

# Síndrome intermedio en intoxicación por organofosforados. Serie de casos

Barrón-Balderas A<sup>1,2,3\*</sup>, Robledo-Aceves M<sup>2,3</sup>, Lona-Reyes JC<sup>1,2,4</sup>, Cruz-Revilla R<sup>2,5</sup>, López-Gómez AC<sup>2,6</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Guadalajara: Centro Universitario de Ciencias de la Salud;

<sup>2</sup> Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, División de Pediatría;

<sup>3</sup>Toxicólogo; <sup>4</sup>. Infectólogo Pediatra; <sup>5</sup>. Neumólogo Pediatra; <sup>6</sup>. Residente de Pediatría

**Resumen:** Se estima por parte de la Organización Mundial de la Salud, que se presentan alrededor de tres millones de casos asociados a intoxicaciones por plaguicidas. Los plaguicidas se clasifican de acuerdo al grado de toxicidad, medida a través de la dosis letal 50. Los plaguicidas organofosforados son potentes inhibidores de la colinesterasa capaces de causar una toxicidad colinérgica grave tras la exposición cutánea, la inhalación o la ingestión. Los compuestos organofosforados causan múltiples cuadros clínicos, así como manifestaciones de neurotoxicidad a corto y largo plazo. Sin embargo, no se comprende bien la gran variabilidad en la toxicidad y la respuesta al tratamiento entre los agentes organofosforados. En este artículo se revisan tres escenarios clínicos a los cuales nos podremos encontrar con pacientes expuestos a organofosforados, con énfasis en la presentación clínica, tiempo de evolución, medición de la colinesterasa eritrocitaria y del tratamiento médico. Se concluye en esta serie de casos que la trascendencia radica, en la diferencia evolutiva de los pacientes ante el manejo, es importante recomendar como parte del tratamiento integral la administración de difenhidramina.

**Palabras Clave:** Intoxicación, Organofosforados, Colinesterasa eritrocitaria, síndrome intermedio.

**Abstract:** *Intermediate syndrome in organophosphate poisoning. Case study*

The World Health Organization estimates around three million cases related to pesticides. Pesticides are classified according to their toxicity which is measured by the lethal dose 50. The pesticides organophosphates are potent cholinesterase inhibitors capable of causing severe cholinergic toxicity following cutaneous exposure, inhalation, or ingestion. Toxicity from organophosphorus agents presents with manifestations of cholinergic excess, and cause neurotoxic effects in humans. However, the great variability in toxicity and treatment response among organophosphorus agents, is not well understood. This article reviews three clinical settings in which the patients were exposed to organophosphates, focusing in variability in toxicity, clinical presentation, direct measurement of erythrocyte cholinesterase, and possibilities for medical treatment. It is concluded in these series that transcendence lies within the evolutive difference from the patients through treatment, it is important to recommend diphenhydramine as part of the comprehensive treatment.

**Keywords:** Poisoning, Organophosphates, Erythrocyte cholinesterase

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que se presentan alrededor de tres millones de casos asociados a intoxicaciones por plaguicidas, de estos hasta 220,000 terminan en un desenlace fatal (Eddleston et al, 2004). Los plaguicidas se utilizan de manera frecuente en los cultivos de hortalizas, árboles frutales, granos, algodón, caña de azúcar, entre otros muchos; siendo los de mayor uso aquellos que pertenecen a la familia de los anticolinesterasícos, de los cuales se conocen dos grupos: los carbamatos y los organofosforados (OP) (Karunaratne et al, 2020).

Alrededor del mundo existen miles de trabajadores que están expuestos a diversos plaguicidas y mezclas de estos, principalmente en invernaderos y en campo abierto, donde se cultivan hortalizas y plantas ornamentales. Cabe señalar que algunos plaguicidas del grupo de los organofosforados han sido prohibidos en países desarrollados, sin

embargo, se siguen utilizando en países subdesarrollados (Martínez-Valenzuela et al, 2007).

En México se reconoce, que empleo indiscriminado de plaguicidas, así como las deficientes medidas de control y previsión, son las principales causas de intoxicación por estos agentes, siendo la forma de ingreso al organismo tanto la ingestión e inhalación como el contacto directo y absorción por la piel (Martínez-Valenzuela et al, 2007).

En 1978, la OMS, estableció para los plaguicidas una clasificación basada en cuanto al grado de toxicidad; la toxicidad se mide a través de la dosis letal 50 (DL50) (Tabla 1). Dicha toxicidad varía dependiendo de múltiples factores como son: la presentación del producto (ya sea en sólido, gel, líquido, gas, polvo, etc.), la vía de entrada (oral, dérmica, respiratoria), la temperatura, la dieta, el estado nutricional, la edad, el sexo, etc (Ramírez et al, 2001).

**Tabla 1.** Clasificación de la toxicidad de los plaguicidas establecida por la OMS

Categoría	Definición	Dosis Letal 50 Oral
Ia	Producto sumamente peligroso	0-5mg/kg
Ib	Producto muy peligroso	5-50mg/kg
II	Producto moderadamente peligroso	50-500mg/kg
III	Producto poco peligroso	500-2000mg/kg
IV	Producto que normalmente no ofrece peligro	Mayor a 2000mg/kg

Las intoxicaciones ocasionadas por OP se reportan por diferentes vías de exposición que van desde la vía inhalada, absorción oral o cutánea (Dreisbach, 2003). De esta manera la dosis letal 50 (DL50) de los OP puede incrementar de manera exponencial al cambiar la vía de exposición, siendo mas letal a menos dosis cuando son expuestos por vía inhalatoria (Ramírez et al, 2001).

Los efectos tóxicos agudos ocasionados por OP incluyen manifestaciones de neurotoxicidad, que van desde los síntomas leves hasta graves que comprometen la vida del paciente. (Dreisbach, 2003; Ecobichon, 2020)

La intoxicación aguda producida por OP, se presenta con manifestaciones de exceso colinérgico. Los efectos tóxicos de estos, provocan afectación tanto del sistema nervioso autónomo (SNA), como del sistema nervioso central (SNC) y la placa neuromuscular (Sidell, 1994).

En su mayoría, las manifestaciones clínicas se deben a la toxicidad colinérgica, estas incluyen: bradicardia, miosis, lagrimeo, sialorrea, broncorrea, broncoespasmo, micción, emésis y diarrea; sin embargo, en algunas ocasiones, se ha reportado midriasis y taquicardia, debido a que los ganglios simpáticos también contienen receptores nicotínicos (Sidell, 1994). El inicio de aparición de los síntomas puede variar desde los 30 minutos hasta un retraso máximo de 8 horas, presentando esta variación de tiempo, sobre todo de la vía de exposición (Dreisbach, 2003).

En 1974 se reportó la presencia de debilidad de músculos de la lengua,

\*e-mail: dr.alex.barron@gmail.com

faringe, compromiso de pares craneales y parálisis de músculos respiratorios, acuñando el termino Síndrome Intermedio (SI) (Wadia et al, 1974; Cordoba, 2008; Barrón, 2017). Este síndrome se ha reportado hasta en el 50% de los casos de intoxicación por OP (Gisbert, 2018).

Las manifestaciones clínicas incluyen: debilidad en la musculatura del cuello sobre todo a la flexión, disminución de reflejos osteotendinosos profundos, anomalías en los nervios craneales, debilidad de los músculos proximales incluyendo lengua, faringe, polineuropatía, parálisis de los músculos respiratorios que puede conllevar a insuficiencia respiratoria (Wadia et al, 1974; Senanayake et al 1987; Karalliedde et al, 2006; Cordoba, 2008; Indira et al, 2013).

Así mismo, se ha reportado la presencia de Neuropatía Retardada (NR), la cual se manifiesta entre una y semanas tres posteriores a la ingesta de OP; se caracteriza por parestesias dolorosas transitorias en "guante-calceín" seguidas de una polineuropatía motora simétrica con debilidad flácida de las extremidades inferiores, que asciende hasta afectar las extremidades superiores. La NR afecta principalmente a los grupos de músculos distales, pero en la neurotoxicidad grave también pueden verse afectados los grupos de músculos proximales (Abou, 2003).

En general, se ha descrito que la polineuropatía se presenta de forma retardada entre 10 a 14 días posteriores al contacto, incluso en pacientes recuperados totalmente, pueden presentar: ataxia, parálisis de extremidades inferiores y/o superiores, se han asociado a cambios electroencefalograficos persistentes descritos como espigas hipotalámicas no atribuibles a la hipoxia cerebral, presentándose como una disfunción del lóbulo frontal, apareciendo hasta tres semanas posteriores a la exposición del tóxico (Cordoba, 2008).

Las ventajas reportadas con el uso de difenhidramina incluyen, la disminución en cuanto a la cantidad de dosis de atropina a utilizar (Barrón, 2017). Se ha descrito como coadyuvante en la prevención, manejo y disminución de la parálisis asociada a SI (Wadia et al, 1974; Cordoba, 2008; Barrón, 2017). El objetivo es presentar una serie de tres casos de intoxicación por organofosforados en donde el comportamiento evolutivo y las secuelas difirieron ante el manejo realizado.

## Reporte de caso

Tres trabajadores varones de la región Costa Alegre, Jalisco, México, los cuales elaboraban composta a base de melaza, rumen de vaca, suero de leche, minerales, jugos de los vastagos de los racimos de plátano, en el interior de una cisterna de 2,5 metros de altura por 5 metros de longitud, con vestimenta ordinaria, sin equipo de protección. Una hora posterior al inicio del trabajo, al no obtenerse respuesta verbal del interior de la cisterna son rescatados:

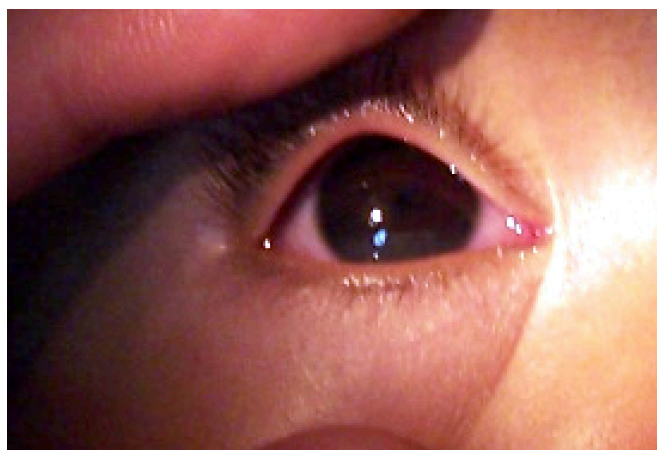
**Caso 1.** Ausencia de signos vitales en el lugar del incidente. Se declara la defunción.

**Caso 2.** Masculino de 21 años el cual se ingresa a Hospital regional, con signos vitales de Frecuencia respiratoria: 15 ciclos por min, Frecuencia cardiaca: 52 latidos por minuto, Tensión Arterial: 105/65 mm/Hg. SatO<sub>2</sub>: 92%. Pupilas mióticas puntiformes, sialorrea y broncorrea abundante, bajo ventilación mecánica. Se administró un bolo de 0,7mg de atropina para manejo de secreciones, sin cambios aparentes en la clínica ni en signos vitales. Se inició manejo de soporte respiratorio con ventilación mecánica durante 12 horas, se reportó colinesterasa eritrocitaria (CE): 0,6 U/mL (Valores normales: 8-18 U/mL), posteriormente se inicio manejo con atropina en bolos continuos 450mg (450 ámpulas). Al octavo día se logró la extubación endotraqueal exitosa, por mejoría completa de los síntomas colinérgicos, sin embargo, al noveno día se reporto debilidad de músculos proximales, disartria, así como dificultad para el sostén y deambulación.

A los 10 años de su seguimiento continúa con debilidad de extremidades inferiores, reflejos osteotendinosos disminuidos,

actualmente en rehabilitación.

**Caso 3.** Masculino de 17 años, Glasgow 9, pupilas mióticas puntiformes, sialorrea profusa, campos pulmonares con estertores roncantes, se pasa a fase III de ventilación mecánica, se administró bolo de atropina (0,7mg), sin cambios aparentes en la clínica o en signos vitales, Se realizó traslado a terapia Intensiva a la ciudad de Guadalajara, signos vitales a su ingreso Frecuencia respiratoria: 20 ciclos por minuto, Frecuencia cardiaca: 48 latidos por minuto, Tensión Arterial: 98/55 mm/Hg. SatO<sub>2</sub>: 94%. Glasgow no valorable por sedación; pupilas mióticas puntiformes (Figura 1), cavidad oral con abundante sialorrea; Campos pulmonares con estertores roncantes gruesos y crepitos diseminados. abdomen ruidos peristáltico siete por minuto, extremidades integras frías llenado capilar de 3 segundos.



**Figura 1.** Paciente masculino de 17 años con pupilas mióticas puntiformes de aproximadamente 1mm de diametro y datos de irritación conjuntival secundaria a la exposición de gases irritantes.

Se administró 1mg de atropina en bolo, sin presentar cambios en secreciones o electrocardiográficos, se tomó muestra para determinación de CE, posterior a esto se indicó 1mg de atropina cada cinco minutos (42 ámpulas en las primeras 4 horas de manejo) y difenhidramina 50mg cada 8 horas, observándose a las 4 horas disminución de secreciones bronquiales e incremento de frecuencia cardiaca a 70 latidos por minuto. A las ocho horas se administró obidoxima 250mg. EKG con trazo de bajo voltaje. TAC de cráneo: reportada como normal, CE: 0,5 U/m. A las 48hrs se administró al paciente un total de 120mg de atropina (120 ámpulas), Obidoxima 500mg (2 ámpulas), y difenhidramina 300mg (3 ámpulas). Presentó mejoría clínica. Se retira ventilación mecánica. Al sexto día de estancia hospitalaria se egresó sin presentar secuelas aparentes.

Continuó seguimiento en consulta externa después de un mes del accidente y posteriormente cada tres años. 10 años después del evento, la exploración física y neurológica se reporta normal sin complicaciones.

## Discusión

En estos casos reportados, se infiere que la vía de absorción del químico fue mixta, tanto por a exposición cutánea como inhalada; se sabe que la composta al ser preparada con otros componentes, ya sea químicos u orgánicos (en especial hidrocarburos) estos se pueden volver volátiles, generando nubes que permiten su absorción inhalada, aunado a que esta volatilidad se puede ver facilitada por condiciones ambientales como es sitios cerrados poco ventilados y la temperatura del lugar. Sospechamos que dentro de los componentes vegetales de la composta, se encontraban algunos elementos contaminados con OP, esto por las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes y la determinación tan baja de la CE.

La DL<sub>50</sub> de algunos OP pueden variar su categoría de toxicidad dependiendo de la vía de exposición, siendo así un OP con categoría III

de toxicidad por vía oral puede cambiar a categoría II o incluso I cuando su exposición es por vía tópica o dérmica, sin embargo puede presentarse de manera inversa cuando se trata de la vía inhalatoria (Dreisbach, 2003; Córdoba, 2008; Barrón, 2017).

Aún cuando no se logra identificar el organofosforado en específico, las manifestaciones clínicas permitieron el inicio del tratamiento farmacológico, mismo que aún cuando no se cuente con la determinación exacta del químico o la presencia de la prueba de colinesterasa, se deberá optar por realizar una prueba diagnóstica terapéutica con atropina, si al aplicarse el fármaco no existe modificación importante en los signos vitales o en las secreciones, deberá abrirse la posibilidad de OP e integrar el resto de fármacos para su tratamiento (Dreisbach, 2003; Córdoba, 2008; Barrón, 2017).

La trascendencia del caso radica, en la diferencia evolutiva de los pacientes ante el manejo; en el primer caso la defunción debido a un rescate tardío, el segundo caso el desarrollo complicaciones asociadas tanto a SI como Neuropatía tardía, mismas que se pueden atribuir a la falta de aplicación de difenhidramina y del antídoto a lo largo de su manejo; y el tercer caso el cual no llegó a presentar alteraciones neurológicas tanto intermedias como tardías, debido a la respuesta de la terapéutica integral en las primeras 48 horas posteriores a la intoxicación y que incluye la aplicación de difenhidramina, obidoxima y múltiples dosis de atropina. Barrón (2017) recomienda el uso de difenhidramina como coadyuvante en el tratamiento de las intoxicaciones agudas por OP (Barrón, 2017). Córdoba (2008) indica que aunque no se encuentra del todo claro el mecanismo de acción, el efecto terapéutico se le atribuye a la similitud que comparte la difenhidramina en su estructura química con la acetilcolina, existiendo un mecanismo competitivo entre ambas sustancias por los receptores nicotínicos; más aun se conoce que la fosforilación de la colinesterasa se requiere como catalizador el imidazol de la histidina, mismo que actúa como precursor de la histamina. Si se toma en cuenta la acción competitiva de las etanolaminas y la histamina, se entiende entonces como se ve alterada la catálisis de la fosforilación enzimática, todo este mecanismo es lo que permite reducir las grandes cantidades de atropina utilizadas durante el tratamiento, además de disminuir rápidamente la sintomatología colinérgica a tal grado que, el paciente llega incluso a manifestar datos de síntomas adrenergicos y con ello se previenen complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente, tales como la caída de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (Córdoba, 2008; Barrón, 2017). Córdoba afirma que el uso de la difenhidramina previene la parálisis asociada con la intoxicación a través de un mecanismo bloqueador de receptores nicotínicos sobreestimulados; la dosis recomendada es de 50 mg IV en adultos (1mg/Kg en niños) una sola dosis, o 50 mg (1mg/Kg) VO c/8 horas (Córdoba, 2008).

En la literatura se ha reportado el fallecimiento de pacientes a consecuencia de un limitado manejo, ya sea por no contar con los medicamentos o con las dosis requeridas para el tratamiento efectivo (Barrón, 2017).

Ante un cuadro clínico de súbito en personas sanas o clínicamente estables se deberá tener la sospecha de intoxicación. Deberán tenerse en consideración la aplicación de atropina como prueba diagnóstica terapéutica, si las manifestaciones clínicas son sugestivas de un cuadro de intoxicación por OP. Las dosis altas y continuas de atropina, la aplicación del antídoto (obidoxima) y el uso de difenhidramina permiten la resolución adecuada de los pacientes intoxicados por OP. Con un diagnóstico precoz y un tratamiento integral oportuno se puede evitar complicaciones y secuelas, que pueden afectar desde la calidad de vida del paciente hasta un desenlace funesto.

Se recomienda, que el manejo de plaguicidas sea llevado a cabo con equipo de protección adecuado, además de no ser preparado en sitios cerrados sin flujo continuo de ventilación y que además permitan el incremento de la temperatura del lugar.

## Conclusiones

Es importante recomendar como parte del tratamiento integral la administración de difenhidramina para prevenir las complicaciones tanto del SI como NR.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses sobre la publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. *Eddleston M, Phillips MR.* Self poisoning with pesticides. *BMJ.* 2004; 328 (7430): 42.
2. *Karunarathne A, Gunnell D, Konradsen F, Eddleston M.* How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural Green Revolution? *Clin Toxicol (Phila).* 2020; 58(4): 227-232.
3. *Martínez-Valenzuela C, Gómez-Arroyo S.* Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev Int Contam Ambient.* 2007; 23(4): 185-200.
4. *Ramírez J, Lacasaña M.* Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Arch Prev Riesgos Labor.* 2001; 4(2): 67-75.
5. *Dreisbach R.* Pesticidas inhibidores de la colinesterasa. En *Bev-Lorraine T. Manual de toxicología clínica.* 7ª edición. México: El Manual Moderno; 2003: 103-110
6. *Ecobichon D.* Toxic effects of pesticides. En: *Casarett y Doull. Essentials of Toxicology.* 3ª edición. Canada: McGraw-Hill; 2020: 339-353
7. *Sidell FR.* Clinical effects of organophosphorus cholinesterase inhibitors. *J Appl Toxicol.* 1994;14(2):111-3.
8. *Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB, Sardesai HV.* Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974; 37(7):841-7.
9. *Córdoba D.* Inhibidores de colinesterasa. En: *Darío C. Toxicología.* 4ª edición. Bogotá: El Manual Moderno; 2008: 127-147
10. *Barrón A.* Intoxicaciones por plaguicidas. En: *Martínez y Martínez R. Salud y enfermedad del niño y del adolescente.* 8ª edición. México: El Manual Moderno; 2017: 1747-54.
11. *Gisbert C.* (2018). Intoxicación por plaguicidas. En: *Villanueva Cañadas E. Medicina legal y toxicológica.* 6ª Edición. España: Elsevier; 2004 919-925
12. *Senanayake N, Karalliedde L.* Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med.* 1987 ;316 (13):761-3.
13. *Karalliedde L, Baker D, Marrs TC.* Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev.* 2006;25(1):1-14.
14. *Indira M, Andrews MA, Rakesh TP.* Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Nov;51(9):838-45
15. *Abou-Donia MB.* Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health.* 2003 Aug;58(8):484-97.