entre un tion y un oxon, indicando su importancia en cuanto al manejo de pacientes con intoxicación por plaguicidas.

Cuando el **átomo que se une al fósforo** con el **doble enlace** es el **oxígeno**, el compuesto se denomina **OXON**, y es un **potente inhibidor** de la enzima **colinesterasa** y de otras esterases. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, para prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados **presentan** un átomo de **azufre en vez** del átomo de **oxígeno**. Estos organofosforados se denominan **TIONES**. Los **tiones** son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero **penetran** las membranas biológicas más **rápidamente** que los **oxones**. Los tiones, una vez absorbidos, se transforman metabólicamente en oxones. Por ello, las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser leves, lo cual puede dar una falsa idea de la severidad.

2. Complete la información que falta sobre los plaguicidas organofosforados en el cuadro que aparece a continuación:

CARACTERISTICAS	IMPORTANCIA
- Son solubles en grasa	Favorecen penetración al organismo
- Poseen baja presión de vapor	Presentan baja volatilidad
- Se degradan mediante hidrólisis	- Facilitan destrucción del plaguicida
- Estructura química que permite ocupar sitio activo de la colinesterasa	Es por ello que estas sustancias demuestran su capacidad inhibidora

3. Ilustre mediante un esquema el mecanismo colinérgico de transmisión nerviosa y basándose en el esquema, explique la importancia clínica y terapéutica de su conocimiento.

Esquema: Figura No. 1.

- ◇ La acetilcolina se une a receptores específicos para estimular las neuronas post sinápticas.
- ◇ En casos de intoxicación por OF y carbamatos, la colinesterasa es inhibida por estas sustancias, lo cual hace que se produzca una estimulación permanente de los receptores colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) por la acetilcolina.
- ◇ La administración de atropina bloquea la estimulación permante de los receptores colinérgicos y de esta forma, revierte los efectos muscarínicos.

- ◇ En el caso de las intoxicaciones por OF se produce una inhibición más fuerte de la acetilcolinesterasa, por lo cual se deben utilizar oximas en el tratamiento. Estas, revierten los efectos nicotínicos.

4. La intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa dan lugar a tres síndromes específicos, a saber :

- a) Muscarínico
- b) Nicotínico y
- c) Del sistema nervioso central

Escriba en el paréntesis de la derecha la letra (a, b, c) que corresponda según el síndrome al al que pertenezca cada signo o síntoma de la lista siguiente :

- ◇ Cefalea (b)
- ◇ Convulsiones (c)
- ◇ Disnea (a)
- ◇ Hipersecreción glandular (a)
- ◇ Coma (c)
- ◇ Bradicardia (a)
- ◇ Taquicardia (b)
- ◇ Miosis (a)
- ◇ Depresión de los centros respiratorios y circulatorios (c)
- ◇ Fasciculaciones (b)
- ◇ Debilidad generalizada (incl. Músculos respiratorios) (b)
- ◇ Diarrea (a)

5. ¿Qué importancia tiene el conocimiento de que la colinesterasa plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria y que la actividad de ésta última permanece deprimida por más tiempo?

- ◇ Colinesterasa plasmática : útil en el diagnóstico de la intoxicación aguda por inhibidores de la colinesterasa
- ◇ Colinesterasa eritrocitaria : útil en el seguimiento del paciente intoxicado y en la vigilancia epidemiológica de la intoxicación crónica

6. Explique en qué consiste la **irreversibilidad de la inhibición de la colinesterasa** por los organofosforados, desde el punto de vista clínico, destacando qué importancia tiene este hecho en el manejo del paciente.

En la intoxicación por los organofosforados la unión de éstos con la colinesterasa es muy fuerte y no se reactiva espontáneamente, por lo que los signos y síntomas persisten mucho tiempo. Ello hace que en el manejo del paciente deban utilizarse, además de los bloqueadores de los receptores colinérgicos, reactivadores de la enzima. Además, el paciente debe ser vigilado por un período más prolongado.

7. Indique en qué casos se usa la prueba diagnóstica con atropina y describa en qué consiste.

Por el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes, ya sea porque el paciente no está en condiciones de suministrar datos para una adecuada anamnesis, o porque no lo acompaña una persona que pueda brindar la información requerida. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina.

La prueba de atropina consiste en administrar sulfato de atropina al 1 X 1000 en una dosis única de 1 mg en adultos y 0.01 mg/kg en los niños por la vía intravenosa y observar al paciente. Si éste no tiene una intoxicación por organofosforados o carbamatos aparecerá en pocos minutos taquicardia, rubicundez facial, sequedad de la boca y midriasis. Ninguno de estos signos y síntomas aparecerán si realmente se trata de una intoxicación por organofosforados o carbamatos.

8. Enumere las medidas para soporte de funciones vitales y aquellas encaminadas a descontaminar al paciente, según vía de entrada.

Ver numeral 4 del texto (tratamiento)

9. Indique a continuación qué efecto se espera obtener en un paciente cuando se le aplican los siguientes tratamientos:

TRATAMIENTO	EFECTO ESPERADO
Atropinización	Control de los efectos muscarínicos

Aplicación de oximas	Reactivación de la colinesterasa en intoxicaciones por OF y control de los efectos nicotínicos
Aplicación de catárticos	Disminuir absorción e incrementar excreción rápida del tóxico
Oxigenación	Reducir riesgo de arritmias cardíacas por uso de atropina y mejorar oxigenación tisular

DISCUSION DE CASOS

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

HISTORIA CLINICA

Paciente masculino de 24 años, casado, agricultor, quien es llevado a la emergencia del hospital por sus familiares por presentar cefalea, dolor de cuerpo, vómitos y diarrea.

Al interrogatorio, refiere que hace más o menos cinco días estuvo aplicando insecticidas, usando el equipo de protección adecuado. No recuerda si se lavó las manos al comer y no se bañó luego de aplicar. Hace más o menos 18 horas tomó caldo de mariscos y hace más o menos 8 horas, inició visión borrosa, cefalea, dolor de cuerpo, sensación "como que flota", no puede hablar bien y al caminar se va de lado. Además, ha presentado náusea, vómitos y diarrea. Al examen físico se encontró P/A 100/60 FC y PP 110 x minuto, con signos de deshidratación, FR: 20 x minuto, temperatura: 37.8 grados C, sudando, sin déficit respiratorio, pálido y en mala condición general. Su auscultación pulmonar fue normal. Se escuchó un corazón rítmico, taquicárdico y sin soplos; presentó dolor a la palpación profunda, sin signos de irritación peritoneal, con ruidos moderadamente elevados. Se observó fasciculaciones en miembros superiores e inferiores y sus reflejos osteotendinosos fueron normales; se comprobó marcha atáxica y que en ocasiones hablaba incoherencias.

Con la información anterior, cuál de los siguientes diagnósticos sería el que usted considera como válido y en qué basa su posición:

- A. INTOXICACION POR PIRETROIDES
- B. INTOXICACION POR INHIBIDORES DE LA ACETIL-COLINESTERASA
- C. INTOXICACION POR ORGANOCLORADOS
- D. COLERA
- E. CON ESOS DATOS, AUN NO SE PUEDE HACER DIAGNOSTICO

El médico reinterrogó al paciente y los nuevos datos fueron que había tenido fiebre, que había vomitado de 10 a 12 veces material alimenticio, que había presentando 10 evacuaciones líquidas abundantes sin pujo y tenesmo, sin sangre y en general que no tenían características especiales. No sabía exactamente qué

insecticida había aplicado, pero en este cultivo se han utilizado piretroides, organofosforados, carbamatos y otros que no recordó. El día que aplicó no había viento, no llovía y lo hizo de 6:00 a 11:00 am. de acuerdo con el entrenamiento que le han dado en la finca. Recordó que en las últimas 24 horas fue de compras a una aldea cercana y en el mercado tomó una taza de caldo de mariscos con tortillas.

Al ser reevaluado por el médico, lo encontró febril, con 38.5 grados C, continuaba deshidratado, sus pupilas eran normales, el cuadro neurológico persistía, pero con incoordinación motriz. Pidió exámenes de laboratorio.

Con esta nueva información, indique cuál sería su diagnóstico.

- A. INTOXICACION POR PIRETROIDES
- B. ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA
- C. INTOXICACION POR INHIBIDORES DE LA ACETIL-COLINESTERASA
- D. COLERA
- E. INTOXICACION PARALITICA POR MARISCOS (MAREA ROJA)
- F. CON ESA INFORMACION AUN NO SE PUEDE HACER DIAGNOSTICO

Horas más tarde, el paciente empeoró, inició leve dificultad respiratoria, las fasciculaciones aumentaron, presentó deterioro de conciencia y al cuadro neurológico se agregó dislalia y parálisis flácida de miembros inferiores con disminución de los reflejos osteotendinosos; además, continuó con vómitos y diarrea. Se corrigió la deshidratación con soluciones hidroelectrolíticas, llevando un control estricto de ingesta y excreta y se le administraron antidiarreicos y antipiréticos. Los laboratorios reportaron: heces con bacterias ++ únicamente, coprocultivo negativo, química sanguínea: glucosa y nitrógeno de urea y creatinina normales, hematología con recuento y fórmula normal, hemoglobina de 11.4 g% y hematocrito de 37, velocidad de sedimentación de 44 ml por hora, examen de orina normal, pruebas hepáticas pendientes y acetilcolinesterasa de 4,200 u/l (espectrofotometría con reactivo de Boehringer).

Con esta última información, indique cuál sería su diagnóstico:

- A. INTOXICACION POR PIRETROIDES
- B. ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA
- C. INTOXICACION POR INHIBIDORES DE LA ACETIL-COLINESTERASA
- D. COLERA
- E. HEPATITIS
- F. INTOXICACION PARALITICA POR MARISCOS (MAREA ROJA)

G. AUN NO SE PUEDE HACER DIAGNOSTICO

RESPUESTAS

El ejercicio anterior persigue que el médico haga un análisis de las distintas enfermedades que constituyen el diagnóstico diferencial de la intoxicación por organofosforados y que son:

INTOXICACION POR OTROS PLAGUICIDAS
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA DE CUALQUIER ETIOLOGIA
COLERA MORBUS
INTOXICACION POR HONGOS
INTOXICACION POR BIOTOXINA (MAREA ROJA)

El diagnóstico es de intoxicación parálitica por mariscos y al discutir la historia clínica, observamos que el paciente no evidenció el cuadro de intoxicación aguda producida por inhibidores de la acetil-colinesterasa, no presentó sialorrea, broncorrea, miosis, bradicardia ni disnea severa. Sí presentó una neuropatía pero no es la esperada como neuropatía intermedia de la intoxicación por organofosforados, ya que no afectó pares craneales ni su distribución fue proximal.

Generalmente, los piretroides no producen intoxicaciones tan severas y cuando se dan, debe existir evidencia de una exposición prolongada o por ingestión; su principal problema es la bronco-constricción con cuadros asmáticos que el paciente no tuvo.

El cuadro clínico y las características de las heces no son las del Cólera Morbus.

Cualesquiera de las enfermedades que se agrupan en la enfermedad diarreica aguda, no presentan el cuadro de neurotoxicidad encontrado.

El paciente tiene el antecedente de haber comido mariscos antes de 24 horas de apareamiento de los síntomas y no hay más enfermos en su caso porque sólo él fue intoxicado con biotoxinas.