

Uso de oximas en la intoxicación por organofosforados

L. MARRUECOS-SANT^a Y J.C. MARTÍN-RUBÍ^b

^aServicio de Cuidados Intensivos. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^bServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Los insecticidas organofosforados son componentes orgánicos derivados de la estructura química del fósforo que actúan como potentes inhibidores de la enzima colinesterasa y producen una toxicidad colinérgica grave por exposición cutánea, inhalación o ingestión¹. Se han utilizado como armas de guerra química² y clásicamente en Medicina para el tratamiento de diferentes enfermedades: miastenia gravis, glaucoma, íleo paralítico, atonía vesical, enfermedad de Alzheimer y retinitis por citomegalovirus³.

El tratamiento de la intoxicación por insecticidas organofosforados se basa en medidas de soporte vital, lavado gástrico, catárticos, descontaminación, atropina y oximas^{4,5}. Las oximas pralidoxima, obidoxima, HI-6, actúan reactivando la colinesterasa mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima. Éstas, en teoría, son efectivas para tratar los síntomas muscarínicos y nicotínicos^{6,7}. No se deben suministrar oximas antes de la administración de atropina, ya que podrían aumentar los síntomas de la intoxicación a causa de una inhibición transitoria de la enzima inducida por la oxima¹. Se recomienda administrar oximas a los pacientes intoxicados con signos colinérgicos evidentes, disfunción neuromuscular, o expuestos a insecticidas organofosforados con probabilidad de causar neurotoxicidad retardada y neuropatía retardada⁸.

Es de suma importancia conocer si el organofosforado pertenece a un grupo dimetil o dietil. En caso de intoxicación por grupo dimetil (dimetoato, fenitión, fenitrotión y clorfentión), donde se produce un

inicio precoz de los síntomas, la eficacia de la oxima parece ser escasa. Probablemente el uso de éstas podría estar indicado para el tratamiento tardío de la intoxicación, en especial en el llamado «síndrome de re intoxicación endógena»⁹. En este caso se podría prevenir la aparición del llamado «síndrome intermedio» o la neuropatía retardada¹⁰. Las intoxicaciones del grupo dietil (clorpirifos) suelen mostrar toxicidad retardada; en este caso podría ser efectiva la administración de oximas^{10,11}. Se recomienda administrar éstas en las primeras 6 horas de 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 al unirse la oxima a la enzima¹².

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 nicotínicos, podría administrarse en perfusión intravenosa continua a 8-10 mg/kg/hora, incluso durante varios días¹³. El uso de la obidoxima a dosis de 250 mg por vía intravenosa podría estar indicado en pacientes con predominio de afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)⁴.

La importancia de los efectos causados por la intoxicación de insecticidas organofosforados y carbamatos puede ser comprendida cuando se estima que aproximadamente tres millones de personas se exponen anualmente a dichos agentes con una mortalidad aproximada de 300.000 personas, y provocan un número importante de discapacidades^{7,14}.

Actualmente no existen evidencias que demuestren que las oximas son efectivas para reducir la morbilidad o la mortalidad en los humanos. La primera revisión sistemática aparecida en la literatura se realizó sobre dos ensayos clínicos¹⁵. Ninguno de los dos demostró el beneficio del uso de la pralido-

Correspondencia: Dr. L. Marruecos-Sant.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Servei de Cures Intensives.
08025 Barcelona.
Correo electrónico: Lmarruecos@santpau.es

Manuscrito aceptado el 17-I-2007.

xima. El primer ensayo, con 182 pacientes, mostró que la infusión de 12 g de pralidoxima incrementa la mortalidad, el síndrome intermedio y la necesidad de ventilación mecánica comparada 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 se encontraron efectos adversos por la administración de oximas^{16,17}. En una reciente revisión sistemática Cochrane los autores concluyen que no existen razones teóricas y prácticas por las cuales las oximas puedan ser usadas en los pacientes con intoxicación grave por organofosforados, y sugieren realizar estudios con subgrupos predefinidos de pacientes que puedan beneficiarse de la administración de oximas¹⁸.

El único metaanálisis sobre el uso de oximas como tratamiento en la intoxicación aguda por organofosforados en humanos ha aparecido recientemente¹⁹. Dicho estudio incluye 7 ensayos clínicos, de los cuales sólo dos son randomizados y controlados^{17,20-25}. Las conclusiones de dicho trabajo asocian las oximas con un nulo efecto en los humanos intoxicados por insecticidas organofosforados, e incluso posibles daños por el uso de éstas. Dicho trabajo es correcto en cuanto al planteamiento del problema, sus objetivos y la búsqueda de la literatura. Sin embargo, no realiza una adecuada codificación de los estudios, en especial por no ponderar los distintos trabajos según el nivel de evidencia empleado. Como se ha citado anteriormente sólo dos estudios son controlados y el resto son retrospectivos, pero con distinto nivel 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 la heterogeneidad de los mismos. Asimismo, el trabajo carece de un análisis metodológico de la sensibilidad, probablemente debido a la pobreza de los estudios evaluados. Otra fuente de conflicto se basa en la heterogeneidad para definir los criterios de inclusión y exclusión, y la que existe entre los distintos tipos de estudios, con distintos fármacos estudiados y distintas dosis de fármacos, sin corrección matemática, con un amplio período de tiempo, con notables cambios en el manejo y posibilidad de evaluar pacientes con distinta gravedad.

Un interesante artículo de debate publicado en el *British Medical Journal*²⁶ plantea la necesidad de realizar ensayos clínicos no sólo con oximas, sino con otros antidotos probados en modelos animales, tales como las hidrolasas, piridostigmina carbamato, antagonistas del glucamato y agonistas de la adenosina y de los receptores adrenérgicos (clonidina).

Sugerimos que mientras no se realicen ensayos clínicos con alto nivel de evidencia las oximas deberían ser usadas en determinados subgrupos de pacientes intoxicados con insecticidas organofosforados específicos, ya que, como se ha comentado anteriormente, la respuesta a las oximas es positiva en el subgrupo dietil de organofosforados (clorpirifos) y

sin respuesta en el grupo dimetil (fentión y dimetoato), lo cual pone de manifiesto que el tratamiento antidoto con oximas no es universal para todos los agentes organofosforados, debiéndose diferenciar los grupos señalados¹⁰ y relacionarlos con los efectos en humanos, ya que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud está hecha con relación a los efectos producidos en ratas²⁷.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark RF. Insecticides: organic phosphorus compounds and carbamates. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 1346-60.
2. Gunderson CH, Lehmann CR, Sidell FR, Jabbari B. Nerve agents: a review. *Neurology*. 1992;42:946-50.
3. Polis MA, Masur H. Promising new treatments for cytomegalovirus retinitis. *JAMA*. 1995;273:1457-9.
4. Martín Rubí JC, Yélamos Rodríguez F, Laynez Bretones F, Córdoba Escámez J. Intoxicación por organofosforados. En: Barranco Ruiz F, Blasco Morilla J, Mérida Morales A, Muñoz Sánchez MA, Jareño Chaumel A, Lozar Carrasco J, et al, editores. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Editorial Alhulia: Granada; 1999. p. 1177-90.
5. Martín Rubí JC, Yélamos Rodríguez F, Laynez Bretones F, Córdoba Escámez J, Díez García F, Lardelli Claret A, et al. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. Estudio de 506 casos. *Rev Clin Esp*. 1996;196:145-9.
6. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev*. 2003; 22:165-95.
7. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Ligtstein DA, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med*. 2000;12:22-37.
8. Yang PY, Tsao TC, Lin JL, Lyu RK, Chiang PC. Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000; 38:43-6.
9. Holstege CP, Baer AB. Insecticides. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6:17-23.
10. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, Von Meyer L, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366:1452-9.
11. Burillo-Putze G, Hoffman RS, Howland MA, Dueñas-Laita A. Late administration of pralidoxime in organophosphate (fentitrothion) poisoning. *Am J Emerg Med*. 2004;22:327-8.
12. Schier JG, Hoffman RS. Treatment of sarin exposure. *JAMA*. 2004;291:182-3.
13. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998; 36:549-55.
14. Roldán-Tapia L, Sánchez-Santel F. Secuelas neuropsicológicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. *Rev Neurol*. 2004;38:591-7.
15. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM*. 2002;95:275-83.
16. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 mg single bolus dose vs. 12 mg infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India*. 1996;44:529-31.
17. Cherian AM, Peter JV, Samuel J, Jaydevan R, Peter S, Joel S, et al. Effectiveness of P2AM (PAM-Pralidoxime) in the tre-

atment of organophosphate poisoning (OPP). A randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *J Assoc Physicians India*. 1997;45:22-4.

18. Buckley NA. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD005085.

19. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxima therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med*. 2006;34:502-10.

20. Duval G, Rakouer JM, Tillant D, Auffray JC, Nigond J, Deluvallee G. Acute poisoning by insecticides with anticholinesterase activity. Evaluation of the efficacy of a cholinesterase reactivator, pralidoxime. *J Toxicol Clin Exp*. 1991;11:51-8.

21. De Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet*. 1992;339:1136-8.

22. Abdollahi M, Jafari A, Jalali N, Balali-Mood M, Kebriyaezadeh A, Nikfar S. A new approach to the efficacy of oximes

in the management of acute organophosphorus poisoning. *Iranian J Med Sci*. 1995;20:105-9.

23. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effect of oximes. *J Physiol Paris*. 1998;92:375-8.

24. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care (London)*. 2001;5:211-5.

25. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan N, Cherian AM. Biochemical and clinical profile after organophosphate poisoning. A placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:427-31.

26. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ*. 2004;329:1231-3.

27. World Health Organization. WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS/01.4. Geneva: WHO; 2002.