

INTOXICACIÓN POR AGENTES ORGANOFOSFORADOS

Edwin Toloza Villalobos. Urgencias Generales del CHN

INTRODUCCIÓN

Los compuestos organofosforados y carbamatos son potentes inhibidores de colinesterasa capaces de producir toxicidad colinérgica severa, posterior a la exposición cutánea, por inhalación o ingestión. Aunque son distintos estructuralmente la intoxicación por organofosforados y carbamatos presentan manifestaciones clínicas similares y requieren igual manejo.

EPIDEMIOLOGÍA Y FUENTES DE EXPOSICIÓN

Los compuestos organofosforados han sido utilizados como insecticidas en todo el mundo por más de 50 años. La utilización de estos productos ha ido disminuyendo en los últimos 10-20 años, en parte por el desarrollo de los insecticidas carbamatos, que están asociados con toxicidad similar[1]. Las aplicaciones medicas de los organofosforados y carbamatos incluyen la inversión del bloqueo neuromuscular (Neostigmina; Piridostigmina, Edrofonio) y el tratamiento del Glaucoma crónico, Miastenia gravis y Enfermedad de Alzheimer (Ecotiofato, Piridostigmina, Tacrina (retirado del mercado por hepatotoxicidad) y donepezilo.

Mundialmente se estima que 3 millones de personas están expuestas a compuestos organofosforados y carbamatos cada año con un máximo de 300000 intoxicaciones [2,3]. En los EE.UU hubo más de 8000 casos en 2008 aunque de ellos solo se reportaron 15 muertes. [4]

Las intoxicaciones en general se producen como consecuencia de ingestión accidental o intencional, o exposición a pesticidas agrícolas. [2,5] Otras causas potenciales de intoxicación por organofosforados y carbamatos incluyen la ingestión de frutas, harina, o aceite de cocina contaminados y vestir ropa contaminada [5,6]

Los agentes específicos vinculados con envenenamiento en humanos incluye los dos tipos de carbamatos (Metomilo uso restringido por elevada toxicidad; y Aldicarb retirado de UE en 2007) y organofosforados (Paratión, Fentión [uso restringido en España a aplicación en cebo en cítricos y melocotoneros]; Malation, Diazinón, y Dursban). Clorpirifós el agente organofosforados de Dursban, se encuentra en algunos de los insecticidas contra cucarachas y hormigas más populares para el uso doméstico incluido Raid y Black Flag, La Agencia para la protección del medioambiente americana (EPA) por su siglas en inglés prohibió el uso de Clorpirifós doméstico en 2001 y se permite su uso únicamente en cultivos de tomate, manzanas y uvas [7]

Varios agentes organofosforados nerviosos (tabun, soman, sarin fueron desarrollados en Alemania en la década de los 40s sin haber sido utilizados con propósitos militares [8]. El ataque con gas Sarín en 1995 en el metro de Tokio y los eventos posteriores, han aumentado la concienciación respecto a la prevención, reconocimiento y tratamiento de damnificados por la exposición de agentes organofosforados “nerviosos” [9-11]

MECANISMO DE ACCIÓN

Los compuestos organofosforados contienen derivados del ácido carbónico y ácido fosfórico. Estos agentes se absorben bien por la piel, pulmones y tracto gastrointestinal. Estos se unen a la acetilcolinesterasa (AChE) también conocida como acetilcolinesterasa de glóbulos rojos y hace esta enzima no funcional. La AChE es la enzima responsable de la hidrólisis de la acetilcolina en colina y ácido acético, y la inhibición lleva a una sobreabundancia de acetilcolina en la sinapsis neuronal y en la unión neuromuscular [12,13]

Después de un periodo de tiempo (que depende de la estructura química del agente), el conjunto acetilcolinesterasa-organofosforado presentar un cambio de su estructura conocido como “envejecimiento” el cual hace a la enzima irreversiblemente resistente a la reactivación por el antídoto. [14]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio y duración de la inhibición de AChE depende de la velocidad de inhibición del agente, la ruta de absorción, la conversión enzimática a metabolitos activos y la capacidad lipofílica del agente. Para la mayoría de los agentes, la exposición respiratoria y oral presenta síntomas dentro de las tres primeras horas, mientras que los síntomas de toxicidad tras la absorción dérmica pueden demorarse hasta 12 horas. [15]

Toxicidad Aguda

Exceso colinérgico: Los efectos tóxicos primarios involucran sistema nervioso autónomo, unión neuromuscular y sistema nervioso central. [16]

Las manifestaciones clínicas principales por toxicidad aguda colinérgica incluyen bradicardia, miosis, lagrimeo, salivación, broncorrea, broncoespasmo, micción, emesis y diarrea. La diaforesis se presenta porque las glándulas sudoríparas están reguladas a través de la activación simpática de receptores muscarínicos post-

ganglionares. Sin embargo algunas veces, midriasis y taquicardia se pueden observar ya que los ganglios simpáticos también contienen receptores de nicotina.

Los efectos nicotínicos incluyen fasciculaciones, debilidad muscular, y parálisis. Los receptores nicotínicos y muscarínicos también se encuentran en el cerebro y pueden contribuir a la depresión respiratoria, letargia, convulsiones y coma [17]

Problemas Cardíacos: Arritmias cardíacas incluido bloqueo cardíaco y prolongación de intervalo QT se pueden observar en la intoxicación por organofosforados, aunque no esta claro si son producidas por toxicidad directa o secundaria a hipoxemia. [18]. En pequeñas series de casos se sugiere que uno de cada 3 pacientes con intoxicación severa por Organofosforados presentan signos de isquemia miocárdica como elevación de troponinas o cambios electrocardiográficos. Picos de troponina pueden presentarse en la mayoría de los casos, aunque el riesgo se incrementa en pacientes mayores e intoxicaciones severas y es bajo en pacientes con intoxicaciones moderadas. [19,20]

Problemas Respiratorios: La muerte por intoxicación aguda por Organofosforados generalmente ocurre por fallo respiratorio por la combinación de del centro respiratorio, debilidad neuromuscular, exceso de secreción respiratoria y broncoconstricción. También puede producirse por colapso cardiovascular, sin embargo el mecanismo de esta disfunción no esta completamente aclarado aunque una vasodilatación inapropiada podría estar involucrada. [21]

Síndrome intermedio: Entre el 10 y el 40% de pacientes intoxicados desarrollan distintos desordenes neurológicos de 24 a 96 horas tras la exposición. Estas manifestaciones conocidas como “síndrome intermedio” consisten en alteraciones neurológicas características incluidas debilidad para la flexión del cuello, hiperreflexia, alteraciones de pares craneales, debilidad de musculatura proximal e insuficiencia respiratoria. [22-23]. Los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome intermedio incluyen la exposición a altas dosis de organofosforados hidrosolubles y probablemente relacionado con dosis inadecuadas de oximas. [24] El síndrome intermedio raramente se ha descrito en intoxicaciones por carbamatos.

Con adecuados cuidados de soporte incluida ventilación mecánica prolongada, la mayoría de los pacientes presentan mejoría completa de la afectación neurológica en 2 o 3 semanas. [25]

Supervivientes de intoxicación aguda por Organofosforados pueden presentar alteraciones del comportamiento, deterioro cognitivo, abstracción y parkinsonismo que puede ser permanente. No está claro si estos efectos neurocognitivos son producto directo de la neurotoxicidad por los organofosforados o en relación con hipoxia u otras enfermedades. [26]

Otros efectos: Algunos casos describen insuficiencia renal aguda (IRA) que han requerido Hemodiálisis en el curso de intoxicación aguda [27-28]. La causa no esta clara, pero es recomendable monitorización de función renal.

Pancreatitis puede aparecer como complicación tanto en la intoxicación por organofosforados como de carbamatos. [29]

DIAGNÓSTICO

Hallazgos Clínicos: El diagnóstico de Intoxicación por organofosforados y carbamatos se realiza por la clínica. En ausencia de confirmación de ingestión o intoxicación los síntomas de exceso colinérgico pueden indicar la existencia de intoxicación. Muchos de los organofosforados tienen un olor característico a petróleo o ajo, lo que puede ser útil para establecer el diagnóstico. (3)

Si existe duda entre la ingesta de organofosforados o carbamatos, una prueba con 1mg de Atropina en adultos (o 0,01 a 0.02 mg/kg en niños) puede ser empleada. La ausencia de signos o síntomas de efectos anticolinérgicos seguidos de la administración de la atropina desafía fuertemente el apoyo del diagnóstico de envenenamiento por inhibidor de acetilcolinesterasa.

Datos de Laboratorio: La medida directa de la actividad de acetilcolinesterasa en glóbulos rojos, (acetilcolinesterasa eritrocitaria) proporciona una medida del grado de toxicidad. La seriación de la misma (si es fácilmente disponible) también puede ser usada para determinar la efectividad de la terapia con oximas en la regeneración de la enzima. Esta determinación puede ser útil en la evaluación de exposición crónica u ocupacional. Sin embargo en la mayoría de los hospitales son incapaces de realizar esta determinación. Un ensayo para plasma (acetilcolinesterasa plasmática) o actividad de pseudocolinesterasa es más sencillo de realizar, pero no guarda relación con la severidad de la intoxicación y no puede ser usada como guía terapéutica. [30]

MANEJO

Resucitación Inicial: Pacientes con marcada depresión del estado de conciencia necesitan O₂ al 100% e intubación orotraqueal inmediata. Por otra parte, pacientes intoxicados pueden desarrollar rápidamente insuficiencia respiratoria aguda debido a la combinación depresión del centro respiratorio, debilidad diafragmática mediada por receptores nicotínicos, broncoespasmo y abundantes secreciones. Así, incluso pacientes vigiles y constantes vitales normales pueden requerir IOT temprana.

Se debe evitar la utilización de succinilcolina en la secuencia rápida de entubación en este tipo de pacientes. La succinilcolina es metabolizada por acetilcolinesterasa (que se encuentra inhibida por componentes de organofosforados). Llevando a un exagerado y prolongado bloqueo neuromuscular en pacientes intoxicados. Los bloqueantes no despolarizantes neuromusculares tipo Rocuronio pueden ser usados, pero probablemente sean menos efectivos a dosis habituales, debido a la inhibición competitiva de la unión neuromuscular por lo que es probable que se necesiten dosis superiores

Bradicardia e hipotensión están habitualmente presentes en intoxicaciones moderadas o severas. Sin embargo taquicardia o hipertensión transitoria aparecen debido a estimulación simpática directa. Fluidoterapia con cristaloides debe ser instaurada concomitantemente con los demás esfuerzos diagnósticos y terapéuticos.

Toxicidad Colinérgica

Pacientes con toxicidad colinérgica por organofosforados deben ser tratados con Atropina y una oxima (típicamente Pralidoxima).

ATROPINA: La Atropina compite con acetilcolina en los receptores muscarínicos, previniendo la activación colinérgica. Para toxicidad colinérgica moderadas a severas, la atropina se debe administrar a dosis de 2 a 5mg IV para adultos y 0,05mg/kg/IV para niños. Si no se consigue el efecto deseado se puede doblar la dosis cada 3 a 5 minutos hasta que la sintomatología respiratoria mejore. No es necesaria la administración inicial de oxígeno previo al inicio de la administración de atropina. [31]

La dosis tope de Atropina debe ser titulada basándose en el aclaramiento de las secreciones respiratorias y mejoría de la broncoconstricción. La taquicardia y la midriasis NO son marcadores apropiados de mejoría terapéutica, ya que estos pueden aparecer debido a la hipoxia, hipovolemia o estimulación simpática. En pacientes con intoxicaciones severas, CIENTOS de miligramos de atropina en bolo o infusión continua pueden requerirse a lo largo de varios días. [32].

En junio de 2003 la FDA aprobó la utilización de Atropen (atropina en autoinyector) para niños y adolescentes expuestos a ciertos tipos de agentes nerviosos y pesticidas. Está diseñado para la administración por parte de personal no sanitario entrenado en el reconocimiento y tratamiento de este tipo de intoxicación. [33]

PRALIDOXIMA:

Debido a que la Atropina no se une a receptores nicotínicos, es inefectivo en el tratamiento de la disfunción neuromuscular. La pralidoxima y otras oximas como la HI-6 y obidoxima, son agentes reactivadores de colinesterasa que son efectivos en el tratamiento de ambos síntomas, muscarínicos y nicotínicos. [3, 13, 34]. La pralidoxima NO debe ser administrada sin la administración concurrente de Atropina para prevenir el empeoramiento de los síntomas debido a la inhibición transitoria de acetilcolinesterasa inducida por oximas. [35]

Se sugiere la terapia con pralidoxima para todos los pacientes con evidencia de toxicidad colinérgica, pacientes con disfunción neuromuscular o pacientes expuestos a organofosforados con conocida neurotoxicidad retardada. La administración habitual recomendada por la OMS para bolos endovenosos de Pralidoxima es por lo menos 30mg/kg en adultos y de 25 a 50mg/kg para niños dependiendo de la severidad de los síntomas. [14,36]. A pesar de que ningún tratamiento ha demostrado la prevención del síndrome intermedio o la neuropatía retardada inducida por organofosforados, la administración temprana de pralidoxima puede ser beneficiosa en esta situación. [37]

Pralidoxima debe ser administrada lentamente durante 30 minutos, ya que la administración rápida se ha asociado con infarto agudo de miocardio, esta administración lenta previene la debilidad muscular producida por la inhibición transitoria de acetilcolinesterasa cuando la pralidoxima se une a la enzima. [38].

Después de la dosis en bolo, parece que se producen efectos superiores como antídoto con la pralidoxima administrada como una infusión continua de al menos 8mg/kg/h en adultos y 10-20mg/kg/h en niños [36,39]

Las intoxicaciones severas pueden dar lugar a una prolongada redistribución de la toxina; por lo tanto la terapia continua endovenosa debe ser ajustada basados en la respuesta clínica del paciente y varios días de terapia pueden ser necesarios [40] Si está disponible rápidamente, las concentraciones de acetilcolinesterasa eritrocitaria pueden ser valiosa para determinar la eficacia del tratamiento con oximas. [41]

CONVULSIONES: Las convulsiones inducidas por organofosforados deben ser tratadas con benzodiazepinas, Diazepam profiláctico ha demostrado una disminución de la disfunción neurocognitiva tras el envenenamiento por organofosforados [42,43]. Esto llevó en parte al desarrollo por parte del Ejército de Estados Unidos de un auto inyector de Diazepam 10mg para su uso en caso de ataque químico [44,45]. No hay evidencia de conseguir el mismo efecto con Fenitoína por lo que su uso en caso de intoxicaciones por organofosforados, no está recomendado

DESCONTAMINACIÓN

En casos de exposición tópica con potencial absorción dérmica, la descontaminación agresiva eliminando la ropa del paciente e irrigación vigorosa de las áreas afectadas debe ser realizada. La ropa y pertenencias del paciente deben ser desechadas ya que la reabsorción de agentes organofosforados es posible incluso después de lavarlas. Los trabajadores sanitarios deben tomar precauciones para evitar exposición accidental, incluyendo la realización del tratamiento en áreas bien ventiladas [10,46-47]

El lavado gástrico generalmente no está indicado. Sin embargo en algunos hospitales se utiliza en pacientes en los que se compruebe que la ingestión ha sido menos de una hora antes. De realizarse no debe retrasar la IOT si precisa y el inicio del tratamiento con Atropina y Oximas. El lavado gástrico presenta el riesgo de aspiración en pacientes con aumento de secreciones y bajo nivel de conciencia y su realización nunca ha mostrado reducción de la morbilidad y mortalidad. [32]

Tras la resucitación inicial e inicio del tratamiento, se sugiere la administración de carbón activado en pacientes en que la ingestión del tóxico (organofosforado o carbamato) se haya realizado antes de 1 hora. La dosis estándar es de 1g/kg (máximo 50g). NO se recomienda la administración en pacientes en que la ingestión se haya realizado después de 1 hora. Los hallazgos de estudios randomizados y observacionales sugieren que la administración de carbón activado después de la primera hora no beneficia a los pacientes con estas intoxicaciones. [48]

La inducción al vómito está **CONTRAINDICADA** debido al riesgo de aspiración y convulsiones. La alcalinización de la orina podría contemplarse, pero no hay evidencia clara de que esta mejore el resultado. [49]

Complicaciones Cardíacas:

Las complicaciones cardíacas no se encuentran dentro de las de mayor morbilidad asociadas a intoxicación por Organofosforados y el manejo está centrado en tratar la toxicidad colinérgica. Basados en evidencia limitada, parece razonable la recomendación de monitorizar pacientes severamente intoxicados por riesgo de IAM realizando EKG seriados y midiendo concentración de troponina sérica cada 8 o 12 horas mientras la condición del paciente siga siendo crítica. Debido a que muchos de los casos son manejados en lugares con recursos limitados, el nivel adecuado de monitorización puede variar.

En el contexto de la intoxicación por Organofosforados la isquemia miocárdica como consecuencia de una condición no oclusiva. El tratamiento con ácido acetil salicílico probablemente es seguro y prudente. No se sugieren otro tipo de terapias. Si se

desarrollaran arritmias se sugiere tratamiento estándar basado en los protocolos de ACLS/ERC. Se debe tener en cuenta que la Taquicardia Ventricular en el contexto de este tipo de intoxicación, puede estar relacionada con QT prolongado por lo que el tratamiento con Magnesio es recomendable [18]

PRONÓSTICO

En el único estudio prospectivo que evalúa factores pronósticos en pacientes con intoxicaciones severas por Organofosforados y Carbamatos (n=1365) los autores encuentran que pacientes con puntaje en Escala de Glasgow inferior a 13 puntos presentan un peor pronóstico, y que la utilización de la Escala de Glasgow es tan buena como el score IPCS PSS (International Program in Chemical Safety Poison Severity Score)[50]. Sin embargo los autores señalan que el tipo de agente organofosforado responsable de la intoxicación debe ser tenido en cuenta, ya que la mitad de los pacientes intoxicados por Fentión que fallecieron presentaban únicamente síntomas leves de intoxicación. En un estudio retrospectivo con cerca de 400 pacientes intoxicados se aplicaron diferentes escalas utilizadas frecuentemente en unidades de cuidados intensivos, concluyendo que las escalas APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score II) y MPM-II (Mortality Prediction Model II) superan a la (IPCS PSS) como predictor de la mortalidad. Nuevamente, la aplicación de estos sistemas son parcialmente dependientes del agente organofosforado implicado.

Se recomienda tener especial precaución en pacientes intoxicados por Organofosforados lipolipofílicos como Fentión y Paratión, ya que estos pacientes pueden presentar síntomas retrasados y prolongados de intoxicación.[51]

En España están comercializados solo el clorpirifos, metil clorpirifos, Dimetoato, Fosmet y metil Pirifos.

Alta toxicidad:	Toxicidad intermedia:	Baja toxicidad:
<p>Tetraetil pirofosfato Forato Paration Fosdrin Disulfiton</p>	<p>Conmofos Clorpirifos Triclorfon Ronnel Dimetoato Fosmet</p>	<p>Diazinon Malation Diclorvos Acefato Metil Clorpirifos Metil Pirimifos</p>

Manejo clínico del paciente con intoxicación por organofosforados (URG-UCI)⁵²

Intervención	Comentario	Objetivo en tiempo
Mantener vía aérea y aportar oxígeno para conseguir Sat O ₂ > 85%	Asegurar vía aérea rápida y eficaz. Nota. La despolarización neuromuscular de la succinilcolina tendrá efecto prolongado (hasta 12 horas) debido a la inhibición de la acetilcolinesterasa. Evitar si es posible.	A los minutos de la intoxicación por agentes nerviosos, de minutos a horas después de la intoxicación por insecticidas para evitar el daño cerebral
Administrar dosis progresiva de atropina	Dar atropina iv (inicialmente 0.6-3 mg), doblando la dosis cada 15 minutos hasta que los efectos muscarínicos comiencen a disminuir. Esto ayudará a mantener la oxigenación del paciente y disminuir el riesgo de aspiración. La perfusión de atropina pueden ser necesaria durante muchos días: titular los efectos. No retrasar si el oxígeno no esta disponible inmediatamente	A los minutos de la intoxicación por agentes nerviosos, en minutos a horas después de la intoxicación por insecticidas para evitar el daño cerebral
Administrar benzodiazepinas	Dar diazepam 10-20 mg o lorazepam 2-4 mg para controlar convulsiones y agitación, y para sedar pacientes intubados.	De minutos a horas

Administrar oximas	Dar 1 g de pralidoxima disuelto de 250 de SSF en una hora, y si precisa, repetir cada 4 horas. Las oximas no tienen beneficio clínico probado pero pueden considerarse en pacientes que acuden tempranamente. Los pacientes deberían ser desentubados cuando sea posible guiados por estudios neurofisiológicos.	De horas a días
Estrategia ventilatoria	Usar protección ventilatoria (6 ml/kg; evitar presión plateau >30 cm H2O) La respuesta a BNM puede ser impredecible. Medir dosis y respuesta. El uso de aminoesteroides BNM (ej rocuronio) puede aportar alguna protección de los receptores nicotínicos.	Durante la estancia en UCI, de días a semanas Mientras se requiera para mantener intubación y ventilación
Inestabilidad cardiovascular	Arritmias e hipotensión severa pueden ocurrir en intoxicaciones por OF y deben ser tratados por los métodos habituales de UCI. Nota: los efectos de drogas que son metabolizadas por la plasma colinesterasa (butirilcolinesterasa) (e.j esmolol, pueden prolongarse en intoxicación por OF.	Horas a días

Prevención de neumonía asociada a ventilación	Sentar al paciente a 30-45º, considerar descontaminación selectiva digestiva y/o orofaríngea, comenzar con antibioterapia solamente si se sospecha bronconeumonía o sepsis	Horas a días
Inhalación de anticolinérgicos β -agonistas	Terapia standard para muchas unidades de cuidados intensivos. Vigilar taquiarritmias cuando se combina con atropina intravenosa.	Durante la duración de la estancia en UCI; días a semanas
Prevención de la polineuropatía del paciente crítico	Desentubar tan pronto como sea posible reduce el riesgo de polineuropatía del paciente crítico.	> de 7 días a semanas
Sedación de la UCI	Sedación mínima y suspensión diaria de la sedación como prevención de la neumonía asociada a la intubación. Esto permitirá la identificación temprana de la recuperación del nivel de conciencia en pacientes intoxicados que pueden ser desentubados.	Durante la duración de la estancia en UCI, de días a semanas
Tratamiento standard en UCI para mejorar supervivencia en pacientes con SDRA	Cuidado de las úlceras gastrointestinales, nutrición, profilaxis antitrombótica, tratamiento antibiótico a tiempo, administración juiciosa de fluidos, y estrategia de protección ventilatoria.	Durante la estancia en UCI, de días a semanas

Observación cuidadosa	La observación cuidadosa de los pacientes con intoxicación por OF identificará las características colinérgicas, esfuerzos respiratorios, y debilidad muscular proximal indicando el comienzo de síndrome intermedio o retraso de efectos colinérgicos.	De horas a días después de la intoxicación y extubación
Extubación	Requiere varias horas de ventilación espontánea adecuada y la capacidad de levantar la cabeza de la cama al menos en tres diferentes momentos antes del intento de extubar. Si se prevé ventilación prolongada, considerar traqueotomía. Ser consciente de la disfunción del músculo laríngeo.	De horas a días

BNM: bloqueantes neuromusculares; OF: organofosforados; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo

Manejo y pautas para el tratamiento del envenenamiento agudo por organofosforados⁵³:

- Vía aérea; Posición: Lateral izquierdo, cabeza abajo
- Respiración: arranque de oxígeno de alto flujo +/- intubación
- Circulación: establecer acceso intravenoso con 2 cánulas; comenzar la infusión de 0.9% Fisiológico (puntos finales: presión arterial sistólica > 80 mmHg, producción de orina > 0,5 ml / kg / hora)
- Discapacidad: nivel de conciencia (Glasgow Coma Scale), Glucosa en sangre
- Examinar: auscultación pulmonar, presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), sudor, tamaño de la pupila



Sospecha o confirmación de intoxicación por Organofósforados



• Administre la primera dosis de atropina mediante bolo IV (3-5 ampollas según la gravedad)



• Comenzar con Pralidoxima 2g IV
Más de 20-30 minutos a través de la segunda vía

• Evaluación de riesgos:
Agente, cantidad, duración de la intoxicación, características clínicas, factores del paciente



• El paciente está agitado: administre diazepam 10 mg por vía intravenosa lenta (30 a 40 mg / día); Evite la restricción física, verifique la hipertermia

• Trastornos convulsivos: administre diazepam (10 mg i.v. bolus y 20 mg i.v si continúan las convulsiones); Use propofol, midazolam si no está controlado. EVITE haloperidol, atracurio, fenitoína

• Después de 5 minutos, revise: sonidos de la respiración, TAS, FC, sudoración, tamaño de la pupila

Objetivos: Borrar el tórax en la auscultación, PAS > 80 mmHg, HR > 80 / min, +/- piel seca

⇒ Sin mejoría: duplicar la dosis anterior de atropina

⇒ Mejoría a la vista: use dosis similares o más pequeñas

⇒ Objetivos alcanzados: Comience una infusión de atropina en la dosis del 10-20% de dosis total requerida cada hora.



Continuar la infusión de atropina y pralidoxima; considerar la descontaminación

• Monitorice las funciones respiratorias, FC, TAS cada 15 minutos

• Observar cuidadosamente el síndrome intermedio, los síntomas colinérgicos recurrentes o toxicidad por atropina

Infusión de pralidoxima en el tasa de 8mg/kg/h de Salino 0.9% hasta la mejoría clínica

BIBLIOGRAFÍA

1. Rotenberg M, Shefi M, Dany S, et al. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta* 1995; 234:11.
2. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ* 2004; 328:42.
3. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22:165.
4. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47:911.
5. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003; 21:353.
6. Wu ML, Deng JF, Tsai WJ, et al. Food poisoning due to methamidophos-contaminated vegetables. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39:333.
7. United States Environmental Protection Agency. Organophosphate pesticide information. www.epa.gov/pesticides/op/chlorpyrifos/consumerqs.htm (Accessed on May 03, 2005).
8. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ* 2004; 329:1231.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recognition of illness associated with exposure to chemical agents--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:938.
10. Okudera H, Morita H, Iwashita T, et al. 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.
11. Reutter S. Hazards of chemical weapons release during war: new perspectives. *Environ Health Perspect* 1999; 107:985.
12. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med* 1987; 16:193.
13. Khurana D, Prabhakar S. Organophosphorus intoxication. *Arch Neurol* 2000; 57:600.
14. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002; 95:275.
- Morgan JP. The Jamaica ginger paralysis. *JAMA* 1982; 248:1864.
- Mutch E, Blain PG, Williams FM. Interindividual variations in enzymes controlling organophosphate toxicity in man. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11:109.
15. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:1452.
16. Sidell FR. Soman and sarin: clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. *Clin Toxicol* 1974; 7:1.
17. Sidell FR. Clinical effects of organophosphorus cholinesterase inhibitors. *J Appl Toxicol* 1994; 14:111.

18. Wang MH, Tseng CD, Bair SY. Q-T interval prolongation and pleomorphic ventricular tachyarrhythmia ('Torsade de pointes') in organophosphate poisoning: report of a case. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17:587.
19. Cha YS, Kim H, Go J, et al. Features of myocardial injury in severe organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:873.
20. Vijayakumar S, Fareedullah M, Ashok Kumar E, Mohan Rao K. A prospective study on electrocardiographic findings of patients with organophosphorus poisoning. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11:113.
21. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46:5.
22. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:761.
23. Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:838.
24. Groszek B, Pach J, Kłys M. Intermediate syndrome in acute fenitrothion poisoning. *Przegl Lek* 1995; 52:271.
25. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 1993; 21:1706.
26. Arima H, Sobue K, So M, et al. Transient and reversible parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41:67.
27. Cavari Y, Landau D, Sofer S, et al. Organophosphate poisoning-induced acute renal failure. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29:646.
28. Agostini M, Bianchin A. Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:165.
29. Sahin I, Onbasi K, Sahin H, et al. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:175.
30. Johnson, MK. Mechanisms of and biomarkers for acute and delayed neuropathic effects of organophosphorus esters. In: *Use of Biomarkers in Assessing Health and Environmental Impact of Chemical Pollutants*. NATO Advanced Study Workshop. June 1-5, 1992, Amaral-Mendes, J, Traveseds, CC (Eds), Plenum Press, Luso, Portugal 1993. p.169.
31. Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:531.
32. Eddleston M, Roberts D, Buckley N. Management of severe organophosphorus pesticide poisoning. *Crit Care* 2002; 6:259.
33. United States Food and Drug Administration. FDA approves pediatric doses of Atropen. FDA Talk Paper, www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01232.html (Accessed on May 03, 2005).
34. Newmark J. Therapy for nerve agent poisoning. *Arch Neurol* 2004; 61:649.

35. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12:22.
36. World Health Organization. Environmental Health Criteria No 63. Organophosphorus Pesticides: A General Introduction. World Health Organization, Geneva 1986.
37. Holstege CP, Baer AB. Insecticides. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6:17.
38. Schier JG, Hoffman RS. Treatment of sarin exposure. *JAMA* 2004; 291:182; author reply 182.
39. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:2136.
40. 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.
41. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, et al. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD005085.
42. McDonough JH Jr, Zoefel LD, McMonagle J, et al. Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. *Epilepsy Res* 2000; 38:1.
43. Tuovinen K. Organophosphate-induced convulsions and prevention of neuropathological damages. *Toxicology* 2004; 196:31.
44. Office of the U.S. Surgeon General. Army's Diazepam Auto-Injector Package Insert. U.S. Army Medical Research and Development Command (MCMR-RCQ-HR) Fort Detrick, Detrick, MD 1997.
45. Capacio BR, Byers CE, Merk KA, et al. Pharmacokinetic studies of intramuscular midazolam in guinea pigs challenged with soman. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27:95.
46. Stacey R, Morfey D, Payne S. Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident. *QJM* 2004; 97:75.
47. Geller RJ, Singleton KL, Tarantino ML, et al. Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity--Georgia, 2000. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39:109.
48. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:579.
49. Roberts D, Buckley NA. Alkalinisation for organophosphorus pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004897.
50. Davies JO, Eddleston M, Buckley NA. Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale. *QJM* 2008; 101:371.
51. Peter JV, Thomas L, Graham PL, et al. Performance of clinical scoring systems in acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:850.

52. Respiratory Complications of Organophosphorus Nerve Agent and Insecticide Poisoning. Implications for Respiratory and Critical Care American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 190 Number 12 | December 15 2014
53. Bajracharya SR, Prasad PN, Ghimire R. Management of Organophosphorus Poisoning. J Nepal Health Res Counc. 2016 Sep - Dec;14(34):131-8