

Intoxicaciones por plaguicidas

Juan Francisco Martínez Coronel, Sergio Martínez Escobar, Daniel Sánchez Ortega y José Carlos Martín Rubí

Se definen los plaguicidas como «sustancias o mezcla de sustancias en cualquier estado físico cuya finalidad sea la de controlar, combatir y/o prevenir plagas o enfermedades y cuyo objetivo general es proteger al hombre de organismos que afectan a su ambiente, animales y/o alimentos».

Se pueden clasificar por su función (insecticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas) o por su familia química (organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides, compuestos bupiridílicos, sales inorgánicas). Habitualmente, todos implican una alta toxicidad para el hombre.

INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Introducción

Los insecticidas organofosforados (OF) se clasifican según su toxicidad en cuatro categorías, de acuerdo con su estructura química, existiendo dentro de estas una gran variedad. Se absorben con facilidad por vía inhalatoria, digestiva y dérmica. En estos agentes, la capacidad de penetración dérmica es directamente proporcional a su grado de toxicidad.

Fosforilan la enzima acetilcolinesterasa (ACE), ocasionando sobreestimulación por la presencia de acetilcolina en exceso en las terminaciones nerviosas (en uniones colinérgicas neuroefectoras causa efectos muscarínicos, y en las uniones mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos, efectos nicotínicos). Para que aparezcan signos y síntomas de envenenamiento, debe inactivarse una proporción importante de la enzima tisular a causa de la fosforilación.

Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de intoxicación por insecticidas OF se hace en función de los hallazgos clínicos. Si se desconoce la eventual ingestión o exposición a estos tóxicos, los signos y síntomas clínicos de exceso de actividad colinérgica deben poner en alerta sobre la posibilidad de intoxicación por inhibidores de la colinesterasa (OF y carbamatos). Muchos compuestos OF tienen un olor característico a petróleo que puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico.

Es crucial una historia clínica minuciosa del paciente y/o interrogatorio a los acompañantes con el fin de identificar el compuesto, debido a la gran variabilidad en la toxicidad de los distintos productos. Asimismo, es importante averiguar la duración de la exposición y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento, ya que influye en la eficacia de la terapia con oximas.

Síntomas de envenenamiento

Los síntomas aparecen en minutos-horas tras la exposición, dependiendo de la dosis y la vía de entrada (más rápida la inhalatoria, seguida por la digestiva y finalmente la dérmica). Los síntomas críticos para iniciar tratamiento inmediato son respiratorios y cardiovasculares. La parada respiratoria puede aparecer de forma súbita por depresión del sistema nervioso central (SNC), convulsiones, fasciculaciones, broncorrea y bronco-

espasmos intensos. Es característica la bradicardia extrema (aunque por sobreestimulación nicotínica puede darse un efecto paradójico de taquicardia e hipertensión, pero es infrecuente). Síntomas como espasmos musculares, debilidad, temblor, incoordinación, vómitos, calambres abdominales y diarrea son indicativos de gravedad y empeoramiento de la intoxicación. La miosis es a menudo un signo útil para el diagnóstico y el paciente puede informar de visión borrosa y/o pérdida de visión. En determinados casos puede haber midriasis, que estaría en relación con la estimulación de los receptores nicotínicos de los ganglios simpáticos.

La depresión respiratoria y el aumento de las secreciones bronquiales son causas usuales de muerte en el envenenamiento por estos compuestos. Los OF se hidrolizan en gran medida por vía hepática. Pueden almacenarse en el tejido graso, dependiendo de la velocidad de degradación metabólica y la de liposolubilidad del compuesto (diazinón y metilparatión son muy liposolubles), que puede originar una liberación tardía y una toxicidad retardada (típica del diclorofentión). El dimetoato produce más efecto tóxico inicial por su baja solubilidad en grasas, lo que implica una mayor biodisponibilidad plasmática.

Se ha encontrado asociación entre la exposición a pesticidas y enfermedad de Parkinson, pero actualmente el peso de la evidencia es insuficiente para concluir que esta asociación se dé por algún compuesto en particular.

La exposición a pesticidas, independientemente del sinergismo con factores de riesgo modificables, se asocia con diferentes tipos de cáncer.

El desarrollo de pancreatitis aguda grave es un efecto adverso notable de la intoxicación por insecticidas, y es mejor conocido con diclorvos que con metomil.

En el cuadro 108-1 se exponen las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por insecticidas OF.

Cuadro 108-1. Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por insecticidas organofosforados

Síntomas muscarínicos

- **Respiratorios:** disnea, broncorrea, edema pulmonar, tos
- **Digestivos:** vómitos, dolor abdominal, diarrea, incontinencia fecal, tenesmo fecal
- **Cardiovasculares:** bradicardia, hipotensión, opresión torácica, cianosis
- **Glandulares:** sudoración, sialorrea, lagrimeo
- **Oculares:** miosis, visión borrosa
- **Urinarios:** incontinencia

Síntomas nicotínicos

Fasciculaciones, palidez, debilidad, taquicardia, calambres, hipertensión, midriasis

Síntomas en el SNC

Mareo, temblor, cefalea; ansiedad-nerviosismo, depresión del estado de consciencia, depresión respiratoria, parálisis respiratoria, convulsiones, ataxia, agitación, disartria, hiporreflexia

Neuropatía retardada inducida por organofosforados

Se presenta de forma típica una a tres semanas después de la ingestión de unos pocos compuestos específicos, entre los que está el clorpirifós. Consiste en el daño a los axones de los nervios periféricos y centrales, y el mecanismo de acción se asocia con la inhibición de la esterasa neurotóxica, más que con alteración de la función de la colinesterasa eritrocitaria. Se manifiesta como debilidad, parálisis o parestesia de las extremidades. Puede persistir durante semanas o años y acompañarse de alteraciones neuropsiquiátricas. Es característica la ausencia de síntomas muscarínicos. En pacientes afectados, el electromiograma y los estudios de conducción nerviosa revelan un retraso en la excitación de las unidades motoras. La mayoría de los casos de neuropatía retardada mejoran con el tiempo, pero en casos graves se puede desarrollar un síndrome de primera motoneurona, con espasticidad de extremidades inferiores, que lleva a incapacidad permanente.

Los supervivientes a una intoxicación aguda por insecticidas OF pueden presentar alteraciones neurológicas como disminución de la memoria, de la capacidad de abstracción y parkinsonismo, que pueden ser permanentes. No está claro si estos hallazgos se deben a la neurotoxicidad directa de los compuestos OF o si se relacionan con la hipoxia y otros efectos inespecíficos de la enfermedad grave.

Síndrome intermedio

Se desarrolla en el 10-40% de los pacientes intoxicados por insecticidas OF. Se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda y debilidad muscular de cintura escapular y pelviana, cara y cuello, y disminución de los reflejos tendinosos profundos. Carece de sintomatología muscarínica y puede afectar excepcionalmente a los pares craneales. Ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, entre 24 y 96 horas después de la exposición.

Los factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome intermedio parecen incluir la exposición a compuestos OF altamente liposolubles. La respuesta al tratamiento con atropina y oximas es incompleta y precisa soporte vital general. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo de sus alteraciones neurológicas en 2-3 semanas. Tanto el deterioro clínico como la mejoría parecen correlacionarse bien con las concentraciones de colinesterasa eritrocitaria. Los estudios de conducción nerviosa en pacientes con síndrome intermedio ponen de manifiesto anomalías postsinápticas únicas que le diferencian de la neurotoxicidad retardada. Los compuestos implicados con más frecuencia en este cuadro son el metilparatión, el fentión y el dimetoato. Parece que la miopatía está relacionada con la misma causa que el síndrome intermedio.

Diagnóstico de laboratorio

Nunca se debe esperar a la confirmación del diagnóstico de laboratorio para el comienzo del tratamiento. Se tomarán muestras de sangre para medición de las concentraciones de colinesterasa plasmática y eritrocitaria, así como muestras de contenido gástrico para análisis toxicológico. La depresión de la actividad de la ACE en plasma puede ser causada por dosis subclínicas de OF, pudiendo permanecer descendida durante días o semanas tras el contacto (la eritrocitaria puede estar disminuida hasta tres meses). Su alteración se produce en cuestión de minutos tras el contacto y su descenso es proporcional a la gravedad de la intoxicación.

El 3% de la población, junto con personas con enfermedad hepática, desnutrición severa, enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas, pueden presentar concentraciones bajas de colinesterasa en plasma y eritrocitos, siendo particularmente vulnerables a fármacos como la succinilcolina, pero no a los OF. La ACE eritrocitaria se ve menos afectada por factores diferentes a los OF que la enzima plasmática.

La detección de OF en sangre se realiza mediante cromatografía de gases. No tiene utilidad clínica y ha quedado relegada al ámbito forense.

Son necesarios más estudios epidemiológicos que demuestren que el estado de la paraoxonasa es un potencial biomarcador de susceptibilidad a toxicidad por OF.

Tratamiento

Es muy importante mantener ciertas medidas de seguridad por parte del personal médico y de enfermería que atienden al paciente intoxicado por

OF. Se debe evitar el contacto directo con ropas altamente contaminadas, así como con el vómito. Está indicado el uso de guantes de goma para el lavado del pesticida de la piel y del cabello (los de vinilo no ofrecen protección en estos casos).

El manejo de pacientes con intoxicación grave o moderadamente grave comprende los pasos comentados a continuación.

Vía aérea permeable y optimización de la oxigenación

Debe optimizarse la oxigenación, ya que la administración de sulfato de atropina puede originar fibrilación ventricular si la saturación de oxígeno es baja. Se hará control y aspirado de secreciones e intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica en caso necesario.

Sulfato de atropina intravenoso

Se recomiendan dosis de 1 a 5 mg cada 5-10 minutos por vía intravenosa en adultos (0,02-0,05 mg/kg en niños). La atropina no reactiva la ACE ni acelera la eliminación del OF y cuando disminuyen sus concentraciones en sangre pueden reaparecer los síntomas de envenenamiento. Controla las manifestaciones muscarínicas pero no las nicotínicas (debilidad, temblor muscular y depresión respiratoria). La dosificación para una correcta atropinización puede ser guiada por signos indirectos como la frecuencia cardíaca y la miosis pupilar (mientras el paciente presente tendencia a la bradicardia y la miosis no está correctamente atropinizado) y puede ser necesaria la perfusión continua (0,02-0,08 mg/kg/h en adultos). En nuestra experiencia, en intoxicaciones masivas de muy difícil manejo han sido útiles dosis de hasta 1.500 mg de atropina en las primeras horas de tratamiento.

Descontaminación dérmica

Debe ser precoz, despojando de ropa al paciente y procediendo al lavado con solución al 0,5% de hipoclorito sódico (los OF hidrolizan a pH alcalino), o en su defecto agua y jabón abundantes, de piel, cuero cabelludo, pliegues, zona ungueal y ojos.

Descontaminación gastrointestinal

Se lleva a cabo mediante colocación de sonda nasogástrica y debe realizarse en todos los casos de ingesta, independientemente de la presencia de vómito previo o diarrea. Se siguen las pautas convencionales de uso de carbón activado (250 ml de suero salino hasta totalizar 5 litros + carbón activado en dosis única de 25 mg en 200 ml de agua o dosis repetidas cada 3 horas las primeras 24 horas) y catárticos (sulfato sódico 30 g en una dosis). Se persiste con los lavados gástricos y la descontaminación hasta que el contenido del lavado pierda el olor característico a OF en intoxicaciones graves. En caso de intolerancia al carbón activado, se puede utilizar solución evacuable Bohm.

Glicopirrolato

No ha demostrado beneficio frente al uso de atropina. Únicamente está indicado en la intoxicación atropínica y en la recaída de la intoxicación por OF.

Pralidoxima

Debe administrarse después de tomar muestras de sangre para análisis, pues falsea los resultados de la determinación de la ACE. Su uso está indicado en intoxicaciones graves, en caso de espasmos y depresión respiratoria severa y cuando no hayan pasado más de 48 horas desde el envenenamiento, siendo más efectiva en las primeras 6 horas. Disminuye tanto los efectos muscarínicos como los nicotínicos y del SNC. No debe utilizarse en intoxicaciones por carbamatos. Se administra por vía intravenosa y las dosis recomendadas en adultos y niños mayores de 12 años son 1-2 g de pralidoxima o 250 mg de obidoxima. En caso de envenenamientos severos esta dosis puede duplicarse y es frecuente que se necesiten dosis repetidas. Los efectos secundarios de las oximas son trastornos como bloqueos auriculoventriculares, arritmias, hipertensión arterial grave y depresión respiratoria. Su utilidad no está demostrada en intoxicaciones por dimetoato y fenitrotión.

Monitorización y soporte vital

Debe mantenerse al paciente bajo observación al menos 72 horas tras la retirada de la atropinización.

Las complicaciones cardíacas ocurren mayoritariamente durante la primera hora de exposición. La hipoxemia, las alteraciones electrolíticas y la acidosis son el mejor factor de predicción de estas complicaciones. El soporte intensivo y el tratamiento precoz podría reducir la mortalidad.

Contraindicaciones

En el tratamiento general de estos pacientes están contraindicados los siguientes medicamentos: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiacinas y reserpina.

Uso de las oximas en la intoxicación por organofosforados

Las oximas pralidoxima, obidoxima y HI-6 actúan reactivando la colinesterasa mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima. Estas, en teoría, son eficaces para tratar los síntomas muscarínicos y nicotínicos. Se deben administrar oximas antes de la atropina, ya que podrían aumentar los síntomas de la intoxicación a causa de una inhibición transitoria de la enzima inducida por la oxima. Se recomienda la administración de oximas a los pacientes intoxicados con evidentes signos colinérgicos, disfunción neuromuscular o expuestos a insecticidas OF con conocida probabilidad de causar neurotoxicidad retardada.

Es de suma importancia conocer si el organofosforado pertenece a un grupo dimetil o dietil. En caso de intoxicación por grupo dimetil (dime-toato, fentión, fenitrotión, clorfentión), en la que el inicio de los síntomas es precoz, la eficacia de la oxima parece ser escasa. Probablemente el uso de estas podría estar indicado en el tratamiento tardío de la intoxicación, en especial en el llamado «síndrome de re intoxicación endógena». En este caso se podría prevenir la aparición del llamado «síndrome intermedio» o la neuropatía retardada. Las intoxicaciones del grupo dietil (clorpirifos) suelen mostrar toxicidad retardada y en este caso podría ser eficaz la administración de oximas. Se recomienda administrarlas en las primeras 6 horas tras la intoxicación, de forma lenta, en aproximadamente 30 minutos, ya que la administración rápida se asocia a paro cardíaco y parálisis muscular al producirse inhibición transitoria de la enzima colinesterasa por unión de la oxima a la enzima.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de pralidoxima en bolos intravenosos de 1 a 2 g en adultos (25-50 mg/kg en niños). Excepcionalmente, en caso de persistencia de los síntomas, en especial los síntomas nicotínicos, podría administrarse en perfusión intravenosa continua a razón de 8-10 mg/kg/h, incluso durante varios días. El uso de la obidoxima a dosis de 250 mg por vía intravenosa podría estar indicado en pacientes con predominio de afectación del SNC.

Actualmente no hay evidencias que demuestren que las oximas son eficaces para reducir la morbilidad o la mortalidad en los humanos. La primera revisión sistemática aparecida en la literatura se realizó sobre dos ensayos clínicos previos. Ninguno de los dos demuestra beneficio derivado del uso de la pralidoxima. El primer ensayo con 182 pacientes reveló que la infusión de 12 g de pralidoxima incrementaba la mortalidad, el síndrome intermedio y la necesidad de ventilación mecánica comparado con la administración de un bolo de pralidoxima. Sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios y las diferencias no fueron significativas. Algo similar ocurrió en el segundo ensayo clínico con 110 pacientes. En ninguno de los dos ensayos se encontraron efectos adversos por la administración de oximas. En otra revisión sistemática de la Cochrane Database, sus autores concluyeron que no hay razones teóricas y prácticas por las cuales las oximas puedan utilizarse en los pacientes con intoxicación grave por insecticidas OF y sugieren realizar estudios con subgrupos predefinidos de pacientes que puedan beneficiarse de la administración de oximas.

En 2006 se publicó el primer metaanálisis sobre el uso de oximas como tratamiento en la intoxicación aguda por OF en humanos. Dicho estudio incluye siete ensayos clínicos, de los cuales solo dos son aleatorizados y controlados. Las conclusiones de dicho estudio asocian a la oximas con un nulo efecto en los humanos intoxicados por insecticidas OF, e incluso con posibles daños por su uso. Dicho trabajo es correcto en

cuanto al planteamiento del problema, sus objetivos y la búsqueda bibliográfica. Sin embargo, no realiza una adecuada codificación de los estudios, en especial no pondera los distintos trabajos según el grado de evidencia empleado. Como se ha citado anteriormente, solo dos estudios son controlados y el resto son estudios retrospectivos, pero con distinto grado de evidencia, desde cohortes contemporáneas hasta no contemporáneas. Igualmente no está claro en la metodología el desarrollo utilizado por los autores para considerar adecuados los estudios empleados dada su heterogeneidad. Asimismo, el estudio carece de un análisis metodológico de la sensibilidad de mayor rigor, probablemente debido a la pobreza de los estudios evaluados. Otra fuente de conflicto se basa en la heterogeneidad a la hora de definir los criterios de inclusión y exclusión, heterogeneidad de los distintos tipos de estudios, distintos fármacos estudiados y distintas dosis de fármacos, sin corrección matemática, amplio período de tiempo, con notables cambios en el manejo y la posibilidad de evaluar a pacientes con distinta gravedad.

Un interesante artículo de debate publicado en el British Medical Journal plantea la necesidad de realizar ensayos clínicos no solo con oximas, sino también con otros antidotos probados en modelos animales, tales como las hidrolasas, la piridostigmina carbamato, los antagonistas del glutamato y los agonistas de la adenosina y de los receptores adrenérgicos (clonidina).

Mientras no se realicen ensayos clínicos con alto grado de evidencia, pensamos que las oximas deberían utilizarse en determinados subgrupos de pacientes intoxicados con insecticidas OF específicos, ya que, como se ha comentado anteriormente, la respuesta a las oximas es positiva en el subgrupo dietil de organofosforados (clorpirifós) y no hay respuesta en el grupo dimetil (fentión, dimetoato), lo que pone de manifiesto que el tratamiento con oximas como antidoto no es universal para todos los compuestos OF, sino que se deben diferenciar los grupos señalados y relacionarlos con los efectos en humanos, ya que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud está hecha sobre la base de los efectos en ratas.

INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS CARBAMATOS

Introducción

Al igual que los OF, los carbamatos tienen la capacidad de inhibir la ACE y por tanto comparten una sintomatología similar. Su afinidad por la enzima es menor y su unión es reversible, por lo que las intoxicaciones por estos productos son más fáciles de tratar. Las principales diferencias en la clínica estriban en la menor frecuencia de presentación de bradicardia y convulsiones. La depresión respiratoria, combinada con edema pulmonar, es la causa más frecuente de muerte, pero su presentación es infrecuente.

La reversibilidad de la unión a la ACE implica que la dosis letal sea mayor que en los OF y que las mediciones de colinesterasa sean menos indicativas de la gravedad del envenenamiento, pudiendo darse una reactivación *in vitro* de la enzima. Las vías de intoxicación más frecuentes son la inhalatoria y la digestiva, siendo rara la dérmica. Los síntomas iniciales de toxicidad grave son la depresión del SNC, manifestada a través de coma, convulsiones, hipotonía y efectos nicotínicos, incluidas la hipertensión y la depresión cardiorrespiratoria. La disnea, los broncoespasmos y la broncorrea con un eventual edema pulmonar son igualmente signos de gravedad.

Clasificación

Estos compuestos tienen una estructura química basada en el ácido carbámico, con una serie de radicales que le dan la acción anticolinesterásica, en el caso de añadir un radical bencénico al éter de oxígeno o bien un hidrógeno o un radical metomilo al átomo de nitrógeno, dando lugar a los metil y dimetilcarbamatos. Los ditiocarbamatos tienen actividad antifúngica y herbicida, con poco efecto anticolinesterásico.

Clínica

No existen diferencias importantes con respecto a la sintomatología encontrada en las intoxicaciones por OF. Suele haber un predominio de

síntomas muscarínicos debido a su mínima penetración en el SNC. Al ser reversible su unión a ACE, la duración de estas manifestaciones es mucho menor. Se han descrito efectos tóxicos sobre distintos órganos, especialmente sobre el parénquima renal.

Las intoxicaciones por ditiocarbamatos pueden ser graves, sobre todo si se asocian a consumo de alcohol. Pueden inhibir la dopamina hidroxilasa con la consiguiente disminución de la síntesis de noradrenalina, lo que puede conducir a shock, en ocasiones irreversible. Se han descrito casos con afectación del SNC y periférico, así como fracaso renal agudo por acción directa del tóxico.

La evolución suele ser favorable en la mayoría de los casos, siempre que no haya complicaciones intercurrentes, debido a la corta duración del efecto tóxico.

Algunos trabajos revelan neurotoxicidad retardada por carbamatos, que es infrecuente y que tiene una recuperación completa en la mayoría de los casos.

Diagnóstico de laboratorio

Las concentraciones de ACE plasmáticas y eritrocitarias pueden no encontrarse alteradas, salvo que la intoxicación se deba a una ingesta importante y la muestra de sangre se obtenga precozmente.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por carbamatos incluye monitorización de los signos vitales y medidas de soporte como oxigenoterapia, mantenimiento de la vía aérea permeable con intubación y ventilación mecánica si ello fuera preciso, lavado gástrico o administración de jarabe de ipecacuana para retirar el tóxico del tubo digestivo si hubo ingesta, con las precauciones habituales. La administración de carbón activado y cárticos está indicada si hubo ingestión. Si el contacto con el tóxico fue a través de la piel, se retirará toda la ropa y se lavará al paciente con agua y jabón de cabeza a pies durante al menos 10 minutos.

Tratamiento con atropina

Es el fármaco de elección en estas intoxicaciones. En adultos, la dosis es de 0,4 a 2,0 mg por vía intravenosa repetidos cada 15-30 minutos, hasta que aparezcan los signos de atropinización tales como pupilas dilatadas (si estaban previamente mióticas), rubefacción facial, disminución de la sialorrea y broncorrea, y aumento de la frecuencia cardíaca. La mayoría de los pacientes precisan dosis de atropina durante las 6-12 primeras horas desde el envenenamiento (los pacientes críticos deben ser bien oxigenados además de recibir atropina). La dosis en niños es de 0,05 mg/kg inicialmente, repitiendo la dosis en caso necesario con los mismos intervalos que en adultos.

La observación de los casos graves debe prolongarse durante al menos 24 horas. La intoxicación leve no precisa observación prolongada. No se debe usar morfina, fenotiacinas o clordiazepóxido por el peligro de depresión respiratoria.

Los pacientes críticos que han sufrido una parada cardíaca o han presentado edema pulmonar requieren manejo en UCI con cuidados propios del paciente crítico, ventilación mecánica, manejo de líquidos y fármacos vasoactivos, monitorización hemodinámica invasiva y monitorización electrocardiográfica.

Tratamiento con oximas

No están indicadas en estas intoxicaciones, pues la unión carbamil-colinesterasa es reversible, de manera que la enzima se regenera de forma rápida y espontánea.

INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS ORGANOCORADOS

Introducción

Los insecticidas organoclorados (OC) son compuestos aril, carbocíclicos o heterocíclicos, que actúan como insecticidas de ingestión y de contacto. Por su estructura química se clasifican en 4 grupos: derivados del cloro-

benceno (DDT, metoxicloro), derivados del ciclohexano (HCH, lindano), ciclodienos o derivados del indano (aldrín, dieldrín, clordano, heptacloro) y canfenos clorados (clordecona, toxafeno).

La liposolubilidad es una de las características importantes de estos productos que ingeridos, inhalados o a través de la dermis pueden acumularse en grandes cantidades en el tejido graso.

La mayoría de los cloruros orgánicos son, en cierto grado, desclorados, oxidados y después conjugados. La ruta principal de excreción es la biliar, aunque casi todos los cloruros orgánicos producen metabolitos urinarios mensurables. La recirculación enterohepática impide que la excreción fecal del tóxico ingerido sea una vía eficaz de eliminación.

Su estructura cíclica y su gran peso molecular los hace muy parecidos químicamente a los compuestos hidrocarburos clorados utilizados como disolventes. Pero los insecticidas OC se diferencian de los hidrocarburos clorados en que los primeros son estimulantes y los segundos son depresores del SNC. En realidad esta distinción no es absoluta, ya que, por ejemplo, el gamma isómero del hexaclorobenceno (lindano) es un estimulante, pero hay otros isómeros que tienen un efecto opuesto.

Estos compuestos se empezaron a sintetizar a finales del siglo XIX, siendo los primeros insecticidas químicos orgánicos utilizados de forma masiva a escala internacional, quedando demostrada su alta eficacia y su bajo precio. Sin embargo, su uso se ha visto muy restringido en los países desarrollados tras comprobarse su capacidad de bioacumulación y su persistencia en el medio ambiente, con presencia de residuos en alimentos y en tejidos humanos y de animales, con potencial poder carcinógeno y mutágeno. El representante más importante es el diclorodifeniltricloroetano (DDT). Al demostrarse su persistencia en el medio, su acumulación en seres vivos y otros posibles efectos nocivos a largo plazo, se prohibió su uso en la mayoría de los países.

Su uso es cada vez menor, pero siguen utilizándose a pesar de su prohibición. El menor número de intoxicaciones se debe a su menor uso, al ser desplazados por otros insecticidas de similar eficacia pero que son biodegradables y no persisten en el medio ambiente.

En cuanto a la toxicidad de los distintos tipos de OC, los dos extremos son el endrín como el más tóxico y el metoxicloro como el menos tóxico. En la actualidad, el más usado es el lindano, que se utiliza contra garrapatas y piojos en champú y soluciones antiparasitarias.

Mecanismos de intoxicación

La mayoría de los casos se producen en zonas rurales. La intoxicación puede ser a través de la vía digestiva, de forma accidental o con fines suicidas, o a través de la piel en relación con fumigaciones en actividades agrícolas sin guardar las medidas de seguridad adecuadas. Aunque estos dos son los más importantes, hay otros mecanismos como el mal uso o el reciclado de envases, el no respetar los plazos entre el tratamiento y la recolección de la cosecha de vegetales tratados. Otras veces hay intoxicaciones masivas por contaminación de alimentos al transportarse o guardarse junto a algunos de estos productos.

La exposición laboral reiterada a estos productos, a través de la piel o por vía inhalatoria, origina efectos crónicos tóxicos. Por otro lado, su uso indiscriminado durante muchos años también ha condicionado exposición a estos productos y sus metabolitos en la población general, con acumulación en el tejido adiposo, cuyas consecuencias se desconocen.

Características fisicoquímicas y toxicocinética

Son derivados clorados de hidrocarburos cíclicos asociados en algunos casos a oxígeno y azufre. Son solubles en disolventes orgánicos e insolubles en agua. Tienen un peso molecular de entre 291 y 545 daltons. Son compuestos escasamente degradados en el organismo, y son lipofílicos, lo que favorece su depósito en el tejido adiposo.

Se ha estimado la dosis letal en humanos para algunos de estos insecticidas. Así es de 2 a 7 g para el toxafeno, de 6 a 60 g para el clordano, de 8 g para el lindano, de 20 a 30 g para el hexaclorociclohexano, y de 450 g para el metoxicloro. Para el lindano se calcula la dosis letal en 20 a 70 mg/kg en animales y dosis tóxicas de 10 mg/kg.

Estas sustancias se absorben mal en preparaciones acuosas; en cambio, en disolventes orgánicos mejoran mucho su absorción. Desde el intes-

tino pasan a la vena porta y llegan al hígado, donde sufren metabolización que varía según la sustancia. Así, el lindano origina diversos metabolitos que se eliminan por vía renal en forma de conjugados glucurónicos y sulfúricos, y fenoles libres. Son potentes inductores enzimáticos del sistema microsómico hepatocitario. Experimentan un ciclo enterohepático, y se excretan por la leche y las heces. Los metabolitos hidrosolubles se eliminan por el riñón.

El DDT y sus metabolitos son los que más se acumulan en los tejidos, presentando vidas medias de eliminación prolongadas que llegan a semanas o meses.

Fisiopatología

Debido a su lipofilia, estos compuestos se acumulan en el tejido adiposo y actúan sobre el SNC. Los OC actúan cambiando las propiedades electrofisiológicas y enzimáticas de las membranas de la célula nerviosa, sobre todo a nivel axonal. Producen un cambio en la cinética del flujo de iones Na y K a través de la membrana, así como alteraciones del ion Ca y de la actividad Ca-ATPasa y fosfocinasa. Dan lugar a un enlentecimiento de la repolarización que produce la propagación de potenciales de acción múltiples para cada estímulo y dan lugar a un aumento de la excitabilidad de la membrana celular que facilita la transmisión del impulso nervioso.

El DDT y sus análogos actúan sobre el axón nervioso interfiriendo en el transporte de Na⁺ y K⁺ forzando la apertura del canal de Na⁺ por inhibición de la Ca⁺⁺-ATPasa. El lindano actúa también sobre el receptor GABA.

Tienen capacidad de inducción enzimática microsómica hepatocitaria. También se han descrito cambios en sistemas no microsómicos como la estimulación del sistema AMP-adenilato ciclasa, cambios hormonales por su efecto estrogénico y alteraciones inmunitarias.

Clínica

Los signos de intoxicación son expresión de hiperactividad neuronal y el síntoma cardinal es la convulsión. En la intoxicación por vía digestiva se puede apreciar la siguiente secuencia:

1. Fase inicial: comienza de 30 minutos a 6 horas después de la ingesta. Aparecen hiperestesias en la boca y la parte inferior de la cara, seguidas de parestesias, confusión, malestar, cefaleas y fatiga. Se acompaña de vómitos, dolor abdominal y diarrea.
2. Fase de estado: en las intoxicaciones graves se producen convulsiones con pérdida de consciencia. En las fases interconvulsivas el enfermo se encuentra confuso, pero con sus constantes vitales mantenidas en límites normales. Puede complicarse con episodios de hiperexcitabilidad miocárdica y coma y se puede producir la muerte por parada respiratoria, edema agudo de pulmón o fibrilación ventricular. Se han descrito casos de insuficiencia hepática y renal.

Puede haber diferencias clínicas entre los distintos productos. En el caso del DDT puede aparecer un temblor como pródromo principal, y después cefalea, alteraciones visuales, vértigo, sudoración, malestar, náuseas y vómitos. Posteriormente hay convulsiones con pérdida de consciencia alternando con depresión neurológica profunda. En el caso del lindano aparecen náuseas, vómitos, alteración del estado de consciencia, ataxia, temblor, convulsiones generalizadas, que pueden llegar incluso al estatus epiléptico. Puede ocurrir necrosis hepática centrolobulillar debido a su hepatotoxicidad, también fracaso renal por hialinización de las células tubulares y aplasia medular tras exposiciones prolongadas. Existe una sensibilización del miocardio frente a catecolaminas en intoxicaciones graves, pudiendo desencadenarse arritmias graves favorecidas por el uso de fármacos vasoactivos, por lo que estos deben usarse con precaución.

La intoxicación crónica por exposición profesional origina dermatitis, alteraciones digestivas, alteraciones respiratorias, astenia, anemia aplásica ligada al lindano, otras discrasias sanguíneas y epilepsia.

Diagnóstico

Diagnóstico de laboratorio

Actualmente el diagnóstico de laboratorio se reserva al ámbito forense y no tiene repercusión en la orientación terapéutica, cuya base es clínica.

La determinación de la ACE y de la butirilcolinesterasa en sangre es un pilar para el cribado rápido inicial, pero con poca sensibilidad y especificidad, y es necesario establecer las concentraciones base para valorar la variabilidad individual.

Los métodos cromatográficos hacen posible la detección de la mayoría de los cloruros orgánicos a concentraciones mucho más bajas que las que se asocian con un envenenamiento agudo; por consiguiente, un hallazgo positivo en una muestra de tejido no justifica por sí mismo un diagnóstico de envenenamiento.

Es posible identificar los pesticidas de cloruros orgánicos y/o sus metabolitos en la sangre mediante el análisis por cromatografía gas-líquido de muestras tomadas pocos días después de una absorción importante del insecticida (e incluso con bajo grado de exposición), pero estas no se realizan de forma habitual en los hospitales, sino únicamente en los centros de toxicología.

Diagnóstico clínico

Se realiza en base a los datos de exposición a estos productos. Debería investigarse la presencia del agente tóxico en el contenido gástrico (si hubo ingesta), en sangre y orina. La técnica más sensible para su detección es la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas.

Se realizará una analítica general con especial atención a la función hepática, renal y a las alteraciones electrolíticas. En la radiografía de tórax se puede encontrar en ocasiones neumonía aspirativa que conlleva gravedad o edema pulmonar agudo. El electroencefalograma muestra signos de irritación cortical inespecífica, y es útil para comprobar la persistencia de su efecto.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con la epilepsia y la encefalitis, entre otros cuadros.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte y sintomático; no existe antídoto. Ante la sospecha de intoxicación por estos agentes hay que situar al paciente en un ambiente exento de ruidos. Se vigilará la aparición de convulsiones, que se tratarán con diazepam a dosis de 5-10 mg o fenobarbital a dosis de 100 mg por vía intravenosa en ambos casos. Las intoxicaciones graves precisan ingreso en UCI. En caso de insuficiencia respiratoria se procederá a la intubación y la ventilación mecánica. Se tratarán la deshidratación, con aporte de líquidos, y la acidosis metabólica. Se han de evitar las aminas simpaticomiméticas como la dopamina por el peligro de desencadenar arritmias cardíacas, aunque en ocasiones será necesario utilizarlas para tratar una hipotensión que no cede a pesar de administrar líquidos intravenosos.

Si la vía de entrada es cutánea se procederá a realizar un lavado prolongado durante al menos diez minutos, con precauciones por parte del personal para evitar ser contaminado. Si la vía es digestiva y se está dentro de las primeras cuatro horas se podrá realizar lavado gástrico, administración de carbón activado y seguidamente de un catártico, teniendo especial precaución, pues se puede provocar neumonitis química por broncoaspiración y favorecer las convulsiones. Por ello a veces hay que hacerlo con protección de la vía aérea e impregnación con anticonvulsivos.

Las medidas de depuración renal y extrarrenal no son eficaces al tratarse de compuestos muy solubles en lípidos y con poca eliminación renal.