

Oximas en el paciente intoxicado con inhibidores de la colinesterasa

Oximes in cholinesterase -inhibitors poisoning

Oximas intoxicado em pacientes com inibidores colinesterase



Daniela Bohórquez¹, Leidy Johana Ciro Martínez¹, Laura Echavarría Ospina¹, Juliana Mendoza¹, Laura Ochoa Velez¹, Elsa María Vásquez T⁶

¹ Estudiante pregrado Medicina. Universidad CES. Grupo de Investigación Observatorio de la Salud Pública

² Bióloga, Magister en Epidemiología, Docente Universidad CES. Grupo de Investigación Observatorio de la Salud Pública. e-mail: evasquez@ces.edu.co

Recibido: Junio 15 de 2012 Revisado: Junio 30 de 2012 Aceptado: Agosto 05 de 2012

Resumen

Las intoxicaciones por inhibidores de la colinesterasa son las consultas más frecuentes en urgencias por causa toxicológica, dando cuenta de hasta un 10% de mortalidad. El objetivo de esta revisión era realizar un acercamiento a la intoxicación por los inhibidores de la colinesterasa y conocer la efectividad del uso de oximas en el tratamiento de los pacientes, además de identificar algunas indicaciones para su uso. Luego de realizar la revisión de veinte artículos acerca del uso de oximas en pacientes intoxicados con inhibidores de la colinesterasa se puede concluir que el uso de estas solo es efectivo siempre y cuando sean utilizados en las primeras 24 horas después de la intoxicación, también se encontró que el uso concomitante con atropina en algunos casos disminuyó la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, dicho tratamiento conjunto demostró una mayor necesidad de dosis de atropina, mientras que el uso único de ésta no disminuyó la falla ventilatoria, por lo tanto, no se ha logrado un consenso para el uso de oximas en el paciente intoxicado con inhibidores de la colinesterasa, por lo que se requieren realizar un mayor número de estudios.

Palabras Clave: Oximas, Envenenamiento, Inhibidores de la Colinesterasa, Compuestos Organofosforados

Abstract

The poisoning by cholinesterase inhibitors are the main cause of urgency consults for toxicological causes having up to a 10% of mortality. The aim of this review was to approach to cholinesterases-inhibitors poisoning characteristics and assess the effectiveness of oximes in the treatment of these patients including some indications for their use. The early detection of symptoms and sign is primordial for the beginning of a correct treatment. After the revision of a total of 20 articles about the use of Oximes in patients poisoned with cholinesterase inhibitors, it can be deduced that the use of these is only effective when used in the first 24 hours after the poisoning, it was also found that the concomitant use with atropine in some cases decreased the need of mechanical ventilation, however such joint treatment demonstrate a need for a higher doses of atropine, while the use of atropine alone did not decrease the ventilatory failure, because of that a consensus was not reached regarding the use of oximes in patients poisoned with cholinesterase inhibitors, so new studies are required.

Key Words: Oximes, Poisoning, Cholinesterase Inhibitors, Organophosphorus Compounds

Resumo

Intoxicação por inibidores da colinesterase são os mais freqüentes nas emergências toxicológicas porque, percebendo-se a mortalidade de 10%. O objectivo do estudo foi o de fazer uma abordagem para o envenenamento por inibidores de colinesterase, e determinar a eficácia da utilização de oximas, no tratamento de pacientes e identificar algumas indicações de utilização. Após a realização de uma análise de um total de 20 artigos sobre o uso de oximas em pacientes envenenados com inibidores da colinesterase pode-se concluir que a utilização destes é eficaz apenas na medida em que são utilizados nas primeiras 24 horas após a intoxicação, também observaram que o uso concomitante de atropina, em alguns casos reduziu a necessidade de ventilação mecânica. No entanto, a terapia de combinação, tais demonstrada uma necessidade maior dose de atropina, enquanto que a utilização de esta não só diminuiu insuficiência ventilatória, portanto, não existe consenso quanto ao uso de oximas no paciente envenenado com inibidores colinesterase, exigindo assim um maior número de estudos

Palavras Chave: Oximas, Envenenamento, Inibidores da Colinesterase, Compostos Organofosforados

Introducción

Aunque el uso de plaguicidas genera beneficios importantes para la agricultura, también representa un peligro para la salud humana. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la primera mitad de los años noventa se presentaron entre dos y cinco millones de personas intoxicadas por plaguicidas, con una mortalidad cercana al 10%. La situación es más notable en países en vía de desarrollo, donde se supone que la proporción anual de intoxicaciones por plaguicidas y la mortalidad es mayor (1,2,3).

Los compuestos inhibidores de la colinesterasa, como los organofosforados y carbamatos, hacen parte de este grupo y son utilizados ampliamente, no sólo en la agricultura sino también en otros escenarios para el control de plagas. En Colombia, la intoxicación por inhibidores de colinesterasa ocupa el primer lugar de ingreso a los servicios de urgencias por causa toxicológica (3).

Existe una gran cantidad de compuestos organofosforados y carbamatos; sin embargo, se usan unos más que otros dependiendo del país o las regiones. En el departamento de Antioquia (Colombia), se encontró que los organofosforados implicados con mayor frecuencia en las intoxicaciones son: metrifonato, clorpirifos y metamidofos correspondientes al 84% de los ingresos a los servicios de urgencias (3).

Intoxicación por organofosforados

Los organofosforados se clasifican en cuatro grandes grupos:

- Los del grupo 1 que contienen un nitrógeno cuaternario en la posición X y se denominan fosforilcolinas; originalmente fueron desarrolladas como armas químicas por su poderosa capacidad para inhibir las colinesterasas.
- Los del grupo 2, que son llamados fluorofosfatos debido a que poseen un grupo fluoruro en la posición X, tales como el dimefox, el sarín y el mipafox. Estos dos grupos son volátiles, altamente tóxicos y se usan como armas químicas.
- Los del grupo 3, tienen una molécula de cianuro o un grupo halógeno diferente al fluoruro en la posición X; el agente más conocido de este grupo es el de los cianofosfatos como el tabún.
- Los del grupo 4, corresponden a la gran mayoría de los compuestos utilizados como plaguicidas y se dividen en 4 subgrupos basados en la configuración de los grupos R1 Y R2; los más comunes caen en dos categorías. los dimetoxo tales como el azinfos, bromofos, clorotión, crotoxfos, dicapton, diclorvos dicrotofos, dimetooto, fention, malatión, mevinfos, paratión, fosfamidón, temefos, triclорfon; y los dietoxo tales como carbofenotión, clorfenvifos, clorpyrifos, coumafos, demetón, diazinón, dioxatión, disul-

fotón, etión, metosfolan, paratión, forato, fosfolan, entre otros.

Los organofosforados son sustancias lipofílicas que tienen una excelente absorción por vía oral, pulmonar, dérmica, mucosa y conjuntival. Existen diferencias entre los diferentes compuestos; sin embargo, un gran número de ellos alcanzan concentraciones pico a las seis horas de la administración; aunque su vida media va del rango de minutos a horas; algunos organofosforados pueden acumularse en tejido adiposo permitiendo redistribuirse incluso por encima de las 48 horas. Ellos también pueden atravesar el sistema nervioso central generando efectos directos allí. Varias enzimas hepáticas y de la mucosa intestinal están encargadas de su metabolismo, pero las reacciones exactas no se conocen muy bien; los metabolitos de estos compuestos se excretan por la orina.

Toxicodinamia

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor fundamental en:

- Sistema nervioso central (SNC) actuando a través de receptores nicotínicos (N) y muscarínicos (M)
- Músculo esquelético por medio de receptores N.
- Sistema nervioso autónomo (SNA) a través de receptores N en las neuronas pre-ganglionares del simpático y parasimpático y por medio de los receptores M pos ganglionares del sistema parasimpático

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima encargada de la degradación de la acetilcolina y se expresa en el sistema nervioso, músculo esquelético y membrana de los eritrocitos. La actividad de la AChE del glóbulo rojo se correlaciona bien con la del SNC. La acción tóxica de los organofosforados y carbamatos se da principalmente por inhibir esta enzima, lo cual genera un

aumento de la vida del neurotransmisor y por consiguiente, de sus efectos. Los organofosforados la inhiben irreversiblemente y los carbamatos de manera reversible, por lo tanto, es de esperar que los efectos tóxicos producidos por los primeros sean más prolongados que para los últimos (4).

En el caso de los organofosforados, la inhibición de la AChE se da porque el grupo X del tóxico se une a la serina del sitio activo de la enzima y el resto del compuesto la fosforila inhibiendo su función. Posteriormente el compuesto organofosforado-AChE llega a ser irreversible cuando uno de los grupos R se rompe de la molécula, este último paso se conoce como envejecimiento de la AChE, lo que implica la pérdida definitiva de su función, por lo que se requiere síntesis de nuevas enzimas. Aunque la inhibición de la AChE es quizá la razón que explica la mayoría de las manifestaciones clínicas en casos de intoxicación, los organofosforados también tienen acciones inhibitorias sobre otras esterasas como la butirilcolinesterasa (conocida como falsa colinesterasa, se encuentra en plasma, hígado, corazón, páncreas y cerebro y su función fisiológica no es bien conocida), las carboxilesterasas hepáticas, las paraoxonasas y la quimiotripsina, entre otras (4).

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes consultan con más frecuencia a un servicio de urgencias por causas suicidas (88%) que por causas accidentales y posiblemente esto se encuentre relacionado con la dosis mayor que ingresa al organismo cuando un paciente decide quitarse la vida. Los pacientes intoxicados agudamente por organofosforados pueden presentar sintomatología aguda, intermedia y retardada.

Agudas: Inician pocos minutos u horas luego de la exposición y se dan como resultado de la excesiva disponibilidad de acetilcolina en el espacio sináptico en el sistema nervioso autónomo, central y en la placa neuromuscular,

dando como resultado un cuadro clásico secundario al efecto parasimpático: pupilas mióticas que no responden a la luz, diaforesis, emésis, peristaltismo aumentado, diarrea, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión y broncorrea, la cual puede ser tan profusa en ocasiones que puede parecerse a un edema pulmonar agudo. Sin embargo, no siempre se presenta este tipo de cuadro clínico debido a que los receptores colinérgicos se encuentran tanto en el sistema nervioso parasimpático (pre y pos sináptico) como simpático (presináptico); esto quiere decir que la acetilcolina puede estimular los receptores nicotínicos de la glándula suprarrenal y esta glándula liberará adrenalina, con los consecuentes efectos simpáticos. Es así como es posible ver a un paciente intoxicado con organofosforados con midriasis, hipertensión y taquicardia; por lo general este efecto es más común en fases iniciales de la intoxicación y en niños posiblemente por el tamaño de su glándula suprarrenal en proporción más grande que la del adulto (5).

También pueden presentarse alteraciones del sistema nervioso central tales como agitación, convulsiones, y pasar a un rápido deterioro del estado de consciencia y llegar al coma. Como resultado del estímulo nicotínico en la unión neuromuscular, se presentan fasciculaciones y en algunas ocasiones falla ventilatoria por sobreestimulación, similar a lo que ocurre con los bloqueadores musculares de tipo despolarizante como la succinilcolina.

Otros efectos que pueden verse con la intoxicación aguda por organofosforados son las arritmias cardíacas, secundarias a la bradicardia, por el efecto sobre los receptores muscarínicos y también a las interacciones que tienen los organofosforados con canales de potasio y con el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ en las membranas celulares miocárdicas responsables de prolongar el intervalo QTc en el ECG, el cual se ha asociado con taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes). También se pueden ver efectos secundarios a la ingestión de hidrocar-

buo que usualmente acompañan a la presentación de los organofosforados, con un cuadro de neumonitis química.

Síndrome intermedio: Se caracteriza clínicamente por presentar debilidad muscular marcada, que compromete, en forma variable los músculos inervados por los pares craneanos (III, IV, VI, VII, IX, XI) afectando sobre todo los músculos flexores del cuello, faciales, de la cintura escapular y músculos respiratorios que pueden llevar al paciente a una insuficiencia respiratoria aguda que por lo general requiere ventilación mecánica y una vez instaurado, no responde a antídotos. Este síndrome se presenta entre el 20% y el 68% de los pacientes expuestos a este tipo de compuestos favoreciéndose el riesgo de complicaciones, mortalidad y alto costo de la enfermedad, usualmente aparece entre las 24 y 96 horas luego de la intoxicación y su completa recuperación toma entre 4 y 15 días.

No se conoce con exactitud la fisiopatología del síndrome intermedio, pero hallazgos electromiográficos sugieren un defecto postsináptico para el cual se proponen diferentes teorías. Estudios histopatológicos sugieren que una miopatía toxica necrosante posiblemente explicada por una contracción muscular sostenida y prolongada, secundaria a estimulación nicotínica genera estrés oxidativo y daño muscular con la resultante limitación para un trabajo muscular adecuado. Otra teoría sostiene que el exceso de acetilcolina estimula los receptores nicotínicos pre sinápticos y postsinápticos generando una apertura prolongada de los canales iónicos asociados al receptor y un aumento del influjo de sodio y calcio, lo que origina una despolarización desorganizada de la membrana muscular que lleva al agotamiento de la función contráctil. Otra teoría postula que el síndrome intermedio podría deberse a la inhibición de otra serina hidrolasa diferente a la AChE (6).

Neuropatía retardada: Se puede presentar en pacientes que tienen una exposición crónica a organofosforados, pero también en aquellos

que se intoxican de manera aguda. Parece estar relacionada con la inhibición de una enzima diferente a la AChE, que se conoce como esterasa blanco de neuropatía (mal llamada: esterasa neurotóxica) y parece que el tóxico tiene la capacidad de fosforilarla e inhibirla. Esta esterasa se expresa principalmente en los axones y tiene actividad neuroprotectora depurando radicales libres; al ser inhibida por el organofosforado la acumulación de radicales libres generan una axonopatía distal. Los hallazgos patológicos muestran lesiones principalmente de neuronas distales grandes con degeneración que precede a la desmielinización. Se caracteriza por dolores de tipo neuropático y debilidad muscular, ambos de compromiso distal y bilateral que se presentan entre 10 a 15 días luego de la exposición al tóxico. Su recuperación es variable y puede tomar de meses a años en ser completa, por lo común con déficit residual (5).

Laboratorio

Una adecuada evaluación clínica del paciente puede hacer el diagnóstico de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas en la mayoría de los casos, sin embargo, la medición de la actividad de la encima de AChE eritrocitaria y sérica puede ayudar a confirmarla. Para esta prueba, se debe tomar una muestra de sangre en tubo que contenga anticoagulante. Si su actividad esta disminuida se puede sospechar la intoxicación, sin embargo, se debe tener en cuenta que existen otras causas de disminución de su actividad como la desnutrición, el déficit hereditario de AChE, enfermedades hepáticas, enfermedades debilitantes, anemia y medicamentos, entre otros. Existe además una gran variabilidad interindividual entre el porcentaje de actividad de dichas enzimas, y de otro lado, puede presentarse una gran variabilidad intraindividual que puede llegar al 20% interdia. Debido al amplio rango en el cual la actividad de las colinesterasas puede mantenerse, se puede deducir, que pacientes previamente sanos con valores normales-altos de AChE, al momento de una intoxicación por organofosforados o carbamatos, pueden tener

una sintomatología significativa, así se registren valores casi normales de la actividad de la enzima a *posteriori*; por esta razón, los resultados de esta prueba no siempre se correlacionan con el estado clínico del paciente (3).

También es posible determinar los metabolitos de los organofosforados en orina o sangre (dialquil-fosfatos), que se relacionan con el contacto que un individuo pudo tener con dicho tóxico, sin embargo, en Colombia, no es un examen de rutina.

Es importante mantener monitorizado al paciente en todo momento para vigilar la aparición de arritmias y solicitar otros exámenes complementarios que permiten valorar su estado actual, tales como: amilasas, ionograma, gases arteriales, radiografía de tórax, EKG, entre otros.

Tratamiento

La principal causa de muerte se da por falla respiratoria secundaria a los efectos nicotínicos en el músculo esquelético (debilidad y parálisis del diafragma), por los efectos muscarínicos sobre el sistema cardiovascular y respiratorio (broncoespasmo, broncorrea, bronco aspiración, bradarritmias o hipotensión) y a los efectos centrales como resultado del coma o las convulsiones (3).

- Control de la vía aérea, en caso de falla respiratoria se debe intubar al paciente y darle soporte ventilatorio. Se sugiere evitar el uso de relajantes musculares del tipo succinilcolina o mivacurium ya que son metabolizados por las colinesterasas y como estas se encuentran inhibidas, podrían prolongarse sus efectos.
- Atropina: para revertir la excesiva respuesta muscarínica. Se indica cuando el paciente curse con bradicardia, hipotensión o broncorrea y deben usarse dosis de 1 a 5 mg IV directos y en niños 0,05 mg/Kg. Se deben repetir dosis de 1 a 2 mg cada dos a tres minutos en adultos ó 0,05 mg/kg en niños hasta que ocurra la atropinización (hasta que el paciente mantenga frecuencia cardiaca por encima de 60 por minuto, una

presión arterial media (PAM) mayor de 70 mmHg y que sea controlada la broncorrea). Luego se puede continuar con infusiones de atropina en adultos de acuerdo con la respuesta del paciente, pero usualmente van de 0,5-2mg/kg/hora y se titulan de acuerdo con las necesidades, y en niños se inicia con una dosis de 0,025 mg/kg/hora. Es importante recordar que la atropina no revierte los síntomas nicotínicos, por lo tanto, la falla respiratoria no se controla con su administración.

- Benzodiacepinas: Para el control de manifestaciones neurológicas como las convulsiones, como el diazepam a una dosis de 5 a 10 mg y en niños una dosis de 0,2 mg/kg.
- Medidas de descontaminación: Dependiendo de la vía de administración del pesticida, dependerá la medida de descontaminación. Es así como por vía dérmica, es necesario despojar al paciente de sus ropas y hacer un buen lavado con agua y jabón; si la vía de ingreso es la oral, se recomienda hacer medidas de descontaminación del tracto gastrointestinal preferiblemente una hora antes del evento agudo, luego se puede administrar carbón activado en dosis única de 1gr/kg de peso disuelto en una solución al 25%, este se puede dar por sonda orogástrica o por vía oral, de acuerdo con las condiciones del paciente. No se recomienda la administración de catárticos.
- Sulfato de Magnesio: Si se evidencia taquicardia ventricular polimórfica se indica la utilización de sulfato de magnesio intravenoso directo a una dosis de 4gr o en niños 0,3 ml/kg en una presentación al 20%.

Oximas

Son medicamentos utilizados como reactivadores de la enzima AChE; las más utilizadas en el mundo son la pralidoxima (América) y la obidoxima (Europa). Su uso es muy controvertido en la literatura, de tal manera que algunos estudios apoyan su uso y otros lo descalifican. Se pre-

sume que al reactivar la enzima, la acetilcolina será metabolizada con rapidez y los efectos colinérgicos, tanto muscarínicos como nicotínicos se reducirán. Sin embargo, se sabe que las colinesterasas tienden a envejecerse con el tiempo por el organofosforado, lo que podría reducir su eficacia. Esto ocurre con gran número de organofosforados en las primeras 24 a 48 horas, por tanto, si se van a utilizar oximas, algunos autores sugieren iniciarlo en las fases tempranas de la intoxicación (primeras 24 horas); sin embargo, existen reportes de caso de su utilización tardía con respuestas dramáticas y falta de respuesta en otros casos, incluso utilizándolas tempranamente. La dosis de pralidoxima recomendada por OMS para adultos es de 1 a 2 gr IV en la primera hora y continuar con una infusión de 250-500 mg/hora. Para niños de 20 a 40 mg/kg seguidos de 10-20 mg/kg/hora. Administraciones muy rápidas del antídoto se han relacionado con leves efectos colinérgicos paradójicos que han llevado en algunos casos a bloqueo neuromuscular y depresión respiratoria central, también se reportaron casos de alteraciones de la agudeza visual (7).

Las oximas se han incluido desde hace varios años en el tratamiento de pacientes intoxicados con organofosforados, su uso inicialmente era aceptado por todos y se recomendaba como parte del protocolo de manejo de dichos pacientes; sin embargo, actualmente se han llevado a cabo estudios que generan controversia y discusión sobre el uso de las oximas, cuestionando su eficacia, utilidad, costo-beneficio y demás, como método terapéutico en los pacientes intoxicados.

Algunos estudios destacan la importancia de usar las oximas como reactivadoras de colinesterasa en pacientes intoxicados por organofosforados, e incluso las consideran como parte insustituible de la terapia de antídoto contra dichas intoxicaciones (8).

En teoría, se espera que las oximas produzcan una respuesta beneficiosa mediante la inversión de los efectos de la intoxicación por organofosforados, al reactivar la AChE fosforilada. Sin embargo, a pesar de impresionantes resultados in-

vitro y en animales, los beneficios clínicos todavía no se han demostrado de forma convincente en los seres humanos.

Existen muchos factores que influyen en la eficacia de las oximas, entre estos, la capacidad inhibitoria de los organofosforados y su toxicocinética, la cinética de envejecimiento de la AChE inhibida la propiedad, la reactivación de las oximas y su farmacocinética. Sin embargo, en pacientes gravemente intoxicados con organofosforados se ve obstaculizada la eficacia por la sedación, ventilación artificial y otras medidas terapéuticas, así como mediante la variación de los cursos clínicos individuales, debido a las diferencias en el tipo y la cantidad de tóxico ingerido o el tiempo transcurrido antes de iniciado el tratamiento (9).

La naturaleza y el tipo de compuesto del organofosforado, son importantes para determinar la respuesta al tratamiento con oximas, los organofosforados clasificados en el grupo fosforilo dimetilo, tienen gran resistencia a las oximas.

El momento de la administración del antídoto también puede ser un factor crucial para determinar la respuesta al tratamiento y puede explicar algunas de las diferencias observadas entre los estudios en animales y la intoxicación en humanos. La posibilidad de reactivación de la colinesterasa se reduce significativamente con el tiempo, después de la intoxicación por organofosforados.

En algunos estudios, se encontraron reducciones significativas en la incidencia del síndrome intermedio si la pralidoxima se administra dentro de las primeras 12 horas de la ingestión del organofosforado; en otro estudio, se encontró que el uso de obidoxima era ineficaz en el envenenamiento oxydemetonmethyl cuando el tiempo transcurrido entre la ingestión y la terapia era equivalente a un día, mientras que su administración poco después de la ingestión del organofosforado (1 hora), producía la reactivación casi completa de la colinesterasa (10).

En el estado inactivo, la AChE es propenso a "envejecimiento", un proceso por el cual se retira una cadena lateral de alquilo de la fracción de fosforilo no enzimáticamente, dejando un grupo hidroxilo en su lugar. Una vez que la AChE es "envejecido", la regeneración no es posible.

La vida media de envejecimiento de la AChE fosforilada de dimetilo y dietilo, como se determina en aisladas células rojas humanas in vitro, son 3,7 y 33 horas, respectivamente. Así, la ventana terapéutica potencial para la administración del antídoto, tomada como cuatro veces la vida media, funciona en un máximo de 15 horas para el grupo dimetil fosforilo y 132 horas en el grupo fosforilo dietílico. Se cree que un día después de la intoxicación con un insecticida fosforilo dimetilo, prácticamente toda la AChE estará en forma envejecida de modo que la terapia con oximas será inútil en ese momento (11).

A pesar de los enormes esfuerzos dedicados a la síntesis y el desarrollo de nuevas oximas piridinio como antídotos posibles en el envenenamiento con organofosforados, en las últimas décadas, no se han generado mayores avances en el diseño de compuestos efectivos para la intoxicación por organofosforados. Entre ellas difieren en su actividad en la intoxicación con agentes nerviosos de guerra y pesticidas. Aún no existe una oxima universal de amplio espectro capaz de proteger contra todos los compuestos organofosforados conocidos (12).

La discusión sobre el manejo con oximas, abarca también la eficacia de su uso en bolos o en infusión continua. Un estudio realizado en la India en el año 2006, reporta que los pacientes con régimen de altas dosis de pralidoxima, requirieron menos atropina durante las primeras 24 horas de hospitalización, mientras que los del grupo control, necesitaron incluso intubación durante su admisión al hospital. En el estudio, todos los pacientes recibieron una dosis carga de 2 gr de pralidoxima durante 30 minutos, luego los pacientes fueron asignados al azar al grupo control y el grupo en estudio. A los controles se les administró bolos de 1 gr de pralidoxima durante

una hora cada cuatro horas por 48 horas. A los pacientes del grupo en estudio se les administró una infusión constante de 1 gr durante una hora cada hora por 48 horas. A partir de entonces a todos los pacientes se les administro 1 gr cada cuatro horas hasta que fuera posible retirar el soporte ventilatorio (13).

El régimen de altas dosis de pralidoxima consistente en la administración constante de infusión de 1 gr/h por 48 horas luego de una dosis carga de 2 gr reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con intoxicación moderada a severa con organofosforados.

No solo se ha cuestionado sobre la utilidad de las oximas como segundo paso en el protocolo de manejo de los pacientes intoxicados por organofosforados, también el uso concomitante de estas con atropina ha sido motivo de investigación. La dosis de atropina para alcanzar una frecuencia cardiaca de aproximadamente 100 por minutos, debe ser mayor cuando ésta se combina con oximas que cuando solo se usa atropina; sin embargo, se encontró también que aquellos pacientes que recibieron solo atropina, requirieron más ventilación mecánica, respecto a los pacientes en quienes se combinó la atropina y la oxima, en este caso: pralidoxima (14).

Es importante reconocer, que las oximas no son inocuas, también pueden producir algunos efectos adversos, tales como: hipertensión, bloqueo neuromuscular, vómito en proyectil después de la administración de pralidoxima, incluso bloqueos aurículo-ventriculares y otras arritmias graves, aún no se cuenta con datos en el primer trimestre del embarazo (15).

Como se mencionó anteriormente, el uso de las oximas es un tema que todavía genera controversia entre el personal médico, pues así como existen estudios que avalan su uso, otros refutan su eficacia, cuestionando el valor de los reactivadores de colinesterasa en el tratamiento de la intoxicación aguda (16).

Conclusiones

Esta revisión, además de proporcionar un efecto global del tratamiento, haciendo énfasis en el uso de las oximas, también pone de manifiesto posibles razones de la falta de conocimiento observado en beneficio de las oximas y orienta a continuar con estudios adicionales que se deberían llevar a cabo en Colombia, teniendo en cuenta los tipos de compuestos organofosforados más usados en el medio, el envejecimiento de la acetilcolinesterasa, la cinética de reactivación, entre otros, con el fin de orientar sobre el papel de las oximas en el tratamiento de la intoxicación por organofosforados en humanos.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Situación Epidemiológica de las Intoxicaciones Agudas por Plaguicidas En Centroamérica. En: OPS. Vigilancia Sanitaria de Plaguicidas. Experiencia de Plagsalud en Centroamérica. Washington; 2004: 6-19.
2. García JE. Intoxicaciones agudas con plaguicidas, costos humanos y económicos, Rev. Panam de Salud Pública 1998; 4:383-7.
3. Sistema de Vigilancia y Control en Salud Pública (SIVIGILA). Estadísticas de Vigilancia en Salud Pública Semana Epidemiológica 52 – Del domingo, 23 de Diciembre de 2007 al sábado, 29 de Diciembre de 2007. Cuadro 1 Casos Totales en la Semana Epidemiológica 52 y Acumulados del Año.
4. Arroyave C. Intoxicación aguda por inhibidores de colinesterasa. En: Fundamentos de medicina: TOXICOLOGIA CLINICA, Medellín, Primera edición, 2010, p115-123.
5. Thundiyil J, Stober J, Besbellic N, Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. Bulletin of the World Health Organization 2008; 86: 205-9.
6. M John, A Oommen, A Zachari;ah. Muscle Injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate Syn-

- drome Neurotoxicology 2003; 24: 43-53.
7. Eyer P, Buckley N. Pralidoxime for organophosphate poisoning. *Lancet*. 2006 Dec; 368(9553): 2110–2111.
 8. Bajgar J, Fusek J, Kuca K, Bartosova L, Jun D. Treatment of organophosphate intoxication using cholinesterase reactivators: facts and fiction. *Rev Med Chem*. 2007 May; 7(5): 461–466.
 9. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. *Clinical Medicine & Research*. 2007 Mar; 5(1):71-82.
 10. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Critical Care Medicine*. 2006 Feb; 34(2):502-10.
 11. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Health AJ, Ligtenstein DA, Marrs TC, Szinciz L, Vale JA, Haines JA. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med*. 2000 March; 12(1):22-37.
 12. okanović M, Prostran M. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators. Structure-activity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. *Curr Med Chem*. 2009; 16(17): 2177–2188.
 13. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; Dec 16;368(9553):2136-41.
 14. Chugh SN, Aggarwal N, Dabla S, Chhabra B. Comparative Evaluation of "Atropine Alone" and "Atropine with Pralidoxime (PAM)" in the Management of Organophosphorus Poisoning. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* 2005; 6(1): 33-37.
 15. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug overdose, 4th ed. 2007 saunders. An imprint Elsevier. Chapter 105 chemical weapon.
 16. Voicu VA, Bajgar J, Medvedovici A, Radulescu FS, Miron DS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of some oximes and associated therapeutic consequences: a critical review. *Journal of Applied Toxicology*. 2010 Nov; 30(8):719-29.

