

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

**Prevención primaria, diagnóstico precoz
y tratamiento oportuno de la
INTOXICACIÓN AGUDA
POR AGROQUÍMICOS
en el primer nivel de atención**

Guía de referencia rápida

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **SSA-100-08**

**CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL**



Vivir Mejor

CIE-10: T60. Efecto tóxico de plaguicidas (pesticidas)

GPC: Prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la intoxicación aguda por agroquímicos en el primer nivel de atención

Definición

Intoxicación por plaguicida: toda persona que después de haber estado expuesta a uno o más plaguicidas a concentraciones por arriba de un umbral presenta durante las primeras 48 horas manifestaciones clínicas de intoxicación localizada o sistémica, o alteraciones en las pruebas de laboratorio específicas.

Se denomina agroquímico a cualquier sustancia de tipo inorgánico y orgánico utilizada en actividades agrícolas para favorecer y mejorar el desarrollo de los cultivos e incrementar su producción

Prevención primaria

Las siguientes son fuentes de plaguicidas organofosforados:

1. Domésticas
 - Artículos de jardinería
 - Aerosoles de ambiente y de superficie, contra plagas en el hogar
 - Carnadas insecticidas y raticidas
 - Artículos para el cuidado de mascotas
 - Parasiticidas
 - Agua o alimentos contaminados con residuos de plaguicidas
2. Industriales u ocupacionales
 - Protección de cultivos y ganado contra plagas (uso agrícola o veterinario, manufactura industrial)
 - Control interno de plagas en gran escala, incluyendo fumigación (fábricas, oficinas, escuelas, hospitales)
3. Sanitarias
 - Control de vectores
4. Armas químicas

Algunas fuentes de organoclorados son:

Industriales u ocupacionales: plaguicidas agrícolas básicamente de uso restringido o prohibido por la Convención de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes y la Convención de Rotterdam sobre el consentimiento informado previo (Aldrin, Dicophane, Dieldrin, Endosulfan, Endrin, Heptaclor, Lindano, Hexacloruro de benceno).

Factores de riesgo

1. Exposición laboral (trabajadores agrícolas), accidental (familiares de los trabajadores agrícolas o por alimentos contaminados) o intencional.
2. Falta de equipo protector

Se consideran factores biológicos de riesgo para intoxicación por plaguicidas:

1. Fetos
2. Niños menores de cinco años de edad
3. Ancianos
4. Acetiladores lentos de toxinas

Síntomas y signos

Adultos

- Miosis (64%)
- Broncorrea (64%)
- Insuficiencia respiratoria (64%)
- Irritabilidad (58%)
- Fasciculaciones (58%)
- Salivación (55%)
- Diaforesis (55%)
- Confusión (39%)
- Contracturas musculares (39%)
- Vómito (36%)
- Bradicardia (36%)

Niños

- Miosis (57%)
- Broncorrea (56%)
- Taquicardia sinusal (37%)
- Insuficiencia respiratoria (35%)
- Salivación (33%)
- Puntuación en la escala de coma de Glasgow menor de 8 (31%)
- Convulsiones (30%)
- Vómito (28%)
- Hipotonía (28%).
- Hipertensión arterial (20%)
- Fasciculaciones (20%)
- Dolor abdominal (11%)
- Agitación (9%)
- Diarrea (9%)
- Hipotermia (7%)
- Incontinencia urinaria (7%)
- Hipotensión (9%)
- Hipertermia (6%)
- Lagrimación (6%)
- Bradiarritmia (6%)
- Bradicardia sinusal (4%)
- Taquiarritmia (4%)
- Sudoración (4%)

Después de la exposición accidental o suicida a organofosforados, éstas sustancias anticolinesterasa provocan tres cuadros clínicos bien definidos:

1. **Crisis colinérgica aguda inicial.** Es producida por la inhibición de acetilcolinesterasa, seguida de acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, con estimulación inicial y agotamiento posterior en las sinapsis colinérgicas. Consiste en la combinación de síntomas correspondientes a los siguientes síndromes:

- **Síndrome muscarínico**, por excitación parasimpática postganglionar: **D**iarrea, **I**nterinencia **U**rinaria, **M**iosis, **B**radicardia, **B**roncorrea, **B**roncoespasmo, **E**mesis, **L**agrimación excesiva, **S**alivación excesiva (nemotecnia

DUMBBBELS), e hipotensión. A veces, arritmia cardíaca.

- Síndrome nicotínico, por acumulación de acetilcolina en las uniones neuromusculares y despolarización: hipertensión, taquicardia y midriasis cuya expresión depende del balance muscarínico-nicotínico; fasciculaciones, parálisis muscular (48 a 72 horas), insuficiencia respiratoria de origen neurológico (periférico).
 - Efectos sobre el sistema nervioso central: alteraciones del estado de alerta como irritabilidad, obnubilación, deterioro cognitivo, coma y convulsiones; insuficiencia respiratoria de origen neurológico (central o por parálisis de "tipo I", que responde a atropina); crisis convulsivas.
2. **Síndrome intermedio:** parálisis de "tipo II" (refractaria a atropina). Se presenta en un 18% de los casos. Surge entre el periodo del síndrome colinérgico temprano y el período de neuropatía tardía, entre las 12 y las 96 horas después de la exposición y refleja una acción prolongada de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos. Se caracteriza por debilidad de los músculos oculares, cervicales, bulbares (pares craneales), músculos proximales de las extremidades y músculos respiratorios. No hay afectación sensorial. No ocurren signos ni síntomas muscarínicos. La recuperación total ocurre entre los cuatro y los 18 días.
3. **Polineuropatía tardía.** Se presenta con organofosforados de baja actividad anticolinesterasa, que van en desuso. Parece obedecer a la fosforilación y envejecimiento de alguna enzima esterasa en los axones. Aparece entre los siete y los 21 días después de la exposición. Inicia con parestesias y con dolor muscular en la región de los gemelos, seguidos de debilidad en los músculos distales de la pierna con caída del pie y luego en los músculos pequeños

de las manos; marcha atáxica; arreflexia osteotendinosa; sin afectación de los nervios craneales ni del sistema autónomo. Es común que los pacientes requieran de siete a 15 días (y hasta 21 días) en manejo con apoyo ventilatorio. En los casos graves pueden existir secuelas.

Estudios de laboratorio

Las pruebas más usadas para medir indirectamente la intoxicación por organofosforados (medición de efectos biológicos) son la estimación de la actividad de la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) y la estimación de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria; existen métodos electrométricos, titulométricos y calorimétricos.

La colinesterasa eritrocitaria refleja más cercanamente la actividad de la colinesterasa neuronal, implicada en la génesis de los síntomas y signos de intoxicación aguda por organofosforados.

Sin embargo, no se ha observado una buena correlación entre la actividad de la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa), ni incluso la colinesterasa eritrocitaria, y el estado clínico, suponiéndose que ello se debe a que existen en los órganos blancos grandes reservas de acetilcolinesterasa, así como a variaciones interindividuales en el nivel de actividad enzimática, así como a variaciones intraindividuales producidas por diversas enfermedades.

Se considera más útil la estimación seriada de la actividad enzimática y el cálculo de índices de inhibición como razones entre una estimación basal (antes de iniciar la jornada laboral) y una estimación post-exposición (después de la jornada de trabajo).

La medición de la actividad de la butirilcolinesterasa es más barata y sencilla que la de acetilcolinesterasa y puede ser útil

como prueba al momento del inicio de la atención médica en pacientes con sospecha de intoxicación por organofosforados, pero debe contarse con dos elementos indispensables para su interpretación:

- Identificación del plaguicida específico implicado.
- Conocimiento de los valores de referencia de ésta prueba para dicho plaguicida.

No existen pruebas simples de laboratorio para detectar y medir la exposición a los compuestos organoclorados ni algún biomarcador de sus efectos específicos.

Paraquat es un herbicida “de contacto” que suele combinarse con diquat; ambos generan productos coloreados al reaccionar con ditionito de sodio, lo que es el fundamento de una prueba simple en muestra de orina obtenida en las primeras cuatro horas después de la exposición. Un resultado negativo indica que no ha ocurrido una exposición significativa. Un resultado fuertemente positivo indica una exposición con pronóstico grave o fatal. Ditionito de sodio es un reactivo químico que se encuentra en Cuadro Básico en presentación de 25 gramos, con clave 080.829.

Pronóstico

En niños entre dos y 59 meses de edad con historia de exposición a plaguicidas, la presentación de pupilas puntiformes o de diarrea mostró un 100% de sensibilidad y un 77% de especificidad para predecir alguno de los siguientes resultados: hipoxia, uso de atropina o de obidoxima, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, o muerte.

La debilidad de los músculos flexores del cuello es un signo útil para predecir el inicio inminente de insuficiencia respiratoria, en pacientes con intoxicación por organofosforados.

En los pacientes con intoxicación por algún organofosforado, que se presentan entre tres y cinco horas después de la exposición, una puntuación de 1.3 o menos en la escala de

Glasgow de coma (ECG), o con una puntuación de grado 3 en la escala de gravedad en intoxicaciones del Programa Internacional sobre Seguridad Química contra las Intoxicaciones (IPCS PSS) predicen un pronóstico fatal:

- En 37% de los casos con ECG de 13 o menos, contra 4% en los demás
- En 47% de los casos con IPCS PSS grado 3, 6% con grado 2, y 4% con grado 1

Escala de gravedad de la intoxicación:

- 0 Ninguno.** Sin síntomas ni signos de intoxicación
- 1 Menor.** Síntomas o signos leves, transitorios y que resuelven espontáneamente
- 2 Moderado.** Síntomas o signos pronunciados o duraderos
- 3 Severo.** Síntomas o signos graves o potencialmente fatales
- 4 Fatal.** Muerte

Organización Mundial de la Salud-Oficina Panamericana de Salud. Poisoning Severity Score (PSS). Geneva: IPCSI EC/EAPCCT; 1995.

Manejo en el primer nivel de atención

El manejo básico de la intoxicación aguda por plaguicidas incluye descontaminación de los ojos, de la piel y gastrointestinal, la protección de la vía aérea, y el control de las convulsiones que se pudieran presentar.

En el área de trabajo se recomiendan las siguientes medidas de manejo inmediato de un trabajador evidentemente expuesto o intoxicado con plaguicida:

- Evitar la exposición al agroquímico, de las personas que atiendan al trabajador expuesto o intoxicado.
- Retirar de inmediato al trabajador expuesto del área donde ocurrió la exposición y quitarle la ropa contaminada.

- En caso de exposición cutánea, lavar toda la piel con jabón y abundante agua limpia.
- Trasladar de inmediato al trabajador expuesto, al servicio de atención médica más cercano, con la etiqueta o la hoja de seguridad del agroquímico al que fue expuesto.

El manejo inicial de la exposición aguda a organofosforados en la unidad médica de primer contacto consiste en la evaluación inmediata y el manejo de los trastornos en la vía aérea, la respiración y la circulación (ABC).

Retirar al paciente toda la ropa, el calzado y cualquier otra prenda o material de piel y lavar toda la superficie corporal con agua y jabón.

Considerar la realización de lavado gástrico, en las primeras dos horas después de la ingestión, sólo cuando la vía aérea se encuentre protegida. Una simple aspiración del contenido gástrico puede resultar útil como lavado.

Administración de carbón activado, sin catártico, puede aplicarse vía oral o por sonda nasogástrica, siempre después de proteger la vía aérea, en pacientes que cooperan o bien que están intubados, a dosis de 50 mg, especialmente si la atención se inicia en las primeras dos horas después de la exposición al plaguicida organofosforado.

Desde el inicio y simultáneamente con el manejo farmacológico, deben instalarse dos vías intravenosas: una para administrar líquidos y otros medicamentos, y la otra exclusivamente para la atropina.

La reanimación puede iniciarse con 500 a 1000 ml (10 a 20 ml/kg de peso) de solución salina normal, en 10 a 20 minutos.

La atropina cruza la barrera hematoencefálica y contrarresta el efecto del exceso de acetilcolina en el sistema extrapiramidal.

En la intoxicación con organofosforados, la atropina sólo tiene utilidad en la fase colinérgica inicial, y no en el síndrome intermedio, que es resistente a la administración de atropina.

Antes de administrar atropina debe procurarse una oxigenación adecuada, para reducir el riesgo de arritmias cardíacas.

La dosis inicial recomendada de atropina varía de 1 a 4 mg en adultos, y 0.02 mg/kg en niños, por vía intravenosa.

Cada cinco minutos debe verificarse si aparecen signos de atropinización, objetivo de la terapia con atropina. En caso de que no se observen éstos, la dosis debe duplicarse, cada cinco minutos, hasta la atropinización.

Los siguientes son signos de atropinización:

- Ausencia de crepitantes o estertores pulmonares difusos (estertores focales pueden indicar aspiración, y no broncorrea).
- Frecuencia cardíaca mayor de 80/min.
- Presión arterial sistólica mayor de 80 mm Hg
- Axilas secas
- Pupilas no puntiformes, o midriasis (tardío). La miosis unilateral indicaría exposición ocular directa al organofosforado.

Para pasar al manejo de sostén con atropina deben alcanzarse los cuatro primeros criterios. Desde la dosis inicial y mientras continúe la administración de atropina, debe utilizarse una hoja de registro donde se anoten cada cinco minutos los siguientes parámetros clínicos:

- Auscultación pulmonar (crepitantes o sibilancias)
- Presión arterial
- Frecuencia cardíaca
- Tamaño pupilar
- Sequedad axilar
- Ruidos peristálticos abdominales
- Puntuación en la escala de coma de Glasgow

- Temperatura
- Dosis de atropina en infusión
- Dosis de atropina en bolo

Una vez alcanzada la atropinización, ésta debe mantenerse por tres a cinco días, dependiendo del plaguicida implicado. El mantenimiento con infusión continua parece superior a las dosis intermitentes.

Se han propuesto dos esquemas:

1. Se administran de 0.02 a 0.08 mg/kg de peso/hora en infusión continua.
2. Se aplica un 10% a 20% de la dosis que se aplicó en la impregnación, en infusión continua cada hora.

La dosis subsecuente se ajusta de acuerdo con la evolución clínica.

Durante el manejo de sostén deben vigilarse signos de toxicidad por atropina. Los siguientes obligan a modificar la dosis:

- Delirio o confusión
- Hipertermia
- Íleo: ausencia de ruidos peristálticos (o retención urinaria)

En caso de presentarse los tres, debe detenerse la infusión de atropina, revisar cada 30 minutos y, cuando estos signos de toxicidad mejoren, reiniciar atropina con el 80% de la última dosis de infusión y continuar el monitoreo.

- Taquicardia: en ausencia de datos de atropinización, no indica la necesidad de suspender la atropina. Otras causas de este signo pueden ser efecto de oximas, neumonía, hipovolemia, hipoxia y supresión alcohólica.

Recomendaciones

1. En un paciente persistentemente agitado, verificar si hay retención urinaria e indicación de colocar sonda vesical.
2. Si desaparecen los signos de atropinización, debe administrarse bolo en dosis como al inicio e incrementar la velocidad de la infusión.
3. En caso de no contar de inmediato con oxígeno, esta circunstancia no debe diferir la administración de atropina en los pacientes con intoxicación por organofosforados en que está indicada. La atropina reduce el volumen de secreciones bronquiales y el broncoespasmo y puede mejorar la oxigenación del paciente.
4. En caso de intoxicación por carbamatos, el manejo con atropina y benzodiacepinas es similar al de la intoxicación con organofosforados
5. Se recomienda no provocar vómito con sustancias o maniobras en caso de:
 - Ausencia de sonidos intestinales
 - Trauma abdominal o cirugía
 - Perforación u obstrucción intestinal.
 - Depleción de volumen
 - Hipotensión
 - Desequilibrio hidroelectrolítico
 - Ingesta de una sustancia corrosiva
 - Alteraciones neurológicas

Están contraindicados la morfina, la succinilcolina, el suxametonio (todos los agentes relajantes musculares despolarizantes), la teofilina, las fenotiazinas, ni la reserpina, en la intoxicación por organofosforados o carbamatos.

Los pacientes con intoxicación por organofosforados con síndrome intermedio es común que requieran apoyo ventilatorio entre siete a 15 días, y en algunos casos hasta 21 días. El destete debe realizarse por etapas, proveyendo presión positiva continua en la vía aérea antes del destete completo.

El monitoreo del balance de líquidos y electrolitos en los pacientes con intoxicación

por organofosforados con síndrome intermedio debe considerar la reposición oportuna de las pérdidas por diarrea, que suele ser profusa. No resulta razonable administrar oximas a pacientes sin evidencias de exposición conocida y de inhibición de la acetilcolinesterasa.

Las oximas se utilizan como antídoto contra los organofosforados con la intención de actuar sobre la unión neuromuscular y revertir su bloqueo reactivando la acetilcolinesterasa inhibida y su efectividad pudiera guardar relación con la prontitud con que se utilice y la aplicación de una dosis suficiente. La evidencia que apoyara la eficacia de las oximas y su dosificación útil es limitada.

Es posible que las limitaciones observadas en la utilidad de las oximas como antídoto contra los organofosforados se deban a errores en la dosificación por una especificación ambigua o inadecuada del principio activo del medicamento utilizado. Mejores resultados pudieran obtenerse si se aplica, para el caso de la pralidoxima, el siguiente esquema de dosificación, de acuerdo con las especificaciones de la sal empleada:

Pralidoxima	Dosis de impregnación para pasar en 30 minutos: $175 \mu\text{mol kg}^{-1}$	Infusión continua: $50 \mu\text{mol kg}^{-1} \text{h}^{-1}$
Sal	mg kg^{-1}	$\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$
Cloruro	30.2	8.6
Mesilato	40.7	11.6
Metilsulfato	43.5	12.4
Ioduro	46.2	13.2

La administración de oximas se realiza mediante infusión continua, hasta 12 horas después de suspender la atropina por recuperación del paciente o cuando se observe un aumento en el nivel de butilcolinesterasa. Debe observarse una correcta conversión de la dosis en unidades equivalentes, según la sal empleada.

La dosis de impregnación de obidoxima es de 4 mg/kg para 20 minutos, seguido de infusión de 0.5 mg/kg/hora (en adultos suele ser 250 mg de impregnación y 750 mg cada 24 horas).

Las benzodicepinas se utilizan en la intoxicación por organofosforados cuando existen agitación o convulsiones. Se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

- Diazepam: 5 a 10 mg (0.05 a 0.3 mg/kg/dosis).
- Loracepam: 2 a 4 mg (0.05 a 0.1 mg/kg/dosis).
- Midazolam: 5 a 10 mg (0.15 a 0.2 mg/kg/dosis).

Observaciones

1. No existen suficientes evidencias que confirmen el papel que juega el uso de oximas en el manejo de la intoxicación aguda por organofosforados.
2. Los ensayos clínicos aleatorizados más recientemente publicados al respecto no demuestran ningún beneficio, pero adolecen de serios problemas metodológicos.
3. La colestiramina acelera significativamente la eliminación de la clordecona (organoclorado) de la sangre. La colestiramina ofrece los medios prácticos para la desintoxicación de las personas expuestas a la clordecona y posiblemente a otras toxinas lipofílicas.
4. En pacientes con intoxicación grave por paraquat, se recomienda utilizar terapia de pulso inicial con metilprednisolona, 1 g/día por tres días, y ciclofosfamida, 15 mg/kg/día por dos días, seguido de dexametasona, 20 mg/día, hasta lograr una PaO₂ mayor de 11.5 kPa (80 mm de Hg) y repetir la terapia de pulso con metilprednisolona, 1 g/día por tres días, y ciclofosfamida, 15 mg/kg/día un solo día, si la PaO₂ es menor de 8.64 kPa (60 mm de Hg).
5. Los pacientes con historia de intoxicación no intencional, que se encuentran

asintomáticos o tienen síntomas leves, con frecuencia no requieren hospitalización.

6. Las prioridades en estos casos son: un triage rápido, una evaluación detallada del riesgo, y algunas consideraciones médico-legales. En los casos más triviales, el paciente puede mantenerse en observación domiciliaria o en el trabajo, asegurándose que existe una persona que realizará dicha observación y llevará al paciente nuevamente a evaluación médica si aparecen los síntomas que se le indiquen.
7. Los demás casos leves deben ser descontaminados (cambio de toda la ropa y lavado de toda la piel con agua y jabón) y monitoreados clínicamente durante un mínimo de seis a 12 horas.
8. El monitoreo debe incluir la vigilancia de:
 - Estado de alerta
 - Signos neurológicos
 - Signos vitales
 - Si es posible, oximetría de pulso
 - Si es posible, medición de actividad acetilcolinesterasa o butilcolinesterasa.

La ausencia de síntomas y signos a las 12 horas hace muy poco probable la aparición posterior de intoxicación aguda. La excepción son el fentión y los compuestos organofosforados altamente solubles en grasas, que pueden producirlos primeros signos de debilidad muscular e insuficiencia respiratoria hasta después de 48 horas de la exposición.

De ser posible, la actividad colinesterasa debe medirse para confirmar si la exposición ha sido significativa, en cuyo caso el paciente debe referirse a un hospital. Una actividad colinesterasa normal (más de 80% del rango de referencia) en las seis horas posteriores a la exposición pudiera descartar una ingestión importante, aunque no existe evidencia suficiente de esto.

Criterios de referencia

Todos los pacientes con intoxicación moderada o grave por organofosforados debe ser admitido en una unidad de cuidados intensivos en el menor tiempo posible después de la reanimación, para permitir una dosificación cuidadosa de antídotos, la intubación, la ventilación y el manejo con inotrópicos o vasopresores si se requiere, así como una observación cuidadosa de la evolución.

Los siguientes son criterios para considerar un caso como intoxicación mayor (moderada o grave) con indicación de referencia a un hospital de segundo o de tercer nivel:

- Signos de afección del sistema nervioso central, incluyendo alteraciones del estado de alerta (particularmente una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 13 o menos)
- Signos de afección de la función respiratoria (movimientos respiratorios, ruidos respiratorios; si se cuenta con los recursos correspondientes se consideran

la oximetría de pulso, la gasometría y la capacidad vital forzada o el volumen espiratorio forzado en un segundo, en la espirometría)

- Fasciculaciones o debilidad muscular
- Frecuencia cardíaca menor de 60/min o mayor de 100/min
- Hipotensión arterial
- Exposición intencional al plaguicida

La miosis, la salivación, la diaforesis, la polaquiuria y la lagrimación ayudan a hacer el diagnóstico, pero su intensidad no guarda relación con el pronóstico y no son criterios de referencia.

Los casos leves, cuando no se cuente con personal médico y de enfermería entrenados para proporcionar apoyo vital avanzado o cuando no se tenga acceso a los antídotos, también deben ser transportados rápidamente a un hospital.

Manejo del paciente con sospecha de intoxicación por agroquímicos

