

Síndrome intermedio en intoxicación aguda por organofosforados: reporte de caso

Intermediate syndrome in acute organophosphorus poisoning: a case report

Ivón Cecilia Barguil-Díaz¹, Nadia Lozano Mosquera¹, Julieth Katherine Pinto Maquilón¹, José Julián Aristizábal Hernández²

RESUMEN

La intoxicación con organofosforados es una de las más frecuentes en seres humanos, debido a la amplia disponibilidad de estas sustancias en el mercado de los países en desarrollo. Además de las crisis colinérgicas, esta intoxicación puede generar cuadros de compromiso neuromuscular después de la exposición aguda. Entre ellos, se encuentra la parálisis tipo dos o síndrome intermedio, una alteración que produce una alta morbimortalidad porque compromete los músculos de la caja torácica, lo que lleva a una parálisis respiratoria. Este artículo presenta una paciente de 16 años, remitida a la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), tras una intoxicación con organofosforados, quien fue ingresada a urgencias en un síndrome colinérgico agudo. Después de la administración de atropina, desarrolla como complicación temprana el síndrome intermedio, lo que obligó al manejo con ventilación mecánica durante la fase de compromiso ventilatorio. Durante la recuperación, se evidencia que el compromiso neuromuscular involucra las cuatro extremidades, el cual se va recuperando sin ningún tipo de intervención farmacológica, como fenómeno característico en este tipo de compromisos.

Palabras clave: envenenamiento; compuestos organofosforados; parálisis respiratoria

ABSTRACT

Organophosphate poisoning is one of the most frequent intoxications in human beings, due to the wide availability of these substances in the developing countries; besides the cholinergic crisis, this poisoning can cause neuromuscular compromise after acute exposition. Among them, there is paralysis type two or intermediate syndrome, a rare disorder that can increase morbidity and mortality if it appears, due to the compromise of the rib cage muscles, leading to a respiratory paralysis. This article presents a 16 years old female, who was referred to the "Clínica Universitaria Bolivariana" (CUB) after an organophosphorus poisoning and was admitted to the emergency room with an acute cholinergic syndrome. After antidotal treatment with atropine, she developed the intermediate syndrome as an acute complication that was managed with mechanical ventilation during the ventilatory compromise. During the recovery phase, it is evident that the neuromuscular compromise involves the four limbs, but it begun to recover gradually without any pharmacological intervention, a phenomenon that is characteristic of such liabilities.

Keywords: poisoning; organophosphorus compounds; respiratory paralysis.

¹ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

² Médico Toxicólogo Clínico. Clínica Universitaria Bolivariana. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: José Julián Aristizábal Hernández. Correo electrónico: josej.aristizabal@upb.edu.co

Fecha de recibido: 17 de mayo de 2011

Fecha de aprobación: 30 de enero de 2012

INTRODUCCIÓN

Los compuestos organofosforados son pesticidas constituidos por ésteres químicos derivados del ácido fosfórico, que inhiben de forma irreversible las colinesterasas. Estos productos son utilizados en el mundo como insecticidas agrícolas y domésticos^{1,2}. En países en vía de desarrollo, se consideran como uno de los tipos de agentes más involucrados en intoxicaciones voluntarias, ocupacionales y accidentales por su alta toxicidad, amplia disponibilidad y por las malas prácticas en su uso y almacenamiento³.

Los agentes causales usualmente descritos en la literatura médica son: fentión, dimetoato, monocrotofos, metamidofos y malatión, y la mayoría de los contactos tóxicos en seres humanos están asociados con intentos de suicidio. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las exposiciones tóxicas en el mundo (por año) se dividen en un millón de casos accidentales y dos millones debidos a contactos voluntarios, principalmente por intentos de suicidio, de los cuales doscientos mil individuos fallecen, la mayoría, en países en desarrollo⁴.

Los insecticidas organofosforados causan toxicidad tras su absorción a través de la piel, las mucosas y el tracto respiratorio, pero la ruta más expedita es el tracto gastrointestinal, puesto que la ingesta del plaguicida es la manera más importante de contacto en las exposiciones accidentales y en los intentos suicidas¹. Por ser inhibidores irreversibles de las colinesterasas, llevan a la acumulación de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas y a la hiperestimulación de los receptores colinérgicos. El resultado de esto son manifestaciones exageradas de la actividad de los receptores muscarínicos y nicotínicos², que se evidencian con síntomas nicotínicos como hipertensión, taquicardia y midriasis, y con síntomas muscarínicos como miosis, epifora, salivación, vómito, diarrea, broncoconstricción, broncorrea, bradicardia, hipotensión e incontinencia urinaria. También pueden presentarse arritmias cardíacas como

fibrilación atrial o ventricular, y compromisos centrales, en intoxicaciones graves, como agitación, confusión, delirium, convulsiones, depresión respiratoria, ataxia y coma^{3,5}. Dentro de los signos nicotínicos, las fasciculaciones están presentes durante la intoxicación aguda por organofosforados, y corresponden a uno de los hallazgos más representativos y diferenciadores en la clínica del síndrome colinérgico agudo¹.

La intoxicación con inhibidores de colinesterasas tipo organofosforados, también se acompaña de parálisis muscular, atribuida a la activación intensa y desordenada de los receptores nicotínicos, durante la fase aguda. Dicha parálisis, que inicia con un compromiso proximal, puede progresar hasta afectar músculos respiratorios y es explicada por la estimulación persistente e irreversible de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular por la acetilcolina. Los receptores nicotínicos activados llevan a una parálisis muscular⁶, y la duración de la misma es de 48-72 horas. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden persistir incluso hasta una semana después de la exposición a los compuestos organofosforados¹.

Existen tres tipos de parálisis causadas por la intoxicación con organofosforados: tipo I, tipo II, tipo III. Entre ellas, la tipo II es la causante de mayor morbilidad^{6,7}. Ésta se puede presentar justo después de la recuperación de la crisis colinérgica, pero sin la presencia de un compromiso polineuropático, posiblemente por la disfunción postsináptica neuromuscular. Las características cardinales de este síndrome son: presencia de múltiples parálisis de nervios craneales, compromiso proximal de músculos de las extremidades y flexión cervical debilitada. La diferencia entre la polineuropatía y el síndrome intermedio, es el tiempo transcurrido entre la exposición al compuesto y la aparición de los síntomas, puesto que el síndrome intermedio ocurre de 24-96 horas con depresión respiratoria que puede llevar a la muerte^{8,9}. La neuropatía periférica aparece pocas semanas después del contacto³.

CASO CLÍNICO

Mujer de 16 años, sin antecedentes personales de importancia, que fue remitida a un hospital universitario porque ingirió en forma voluntaria una cantidad desconocida de un plaguicida tipo organofosforado. Ingresó a urgencias inconsciente, miótica, sialorréica, con relajación de esfínteres, dificultad respiratoria, taquicardia e hipertensión. Se realizó tratamiento inicial con atropina, soporte ventilatorio y se monitorizó en forma invasiva. El electrocardiograma de ingreso mostró un QTc prolongado. Durante la hospitalización, persistió en estupor y requirió dosis altas de vasopresores y bolos de cristaloides. Después de suspenderse la infusión inicial de atropina, se reinició de nuevo ante la aparición de síntomas colinérgicos. El grupo de neurología clínica le inició divalproato para neuro-protección, por el profundo compromiso del sistema nervioso central. Los electrocardiogramas de control mostraron la corrección del QTc. Durante la evolución desarrolló signos de neumonía, de probable origen aspirativo. Por ello, se le inició antibioticoterapia. Posteriormente, se suspendió el divalproato y se cambió por fenitoína, por hipertransaminasemia. Empieza a presentar mejoría neurológica, alrededor de una semana después del evento, y con ella, la disminución del compromiso infeccioso y de la hipertransaminasemia. Durante la evolución se quejó de dolor en miembros inferiores, compatibles con eventos neuropáticos, que fueron manejados con carbamazepina y analgésicos opioides. Aproximadamente veinte días después del ingreso, tuvo una significativa mejoría neurológica y logró mantenerse sentada, sin inestabilidad del tronco. Requirió puesta de cánula de traqueostomía que se cerró, tras la mejoría de la capacidad ventilatoria. Recibió fisioterapia durante la evolución del cuadro neurológico. La electromiografía de las cuatro extremidades reportó neuropatía motora axonal, principalmente en miembros inferiores. Tras cuatro semanas de hospitalización en unidad de cuidados intensivos, fue trasladada a piso con mejoría notoria de su capacidad motora y se le dio de alta cinco días después con orden ambulatoria de fisioterapia.

DISCUSIÓN

Uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, es la intoxicación por plaguicidas, debido al mal manejo y almacenamiento de estos productos. Por año, se producen 3 millones de envenenamientos por estos compuestos, y de ellos resultan 250 000 muertes (según la OMS). Son numerosos los plaguicidas que pueden desencadenar la muerte; sin embargo, son los insecticidas organofosforados los causales más comunes^{10,11}. El mecanismo de acción de estos insecticidas, consiste en la inhibición de forma irreversible de las colinesterasas, (cuya función es degradar la acetilcolina), mediante la generación de una unión covalente entre el sitio activo de la colinesterasa y los radicales de fosfato¹², como resultado del aumento de acetilcolina se observan las manifestaciones clínicas durante la intoxicación con estos agentes^{11,13-14}. El uso de atropina es de gran importancia para el tratamiento de esta intoxicación, puesto que su acción anticolinérgica, al competir con la acetilcolina por los receptores muscarínicos, se hace efectiva en muy poco tiempo, lo que permite el control del cuadro agudo⁵.

Por esta intoxicación por organofosforados se han definido tres presentaciones clínicas, entre ellas la parálisis tipo I o fase colinérgica, parálisis tipo II o síndrome intermedio y la parálisis tipo III o neuropatía retardada^{13,14}. El caso clínico presentado, muestra una paciente que, tras la crisis colinérgica por la ingesta de organofosforados, desarrolló una parálisis muscular tipo II antes del inicio de una neuropatía. Este compromiso muscular y otras características concomitantes hacen parte de una entidad clínica denominada "síndrome intermedio" que tiene una frecuencia del 60-80% luego de una intoxicación por organofosforados^{10,14-15}. Según la literatura científica la debilidad muscular asociada con el compromiso de conciencia en este síndrome sucede en las primeras 24-96 horas postintoxicación, lo que concuerda con la clínica de esta paciente. El compromiso de los músculos flexores del cuello, de los músculos proximales de las extremidades y la parálisis

múltiple de nervios craneales constituyen las principales características del síndrome^{2,10,13,16}. Una vez iniciado los síntomas, entre los 4-18 días siguientes se presenta la recuperación¹⁵. Entre los agentes causales más frecuentemente asociados con estas alteraciones se incluyen: fentión, dimetoato, monocrotofós, metamidofós y malatión, que actúan en los receptores nicotínicos postsinápticos de la placa motora y alteran su función^{2,13}.

A pesar de que es una entidad de etiología desconocida, el hallazgo histopatológico más asociado con el síndrome intermedio es una mionecrosis mediada por la movilización de calcio en las fibras musculares. Otro posible mecanismo de esta necrosis muscular es el daño celular oxidativo. Sedgwick y Senanayake expusieron que el síndrome intermedio se puede explicar por una desensibilización o regulación negativa de los receptores de acetilcolina postsináptica tras una prolongada estimulación por este neurotransmisor¹⁰. Con base en las características clínicas antes descritas, se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial la polineuropatía retardada, ya que esta entidad genera debilidad muscular pero, en contraste con el síndrome intermedio, es de aparición tardía, dos a tres semanas después del contacto aproximadamente, y su recuperación ocurre en los siguientes seis a 12 meses, y lo habitual es que se limite a los músculos distales de las extremidades, para respetar nervios craneales y los músculos respiratorios^{10,15-16}. El síndrome intermedio es un factor de riesgo elevado de mortalidad para aquellos pacientes que presentan insuficiencia respiratoria, por tal motivo la justificación del manejo del mismo es la identificación de su presentación¹⁶. Ahora bien, no se ha descrito un antídoto específico, pues los que revierten la acción anticolinérgica no han demostrado ser efectivos para ello², y, por ello, su tratamiento ha sido básicamente de apoyo fundamentado en el soporte ventilatorio.

Para el manejo de la intoxicación con agentes inhibidores de colinesterasas, por la fisiopatología antes descrita, se requiere de una descontaminación gastrointestinal agresiva,

según el momento del ingreso al servicio de urgencias; así mismo, adicionar, según la clínica, la terapia con atropina por su acción anticolinérgica o con oximas, que reactivan la colinesterasa, y además la implementación pronta de soporte ventilatorio cuando sea necesario^{10,11,14,17}. Por ser esta patología más frecuente en zonas rurales, se ha convertido en un reto para los médicos generales de urgencias, quienes deben considerar que, si se parte de un buen diagnóstico, habrá éxito en el tratamiento básico y es el punto de partida para una remisión al tercer nivel de atención¹⁸. Hasta el momento no hay pruebas diagnósticas aceptadas que predigan el desarrollo del síndrome intermedio, por lo que la detección clínica es ahora lo más importante. Sin embargo, en el estudio realizado por Jayawardane y colaboradores¹⁹ afirman que las pruebas de estimulación nerviosa repetitiva producen cambios característicos que pueden ayudar a identificar pacientes en riesgo.

Algunos estudios, que evidencian el tratamiento de esta entidad, presentan el efectuado por Murat y Muhammed² que incluyó 47 pacientes intoxicados por organofosforados, y nueve desarrollaron síndrome intermedio. La complicación más frecuente fue la falla respiratoria y se determinó que los pacientes con síndrome intermedio requieren un óptimo manejo respiratorio, además de la atropina y pralidoxima previas.

En el estudio realizado por Christopher Jexner y Guillermo Urquiza²⁰ en el que se incluyeron 300 pacientes que ingresaron a la unidad de urgencias del Hospital de clínicas La Paz, Bolivia, por intoxicación con organofosforados en un periodo de un año, se determinaron como factores de evolución desfavorable la presencia de signos colinérgicos (broncorrea, sialorrea, fasciculaciones, miosis, diarrea.), los cuales predecían complicaciones como el paro cardio-respiratorio. La terapia de estos pacientes se hizo con atropina a dosis media y lavado gástrico durante la primera hora post ingesta, lo cual resultó benéfico. Aunque no se contaba con disponibilidad de oximas, este factor fue relacionado con el curso complicado de la

patología, pero la falta de seguimiento a largo plazo no permitió concluir la importancia de la falta de oximas en el tratamiento. La mortalidad fue de un 6%.

En otro estudio llevado a cabo por Lee y Tai⁸, que incluyó 23 pacientes intoxicados con malatión, cinco presentaron síndrome intermedio. Entre los hallazgos estaban la debilidad de los músculos proximales y la parálisis de los pares craneales VI, X y XI, que ocurrieron entre tres a cinco días después de la ingesta del plaguicida y resolvieron completamente 10 a 18 días después de su inicio. Estos pacientes fueron tratados con atropina y necesitaron ventilación mecánica por la debilidad de músculos respiratorios.

En el caso en estudio, la paciente recibió atropina y ventilación mecánica. Aproximadamente veinte días después del inicio del síndrome, se presentó significativa mejoría neurológica, sin inestabilidad del tronco y ventilación espontánea. Treinta días después de su ingreso se le realizó una electromiografía y velocidad de conducción, que reportó una neuropatía axonal notoria, principalmente en miembros inferiores, compatible con lo que se ha observado en varios estudios, en los que la combinación de defectos presinápticos y postsinápticos están presentes^{17,21-23}.

CONCLUSIÓN

La intoxicación por organofosforados es frecuente, bien sea por su empleo en el medio agrícola o por una finalidad suicida. Por su bloqueo sobre la acetilcolinesterasa de manera irreversible desencadena una falla respiratoria aguda, entre otras consecuencias, que obligan a una atención oportuna. El síndrome intermedio es una de las presentaciones clínicas causante de una alta morbimortalidad secundaria a la intoxicación por organofosforados. Finalmente, los estudios sobre este tema son, en su mayoría, series de casos y se reconoce como un desorden de las uniones neuromusculares. Con respecto al tratamiento y el pronóstico, si la insuficiencia respiratoria se reconoce rápidamente y se

implementan las medidas de soporte, el desenlace podría ser favorable.

Los autores solicitaron consentimiento informado a la paciente del presente artículo para su publicación. Dicho consentimiento se encuentra a disposición para revisión por el Comité Editorial de la Revista MEDICINA U.P.B.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India*. 2000 Dec;48(4):308-13.
2. Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care*. 2001 Aug;5(4):211-5
3. Arroyave CL. Intoxicación aguda por inhibidores de las colinesterasas. En: Peña L, Arroyave CL, Aristizábal J, Gómez U. *Toxicología clínica*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 115-22
4. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q*. 1990; 43(3):139-44.
5. Aardema H, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med*. 2008 Apr; 66(4):149-53.
6. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med*. 1993 Nov; 21(11):1706-11.
7. Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, Jeyaseelan L, Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorous poisoning. *Indian J Med Res*. 2003 Jun; 117:253-9.
8. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med*. 2001 Apr; 27(4):694-9.
9. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci*. 2003 Apr; 72(2):267-71.
10. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc*. 2007 Nov; 70(11):467-72.
11. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ*. 2007 Mar 24; 334(7594):629-34.
12. Aygun D. Diagnosis in an acute organophosphate poisoning: report of three interesting cases and review of the literature. *Eur J Emerg Med*. 2004 Feb; 11(1):55-8.
13. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology*. 2003 Jan; 24(1):43-53.
14. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):597-607.
15. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med*. 1987 Mar 26; 316(13):761-3.
16. Benslama A, Moutaouakkil S, Charra B, Menebhi L. [The intermediate síndrome during organophosphorus pesticide poisoning]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004 Apr; 23(4):353-6.
17. Jokanović M, Kosanović M. Neurotoxic effects in patients poisoned with organophosphorus pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010 May; 29(3):195-201.
18. Leotau Rodríguez M, Pacheco Morales S, Hernando Tavera C. Intoxicación por organofosforados con necesidad de altas dosis de atropina y administración tardía de oximas. *MedUNAB*. 2010 Abr; 13(1):44-50.
19. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med*. 2008 Jul 15; 5(7):e147.
20. Exner C, Urquizo G. Intoxicación por organofosforados: experiencia institucional. *Rev Cuadernos*. 2007;52(1):60-3.
21. Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol Lett*. 1998 Dec 28; 102-103:509-13.
22. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999 Nov; 54(11):1073-88.
23. Singh G, Mahajan R, Whig J. The importance of electrodiagnostic studies in acute organophosphate poisoning. *J Neurol Sci*. 1998 May 7; 157(2):191-200.