

Revisión de la literatura: Intoxicación por Plaguicidas Organofosforados en Sinaloa

DR. ISRAEL DIARTE ARELLANO, MÉDICO INTERNISTA JEFE DEL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS
ADULTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE CULIACÁN “DR. BERNARDO J. GASTÉLUM”

INTRODUCCIÓN

Existen más de 200 sustancias químicas de este grupo que se emplean principalmente como insecticidas y nematicidas, sin embargo, algunas de ellas se utilizan también como herbicidas, fungicidas, plastificantes, fluidos hidráulicos (en la industria) y como arma de guerra química¹. Como ejemplo de su uso; en el estado de California, EUA, el uso de Clorpirifos, ocupa el lugar 14 dentro de los pesticidas usados.² En contraste, el empleo de compuestos organofosforados (COF) en Sinaloa se ubica en el primer lugar.³

Siendo Sinaloa un Estado Líder Nacional en Alimentos, se cuenta con una superficie agrícola de más de 850 mil hectáreas de riego y más de 500 mil de temporal en las que se aplican en promedio 7 a 8 mil toneladas anuales de plaguicidas, con lo que se produce un importante desecho tóxico, 500 toneladas de envases vacíos de plaguicidas anualmente;⁴ los agroquímicos son contaminantes de fuentes acuíferas.

En un estudio realizado en el 2000, se documentó un gran número de pesticidas en muestras de agua, sedimentos y en los tejidos de camarón.⁵ Todo lo anterior ha puesto en riesgo la salud de los jornaleros agrícolas y del resto de la población, por lo que se creó en Febrero de 1994, el Comité Estatal de Seguridad para el Manejo y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CO-ESPLAFEST).⁴ En México la autoridad que regula a los plaguicidas es la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (Cicoplafest) que fue creada a través del decreto publicado el día 15 de octubre de 1987.⁶

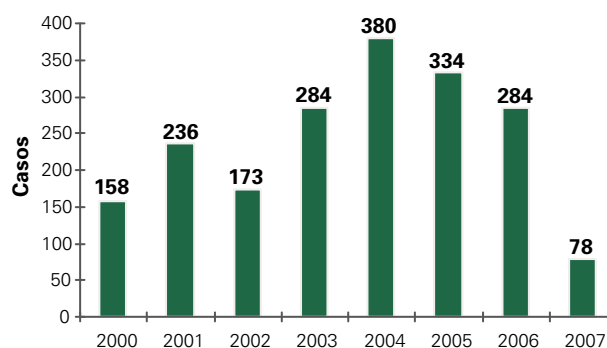
En la base de datos del Sistema Único Automatizado de Vigilancia Epidemiológica (SUAVE), se registraron durante los años 2004 y 2005: 380 y 334 casos de intoxicación por plaguicidas, respectivamente⁷, mientras que en el 2006 fueron 285, de las cuales 226 en hombres y 59 en mujeres.⁸ De estas los COF ocupan el segundo lugar, reportado, con un 40% del total.^{7,9} Esta última tendencia es similar para el resto de México, donde ocupan el primer lugar.¹⁰

TOXICOCINÉTICA Y TOXICODINÁMICA

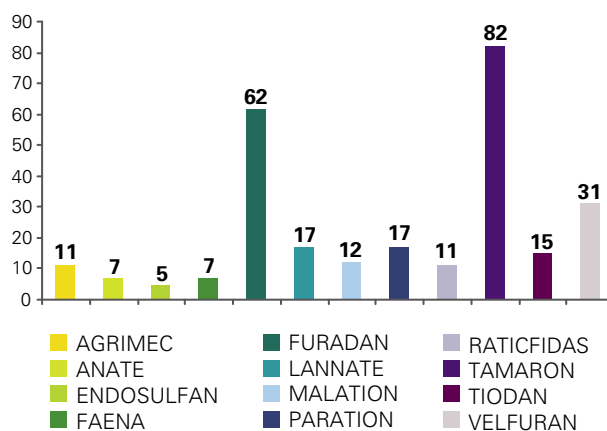
Los COF ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva. Las dos primeras constituyen las rutas más comunes de penetración en intoxicaciones laborales y de guerra ó terrorismo; la última es más frecuente en intoxicaciones de otro origen como las intoxicaciones suicidas.^{11,12}

Gráfica 1.

Número de intoxicaciones por plaguicidas en Sinaloa, para los años 2000 a 2007.⁷



Gráfica 2. Intoxicaciones por plaguicida reportado, en el periodo 1997 - 2007.⁹



Los COF, el mecanismo a través del cual producen toxicidad es, la inhibición de la acetilcolinesterasa (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. Las colinesterasas, es decir, las enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina pueden ser de dos tipos:¹³⁻¹⁵

La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis gangliona-

res de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos y, 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 COF, pero sin manifestación de síntomas clínicos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS

El mecanismo de acción de todos los COF, es la inhibición funcional de la enzima ACh. En la transmisión colinérgica normal, el neurotransmisor AC es liberado en la sinapsis en respuesta a un potencial de acción que alcanza a la neurona colinérgica.

La AC se encuentra en el sistema nervioso simpático y parasimpático pre y post ganglionar, el sistema nervioso central y la placa neuromuscular¹⁵. Estas vías pueden subdividirse en muscarínicas y nicotínicas dependiendo del tipo de receptor de acetilcolina. Los receptores muscarínicos se encuentran en glándulas, pulmón y músculo liso gastrointestinal, cerebro y nervio vago.

Los sitios con receptores nicotínicos incluyen los ganglios autonómicos, músculo esquelético y médula espinal. La AC se libera desde la terminal presináptica, lo cual permite la unión al receptor colinérgico en las neuronas post sinápticas ó el órgano efector. Posteriormente se disocia del receptor y se hidroliza en forma rápida por la ACh formando acetato y colina.²¹ La inactivación de la ACh por los COF da como resultado el acumulo de acetilcolina intrasináptica lo cual conduce a sobreestimulación de la neurona postsináptica y el órgano efector.^{15,21}

El siguiente esquema muestra como los compuestos organofosforados reaccionan con la enzima colinesterasa de manera similar a la AC:

Paso 1:

AB + acetilcolinesterasa -----> B + acetilcolinesterasa modificada (A).

Paso 2:

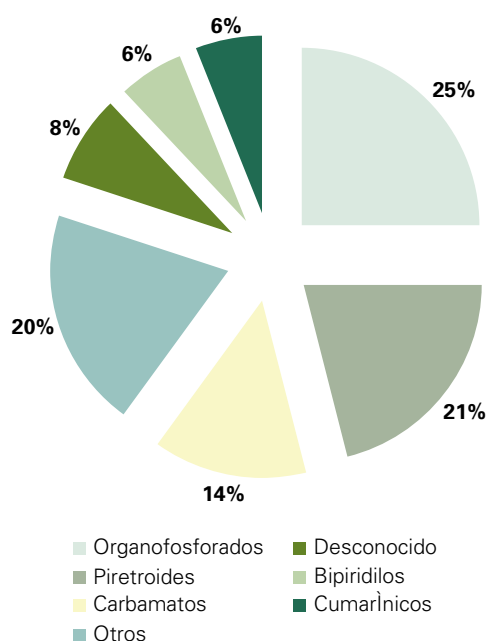
Acetilcolinesterasa modificada (A) + H₂O -----> A + Acetilcolinesterasa.

AB representa la molécula del compuesto organofosforado.

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 puede ser prolongado e incluso llegar a ser irreversible. De ahí que, en forma clínica, a los COF se les llama inhibidores irreversibles porque

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes reportados de intoxicación por plaguicidas en México.¹⁰



el proceso de reactivación tarda mucho tiempo, lo que hace que la enzima pierda sus propiedades catalizadoras.

Estos compuestos inicialmente inhiben la función de la ACh formando inicialmente una unión reversible.²² Estos complejos pueden degradarse en forma espontánea, permitiendo la reactivación de la enzima ó pueden desarrollar un proceso de envejecimiento.²³

El envejecimiento es un proceso de desalcalinización dependiente de tiempo que resulta en la inactivación irreversible de la enzima.^{21, 22, 23, 24, 25} Cuando el antídoto obidoxima se utiliza antes del proceso de envejecimiento, este puede reactivar la enzima en forma de complejo, separando el COF.²¹ El proceso de envejecimiento del complejo acetilcolina-organofosforado es variable en tiempo, y puede durar de minutos a horas, para los diferentes productos. Una vez que el envejecimiento ocurre, las oximas son incapaces de restaurar la actividad de la ACh y deberá ocurrir la síntesis de nueva ACh para restaurar la función.^{24, 25}

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes de exposición, así como los datos derivados del examen físico son suficientes para sospechar una intoxicación aguda por COF. Idealmente deberá monitorizarse el nivel de biomarcadores; un nivel bajo de ACh verdadera y plasmática hacen muy sugestivo el diagnóstico de intoxicación por COF en pacientes sin exposición previa.

En pacientes con exposición previa, el diagnóstico basado solo en el uso de biomarcadores es menos útil, aunque no

por eso debe desdenarse. El monitoreo de los síntomas en presencia de antidotos es de igual manera útil. La severidad de los síntomas no se correlaciona con los niveles de ACh.

Cuadro clínico

Las características clínicas de los pacientes intoxicados con COF, dependerá de la dosis, el agente y vía de absorción del producto. Algunos síntomas muscarínicos son diaforesis, y diarrea, miosis, bradicardia, broncorrea y broncoespasmo, emesis, epífora, secreciones y saliva excesiva, aumento en la frecuencia urinaria.^{13,16}

Los signos y síntomas nicotínicos incluyen midriasis, fasciculaciones musculares, calambres musculares, palidez, parálisis flácida, hipertensión y taquicardia.^{13, 16} Síntomas y signos del SNC incluyen insomnio, ansiedad, depresión respiratoria, convulsiones, coma y ataxia.^{13, 28, 29} Como se mencionó, aunque puede estar presente midriasis, es común que predomine la miosis.^{12, 16, 26, 27, 30}

La disfunción respiratoria aguda es causa común de muerte por estos agentes.²⁸ Se produce una broncorrea intensa con broncoconstricción lo cual deriva en dificultad respiratoria severa con hipoxia refractaria, obstrucción de la vía aérea; la estimulación nicotínica produce debilidad de los músculos respiratorios y parálisis, y aún puede ocurrir primero apnea de origen central.^{19, 28} Los efectos cardiovasculares son menos predecibles tanto que el paciente se puede presentar con taquicardia, bradicardia ó un ritmo cardiaco normal. Así mismo hipertensión ó hipotensión. Arritmias, bloqueo AV y cambios en la repolarización así como isquemia miocárdica pueden presentarse.^{13, 16, 18, 26, 31-35}

Neurotoxicidad intermedia o síndrome intermedio

Aparece súbitamente 24 a 96 horas después de intoxicación aguda. Se presenta debilidad y parálisis de nervios craneales. Debilidad de músculos proximales de extremidades y flexores del cuello. Debilidad y parálisis de músculos respiratorios. Existe recuperación en 5 a 20 días y, si el manejo es adecuado, generalmente no quedan secuelas.

Neurotoxicidad retardada

Inicia 1 a 3 semanas después de exposición, con o sin cuadro previo de intoxicación aguda. 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; signo de Romberg presente; pérdida de reflejos aquilianos y de contractura de tobillo.

Finalmente, se instala parálisis que afecta miembros inferiores, pero también puede alcanzar los superiores. Des-

pués de un adecuado tratamiento de sostén, la recuperación puede presentarse entre 6 a 18 meses, luego del inicio del déficit neurológico. En casos severos puede quedar algún tipo de secuelas.³⁶⁻⁴⁶

Pruebas de laboratorio

Es importante recordar que el descenso de la seudocolinesterasa 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 COF.

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, como mínimo, recordando que en los trabajadores expuestos en forma crónica a éstos plaguicidas, el nivel de colinesterasa en bajo, aún sin intoxicación aguda. La depresión enzimática aparece por lo general inmediatamente después de producirse una absorción significativa de los inhibidores de colinesterasa, o dentro de las 24 horas siguientes.¹⁶⁻²⁰

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 por COF. La actividad de la ACh verdadera, se correlaciona de mejor forma con la de la colinesterasa que se encuentra en la sinapsis nerviosa, por lo que es un mejor biomarcador que la ACh plasmática.

Disminuye en minutos a horas después de una exposición aguda a COF, dependiendo de la ruta de ingreso del producto y la dosis del mismo. Depende su síntesis de la vida del eritrocito por lo que restaura sus valores en forma aproximada de 1% al día, por lo que toma meses, para normalizarse, lo cual contrasta con la ACh nerviosa, la cual se recupera más rápidamente y los síntomas mejoran antes de que mejoren los niveles de este biomarcador.^{16, 17, 18}

Pseudocolinesterasa: La medición de su actividad constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas por COF.

Producida en el hígado, sus niveles se afectan por diversos factores, tales como el embarazo, medicamentos y enfermedades subyacentes, con variaciones hasta del 50% de su valor basal. Sus niveles caen rápidamente después de la exposición a COF y sus niveles retornan a estados normales en forma rápida, antes incluso de que los síntomas del paciente mejoren.^{19, 20}

Esterasa neuropática (NTE): Se utiliza para el diagnóstico de la neuropatía retardada producida por algunos COF. Se determina en linfocitos humanos.

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. El diagnóstico de sospecha, mediante una adecuada historia clínica y examen físico, la integración del toxíndrome y el apoyo de laboratorio son las herramientas fundamentales que deberán ponerse en práctica, en todos los pacientes.

La toxicidad por éstos compuestos puede ser indistinta de la intoxicación con plaguicidas carbamatos, solo que la intoxicación por éstos últimos es menos intensa. Algunas sustancias colinomiméticas, como las que se encuentran en algunas plantas como los hongos *Inocybe* o *Clitocybe* pueden semejar la crisis colinérgica que producen los COF.⁴⁷⁻⁴⁹ El cigarro y la planta *Nicotiana* (de donde deriva el tabaco) pueden causar sobrestimulación nicotínica, pudiendo llegar a la depresión respiratoria.⁵⁰⁻⁵³

TRATAMIENTO

Las medidas de soporte juegan un rol muy importante para la atención de pacientes con intoxicación aguda por plaguicidas. Recuerde que primero es el ABC de la reanimación. Y posteriormente la eliminación de la sustancia tóxica. Para tratar la intoxicación por COF se debe utilizar como antídoto atropina y puede ser necesaria la utilización de oximas (Obidoxima).

Eliminación de la sustancia tóxica

El objetivo del rescate o eliminación de la sustancia tóxica está dirigido a dos aspectos fundamentales; disminuir o evitar la absorción por medio de las medidas de descontaminación y aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida. La técnica de descontaminación va a depender de la vía de penetración, tiempo transcurrido desde el momento de la exposición, tipo de formulación, etc. La persona que realice debe tomar todas las medidas para evitar su propia contaminación.¹²

La descontaminación es vital, para evitar la intoxicación subsiguiente con la sustancia en la piel ó la ropa, y la del personal que atiende a la víctima. La descontaminación debe realizarse desde el lugar de ocurrencia del accidente, según el estado del paciente, ó al ingresar al servicio de urgencias, en un área especial para ello. La descontaminación para gases y vapores, consiste en retirar a la víctima del sitio del accidente y desvestir al paciente. Puede ocurrir que existan vapores del producto en los bolsillos de la ropa;

Ésta última, deberá colocarse en bolsa impermeable y sellarse. Debe continuarse con el aseo a base de agua y jabón abundante. Esta última medida es de suma utilidad cuando se trata de un líquido, ya sea volátil ó por aspersión, ó durante la preparación del producto. No se recomienda el tallado de la piel en forma abrasiva debido a que puede causar soluciones de continuidad sobre la piel, permitiendo

una mayor absorción del tóxico. Para la descontaminación ocular, se requieren grandes cantidades de solución salina. La descontaminación de la vía digestiva es mediante un lavado gástrico, y el uso de carbón activado.^{22, 54}

Descontaminación gastrointestinal.

Lavado gástrico y uso del carbón activado

La descontaminación gastrointestinal se define como la remoción de sustancias potencialmente letales del tracto gastrointestinal para disminuir su absorción ó aumentar su eliminación. Los procedimientos para este fin incluyen al lavado gástrico para evacuar al estomago, el uso de carbón activado para adsorber agentes, ó vía irrigación intestinal total para eliminar la sustancia antes de la absorción.

El lavado gástrico disminuye la absorción del tóxico en un 26% a un 37%,⁵⁵⁻⁵⁸ aunque estudios en humanos no han demostrado un efecto consistente en la respuesta del paciente.⁵⁹⁻⁶¹

Debido a la evidencia de morbilidad como son la aspiración, laringoespasma y perforación esofágica, no debe realizarse el lavado gástrico a menos que la intoxicación ponga en peligro la vida del paciente y el procedimiento pueda ser completado de preferencia 1 hora después de la ingesta del producto.⁶²

El procedimiento consiste; (en que) para los casos de alteración del estado de conciencia, debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la intubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico. La máxima utilidad del lavado gástrico es en las primeras cuatro horas luego de la ingesta del tóxico. Se coloca sonda nasogástrica y se aspira el contenido gástrico.

Posteriormente se realiza el lavado con solución salina isotónica ó agua corriente limpia, con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto, hasta que el líquido de lavado 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.

El carbón activado es un polvo fino, negro, mate, que se utiliza comúnmente para adsorber sustancias. Es capaz de unir múltiples sustancias mediante uniones de hidrógeno, dipolos, ion a ion, ó fuerzas de Van Der Waals.

El carbón activado ha demostrado disminuir en un 89% la absorción si es administrado en 30 minutos después de la ingesta y en un 37% si es administrado en una hora después. (de la ingesta). La dosis de carbón activado que puede repetirse cada cuatro horas de ser necesario a 0.5

a 1 g/kg de peso corporal en adultos (usualmente 50 g) y en los niños a 0.25 a 1 g/Kg. de peso corporal. Cuando se administra carbón activado, este 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 a 30 g. Menores de 12 años: 250 mg/kg de peso corporal. El carbón activado puede repetirse cada 4 horas.⁶³⁻⁶⁸

Irrigación intestinal total con Polietilenglicol 3350

La descontaminación intestinal total mediante la irrigación intestinal total, requiere la administración de una solución de Polietilenglicol 3350 en un esfuerzo de lavar la toxina a través del tubo digestivo antes de su absorción.

Este procedimiento disminuye la absorción de ciertos tóxicos hasta un 73%, en estudios con voluntarios. Usualmente se administra mediante una sonda nasogástrica a un ritmo de 1.5 a 2 L/h (500 mL/h a edades de 9 meses a 6 años; 1 L/h entre 6 años y 12 años; ó 25 - 40 mg/kg hora para todos los menores de 12 años), y se continua hasta que la salida de líquido por el recto sea claro y sin tóxico. No se absorbe y no produce cambios electrolíticos en el paciente, y no produce efectos secundarios.

Está contraindicado en caso de íleo, obstrucción intestinal, evidencia de perforación intestinal, vómitos incoercibles, ó riesgo de aspiración. La solución debe ser dada a temperatura ambiente (no enfriarla) para prevenir la hipotermia. El uso de metoclopropamida IV (10 mg en adultos, 0.1-0.03 mg/kg en niños) puede reducir la incidencia de náuseas y vómito.

Alternativamente la solución puede ser ingerida oralmente. Habitualmente la irrigación intestinal total tarda de 2 a 6 horas en alcanzar la meta final de obtener la salida de líquido igual al de ingreso a través del recto.⁶⁹⁻⁷²

Aunque es factible administrar carbón activado previamente a la irrigación intestinal total esta medida no se aconseja debido a que es potencialmente posible que la solución de lavado electrolítica de polietilenglicol ocupe los sitios de unión del carbón activado, e incluso desplace la toxina ligada al carbón activado, alcanzando un sustancial incremento en la biodisponibilidad del tóxico.

Antídotos

La meta del tratamiento con antídotos en las intoxicaciones por agentes anticolinesterasa son, controlar la broncorrea con agentes antimuscarínicos, proveer oximas antes de que ocurra el proceso de envejecimiento del complejo agente-acetilcolinesterasa y prevenir ó terminar la actividad convulsiva, para esto último las benzodiacepinas son el tratamiento de elección (diacepam).

Atropina

La Atropina es el antídoto específico de los efectos muscarínicos y deberá ser administrada inmediatamente que se sospecha el diagnóstico. No tiene efecto sobre los receptores nicotínicos⁷³. La atropina no tiene efecto sobre los sitios nicotínicos y por lo tanto no incide sobre la parálisis, debilidad muscular, fasciculaciones ó temblor.

Puede terminar una actividad convulsiva, aunque se desconoce si es posible que prevenga una convulsión.⁷⁴⁻⁷⁶ La dosis inicial es de 1 a 2 mg (0.05 mg/kg en niños) por vía endovenosa, a repetir cada 5 ó 10 minutos hasta lograr secar las secreciones respiratorias y lograr la atropinización (rubor facial, midriasis, boca seca, taquicardia, desaparición de secreciones bronquiales y/o confusión mental con alucinaciones).

La administración excesiva de Atropina se manifestará por agitación y taquicardia. Hay casos descritos en que se han llegado a utilizar 3 gr. de atropina en 24.^{14, 22} La meta con atropina es el control de la broncorrea.^{14, 22} Se puede preparar una infusión a razón de 0,02-0,08 mg/kg/hora de la siguiente manera: Preparar 250 mL de solución fisiológica más 10 mg de atropina (concentración de 0.04 mg/mL) y posteriormente calcular la dosis de atropina.

Por ejemplo, a un paciente de 70 kg de peso le corresponden 1.4 mg/hora de atropina (70 kg x 0.02 mg/Kg/hora). Posteriormente se calcula el ritmo de la infusión mediante una regla de tres (concentración 0.04 mg/1 mL, se desea 1.4 mg es decir $1.4 \text{ mg} \times 1 \text{ mL} / 0.04 \text{ mg} = 35 \text{ mL/hora}$). Por lo que la infusión se iniciaría a 35 mL/hora.

Dado que el límite superior para la infusión de atropina es de 4 veces la inicial la infusión máxima sería de 140 mL/hora.^{14, 16, 77} La midriasis y la taquicardia no son útiles para monitorizar el tratamiento con atropina⁷⁷. La taquicardia presente en el paciente no es contraindicación al uso de atropina.

El paciente debe permanecer bajo vigilancia clínica estricta y las dosis de Atropina se administrarán a demanda. Mientras que la vía venosa no está disponible, la Atropina será administrada por vía intramuscular, subcutánea, endotraqueal⁷⁸ o intraósea.^{79, 80}

Es posible que la difenhidramina tenga algún efecto benéfico a nivel central,⁹ no así el glicopirrolato ó el ipratropio; aunque el glicopirrolato puede ser útil para tratar algunos efectos periféricos y el ipratropio nebulizado puede ayudar con los efectos muscarínicos pulmonares cuando se utiliza conjuntamente con atropina.⁴

Oximas

Los compuestos llamados oximas son reactivadores de la ACh que actúan rompiendo la unión entre la acetilcolinesterasa y el agente organofosforado, liberando la ACh para que degrade a la acetilcolina y esto solo es posible antes del envejecimiento del complejo agente- ACh; son sinérgicos

con la atropina y su sitio de acción principal son los sitios nicotínicos (uniones musculares).^{14,21} En los Estados Unidos la Pralidoxima es la oxima aprobada por la FDA.

En Sinaloa, no se consigue, por lo que para fines de este artículo, cuando se hable de oximas se referirá a Obidoxima. Existen otros compuestos en investigación como el HI-6 y otros.⁸¹

La Obidoxima (Toxogonin) se presenta en ampulas de 1 mL de solución inyectable que contiene 250 mg de Obidoxima. Previo a la aplicación de obidoxima se llevan

a cabo medidas generales urgencia (ABC) así como la administración de atropina. Luego se administra 250 mg (1 ampula) I.V la cual puede ser repetida 1 ó 2 veces con intervalos de 2 horas y no se recomienda su aplicación después de 6 horas de la intoxicación (También puede ser aplicado por vía I.M). En niños, las dosis individuales de obidoxima son de 4 a 5 mg/kg de peso corporal. La aplicación de obidoxima no hace innecesaria la administración de atropina. Posterior a su administración puede presentarse una sensación de calor y de ansiedad.⁸²

Bibliografía

1. Munro N. Toxicity of the Organophosphate Chemical Warfare Agents GA, GB, and VX: Implications for Public Protection. *Environ Health Perspect* 1994;102(1): 18–37.
2. http://www.cdpr.ca.gov/docs/pur/pur05rep/top100_ais.pdf (accesado el 5 de Junio de 2007).
3. Comunicación personal, no oficial, SAGARPA.
4. Sánchez-Montoya R. Implementación del Proyecto Reducción de Exposición Laboral por el Uso y Manejo de Plaguicidas en el Estado de Sinaloa.
5. Galindo Reyes J. Condiciones Ambientales de Contaminación en los Ecosistemas Costeros. UAS, SEMARNAT México. Año 2000. 158p.
6. <http://www.sagarpa.gob.mx/cicoplafest>. Accesado el 5 de Junio de 2007.
7. Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Subdirección de Vigilancia Epidemiológica. Dirección de Prevención y Control de Enfermedades. Servicios de Salud de Sinaloa. Información del periodo 2000 – 2007, hasta la semana 16 (21 de Abril) de 2007.
8. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Semana 52, 2006. Cuadro 11. Casos por entidad federativa de Enfermedades no Transmisibles.
9. Análisis de Boletas de Notificación de Casos, 1997 - 2007. Subdirección de Vigilancia Epidemiológica. Dirección de Prevención y Control de Enfermedades. Servicios de Salud de Sinaloa. Información al 17 de Mayo de 2007. Presentado por el Dr. Jesús Ramón delgado Lugo en reunión del COESPLAFEST, el 17 de Mayo de 2007.
10. Albert L. Panorama del Uso de Plaguicidas en México. RETEL 2005;8:1-17. <http://www.sertox.com.ar/retel/n08/01.pdf>
11. Craig F.N., Cummings E.G., Sim V.M. Environmental temperature and the percutaneous absorption of a cholinesterase inhibitor, VX. *J Invest Dermatol* (1977) 6:357-361.
12. Nozaki H., Hori S., Shinozawa Y. Secondary exposure of medical staff to sarin vapor in the emergency room. *Intensive Care Med* (1995) 21:1032-1035.
13. Grob D., Harvey J.C. Effects in man of the anticholinesterase compound sarin (isopropyl methyl phosphonofluoridate). *J Clin Invest* (1958) 37:350-368.
14. Clark R.F. Insecticides: organic phosphorus compounds and carbamates. Goldfrank L.R. Flomenbaum N.E. Lewin N.A. Howland M.A. Hoffman R.S. Nelson L.S. Goldfrank's toxicologic emergencies 7th edition. 2002, New York: McGraw-Hill:1346-1360.
15. Hoffman B.B., Taylor P., Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous system. Hardman J.G. Limbird L.E. Gilman A.G. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th edition. 2001, New York: McGraw Hill:115-154.
16. Namba T., Nolte C.T., Jackrel J. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* (1971) 50:475-492.
17. Morita H., Yanagisawa N., Nakajima T. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet*. 1995;346:290-293.
18. Okumura T., Takasu N., Ishimatsu S., Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med*. 1996;28:129-135.
19. Bird S.B. Gaspari R.J., Dickson E.W. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med*. 2003;10:295-298.
20. Sidell F.R. Kaminskis A. Temporal intrapersonal physiological variability of cholinesterase activity in human plasma and erythrocytes. *Clin Chem*. 1975;21:1961-1963.
21. Taylor P. Anticholinesterase agents. Hardman J.G. Limbird L.E. Gilman A.G. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th edition. 2001. New York: McGraw Hill:175-192.
22. Sidell F.R., Borak J. Chemical warfare agents: II. Nerve agents. *Ann Emerg Med*. 1991;21:865-871.
23. Mason H.J. Waine E., Stevenson A. Aging and spontaneous reactivation of human plasma cholinesterase activity after inhibition by organophosphorus pesticides. *Hum Exp Toxicol*. 1993;12:497-503.
24. Masson P., Goasdoue J.L. Evidence that the conformational stability of "aged" organophosphate-inhibited cholinesterase is altered. *Biochem Biophys Acta*. 1986;869:304-313.
25. Rotenberg M., Shefi M., Dany S. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta*. 1995;234:11-21.
26. Okudera H. Clinical feature on nerve gas terrorism in Matsumoto. *J Clin Neurosci*. 2002;9:17-21.
27. Rengstorff R.H. Accidental exposure to sarin: vision effects. *Arch Toxicol*. 1985;56:201-203.
28. Rickett D.L., Glenn J.F., Beers E.T. Central respiratory effects versus neuromuscular actions of nerve agents. *Neurotoxicology*. 1986;7: pp 225-236.
29. Saadeh A.M., Farasakh N.A., Al-Ali M.K. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart*. 1997;77:461-464.
30. Okudera H., Morita H., Iwashita T. Unexpected nerve gas exposure in the city of Matsumoto: report of rescue activity in the first sarin gas terrorism. *Am J Emerg Med*. 1997;15:527-528.
31. Chang F.C.T., Gouty S.C., Eder L.C. Cardiorespiratory effects of O-Isobutyl S-[2-(diethylamino)-ethyl] methylphosphonothioate—a structural isomer of VX. *J Appl Toxicol*. 1998;18:337-347.
32. Lifshitz M., Shahak E., Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15:102-103.
33. Morita H., Yanagisawa N., Nakajima T. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet*. 1995; 346:290-293.
34. Karki P., Ansari J.A., Koirala B.S., Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J*. 2004;45 :385-389.
35. Ludomirsky A., Klein H.O., Sarelli P. Q-T prolongation and polymorphous ("Torsade de Pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol*. 1982;49:1654-1658.

36. Salvi RM., Lara DR., Ghisolfi ES. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci.* 2003;72:267-271.
37. Ray DE., Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett.* 2001;120:343-351.
38. Morgan JP., Penovich P. Jamaica ginger paralysis. Forty-seven-year follow-up. *Arch Neurol.* 1978;35:530-532.
39. Morgan JP., Tullos TC. The Jake walk blues. *Ann Intern Med.* 1976;85:804-808.
40. Aring CD. The systemic nervous affinity of triorthocresyl phosphate (Jamaica ginger palsy). *Brain.* 1942;65:34-47.
41. Antti-Poika M. Overall prognosis after chronic organic solvent intoxication. *Int Arch Occup Environ Health.* 1982;51:127-138.
42. Morgan JP., Penovich P. Jamaica ginger paralysis. *Arch Neurol.* 1978; 35:530-532.
43. Metcalf RL. Historical perspective of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity *Neurotoxicology.* 1982;3:269-284.
44. Chuang CC., Lin TS., Tsai MC. Delayed neuropathy and myelopathy after organophosphate intoxication. *N Eng J Med.* 2002;347:1119-1121.
45. Abou-Donia MB., Lapadula DM. Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: type I and type II. *Pharmacol Toxicol.* 1990; 30:405-440.
46. Samuel J. Incidence of intermediate syndrome in organophosphorous poisoning. *J Assoc Physicians India* 1995;43(5):321-3.
47. Benjamin D. Mushroom poisoning in infants and children. The Amanita pantherina/muscaria group. *J Toxicol* 1992; 30:13-22. *JAMA* 1984; 251:1057-1058.
48. de Haro L., Prost N., David J., Arditti J., Valli M. Syndrome sudorien ou muscarinien: expérience du Centre Antipoison de Marseille. *Presse Méd* 1999;28(20):1069-70.
49. French A., Garretson L. Poisoning with the north american Jack O'lantern mushroom *Omphalotus illudens.* *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26(1):81-8.
50. Benowitz NL. In: *The Pharmacology of Nicotine - Proceedings, Satellite Symposium of the Tenth International Congress of Pharmacology.* Gold Coast, Queensland, Australia. September 4-6, 1987. Edited by Raul M. and Thurau K; IRL Press, Washington D.C. 11-14.
51. Benowitz N. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Eng J Med* 1988;319:1318-28.
52. Benowitz N. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221:368-372.
53. Borys D., Setzer S., Ling L. CNS depression in an infant after the ingestion of tobacco. *Vet Hum Toxicol* 1988;30:20-22.
54. CDC Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity—Georgia 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1156-1158.
55. Arnold F., Hodges J., Barta R. Evaluation of the efficacy of lavage and induced emesis in treatment. *Pediatrics* 1959;23:286-301.
56. Abdallah A., Tye A. A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage. *Am J Dis Child* 1967;113:571-575.
57. Corby D., Liscianro R., Lehman R. The efficiency of methods used to evacuate the stomach after acute ingestions. *Pediatrics* 1967;40:871-874.
58. Burton B., Bayer M., Barron L. Comparison of activated charcoal and gastric lavage in the prevention of aspirin absorption. *J Emerg Med* 1984;1:411-416.
59. Allan B. The role of gastric lavage in the treatment of patients suffering from barbiturate overdose. *Med J Aust* 1961;2:513-514.
60. Comstock E., Faulkner T., Boisauvin E. Studies on the efficacy of gastric lavage as practiced in a large metropolitan hospital. *Clin Toxicol* 1981;18:581-597.
61. Matthew H., Mackintosh T., Tompsett S. Gastric aspiration and lavage in acute poisoning. *BMJ* 1966;1:1333-1337.
62. Position Statement. Gastric lavage. *Clin Toxicol* 1997;35:711-719.
63. Position Paper. Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005;43:61-87.
64. Howland M.A., Activated charcoal. Goldfrank L. Flomenbaum N.E. Lewin N.A. Howland M.A. Hoffman R.S. Nelson L.S. Goldfrank's toxicologic emergencies 7th edition. 2002. New York: McGraw-Hill pp. 469-474.
65. Decker W.J. Corby D.G., Activated charcoal adsorbs aflatoxin B1. *Vet Hum Toxicol* 1980; 22:388-389.
66. Langhorst S. Morris J., Miller W. Investigation of charcoal filters used in monitoring airborne radioactive I. *Health Phys* 1985;48:344-347.
67. Standford N. Mellor R. Detection of 60Co in charcoal cartridges used for airborne radioiodine collection. *Health Phys* 1985;49:982-985.
68. Fricke R., Jorge J., Assessment of efficacy of activated charcoal for treatment of acute T-2 toxin poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:421-431.
69. Tenenbein M. Whole bowel irrigation as a gastrointestinal decontamination procedure after acute poisoning. *Med Toxicol* 1988;3:77-84.
70. Kirshenbaum L., Mathews S., Sitar D. Whole-bowel irrigation versus activated charcoal in sorbitol for the ingestion of modified-release pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46: 264-271.
71. Smith S., Ling L., Halstenson C. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med* 1991;20:536-539.
72. Position Statement. Whole bowel irrigation. *Clin Toxicol* 1997;35:753-762.
73. Brown J.H., Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. Hardman J.G. Limbird L.E. Gilman A.G. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th edition. 2001. New York: McGraw Hill: pp 155-174.
74. McDonough J.H., Zoeffel L.D., McMonagle J. Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. *Epilepsy Res* 2000;38:1-14.
75. Shih T.M., McDonough J.H. Organophosphorus nerve agents-induced seizures and efficacy of atropine sulfate as anticonvulsant treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64: 147-153.
76. Shih T.M., Duniho S.M., McDonough J.H. Control of nerve agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival. *Toxicol Appl Pharm* 2003;188:69-80.
77. Ohbu S., Yamashina A., Takasu N. Sarin poisoning on Tokyo subway. *South Med J* 1997;90:587-593.
78. Lee P., Chung Y., Lee B., Yeh C., Lin S., Chao C. The optimal dose of atropine via the endotracheal route. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1989;27(1):35-8.
79. Glaeser P. Five-year experience in prehospital intraosseous infusions in children and adults. *Ann Emerg Med* 1993; 22(7):1119-24.
80. Prete M., Hannan C., Burkle F. Plasma atropine concentrations via intravenous, endotracheal, and intraosseous administration. *Am J Emerg Med.* 1987;5(2):101-4.
81. Worek F., Widmann R., Knopff O. Reactivating potency of obidoxime, pralidoxime, HI 6, HLö 7 in human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by highly toxic organophosphorus compounds. *Arch Toxicol* 1998;72:237-243.
82. Besser R, Weilemann LS, Gutmann L. Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve.* 1995 Jan;18(1):15-22.

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias a Dr. Israel Diarte Arellano

Calle Cerro de las Cumbres 583 Col. Colinas del Rey, C.P. 80177, Culiacán, Sinaloa. Tel. 761 31 07. e-mail: i.diarte@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en la página de internet www.hgculiacan.com