

Enfermedades Tóxicas con Repercusión Neurológica

Caso 1

**“Síndrome miasteniforme
y una etiología bastante
poco habitual”**

PRESENTACION DEL CASO

- Paciente de sexo masculino.
- 19 años de edad.
- Peón rural.
- Derivado de su localidad de origen (a 300 km. de la ciudad de Formosa) por cuadro de 24 hs de evolución.

PRIMERA EVALUACION

Presentaba facies con ptosis bilateral,
diplopía en todas las miradas.

Debilidad en hemicuerpo derecho.

Pupilas mióticas, reactivas.

- El paciente se encontraba desmalezando el terreno, al introducir la mano en la maleza sintió un intenso dolor en la palma de la mano derecha.
- Al evaluar la región palmar de la mano derecha se evidencian las siguientes lesiones.



El paciente refiere haber visto un animal con características sugestivas de un ofidio, genero Crótalo (serpiente de cascabel).



INTERPRETACION DIAGNOSTICA

- Diparesia Facial.
- Oftalmoplejía III-VI bilateral.
- Midriasis bilateral.
- Hipo-arreflexia en cuatro miembros.
- Posible ataque de serpiente.

**ENVENENAMIENTO
U ACCIDENTE
CROTALICO**

Tratamiento específico con anti veneno crotálico

- Se realizó tratamiento con anti veneno específico monovalente.
- Producido por el Instituto Nacional de Productos Biológicos (INPB), dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Insumos de Salud (ANLIS) "Dr Carlos G. Malbrán".
- Cada frasco de la partida utilizada neutraliza 9 mg de veneno.
- Total: 22 frascos.



Accidente ofídico en Argentina

- Es una urgencia médica muy frecuente en algunas zonas del país.
- Se registran aproximadamente 850 casos anuales.
- Si bien se registran casos en todo el país, la gran mayoría suceden en las provincias del NEA y NOA.
- Las intoxicaciones producidas a partir de la inoculación de venenos por animales ponzoñosos están incluidas en el listado de eventos de *notificación obligatoria* como *Envenenamientos por Animales Ponzoñosos*.

Ofidios de interés médico en Argentina



- En Argentina existe una amplia fauna perteneciente al Suborden de los ofidios.
- De las 136 especies descritas, sólo 18 pueden causar envenenamientos, pertenecientes a los tres géneros:
 - ✓ Bothrops: 10 especies
 - ✓ Crotalus: 1 especie. *Crotalus durissus terrificus* ("cascabel").
 - ✓ Microrus: 7 especies
- Los envenenamientos o accidentes ofídicos son reportados en todo el país, siendo el Género Bothrops el más ampliamente distribuido. Mientras que los eventos asociados a Crotalus y Microrus son más restringidos en su distribución.

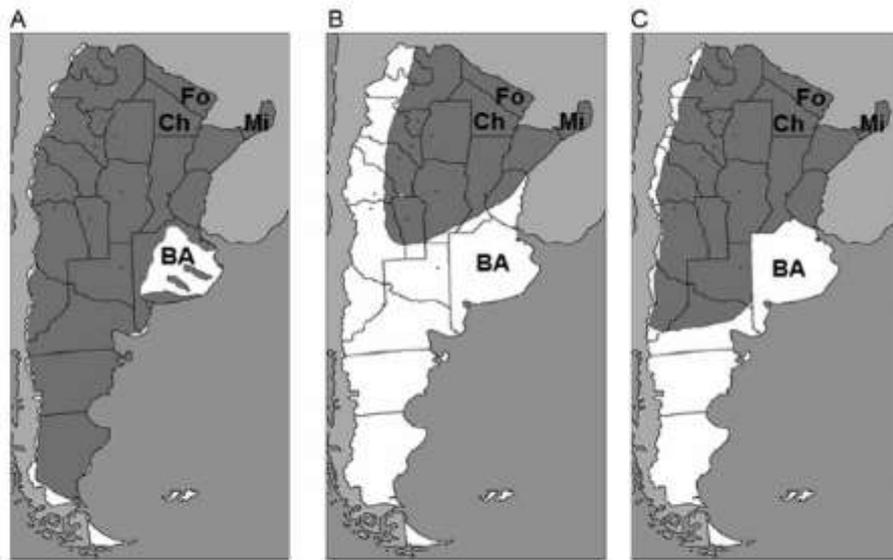


Figure 1. Distribution of venomous snakes in Argentina by genus. (A) The near-ubiquitous *Bothrops*; (B) *Crotalus*; (C) *Micrurus*; BA: Buenos Aires; Ch: Chaco; Fo: Formosa; Mi: Misiones.

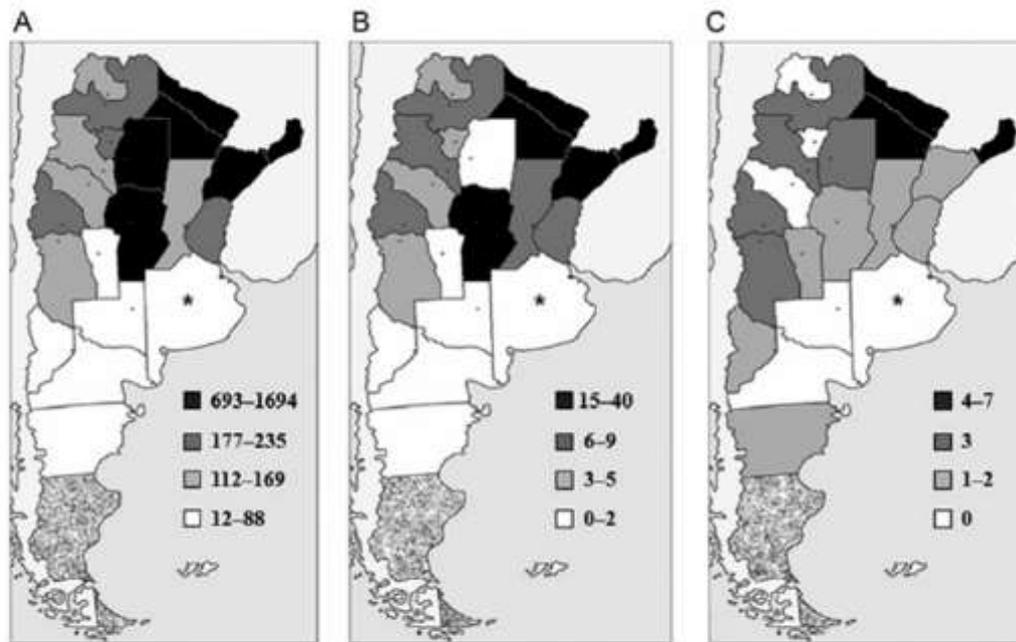


Figure 3. Number of snakebites by province in Argentina, 1978-1998, from (A) *Bothrops*; (B) *Crotalus*; (C) *Micrurus*.

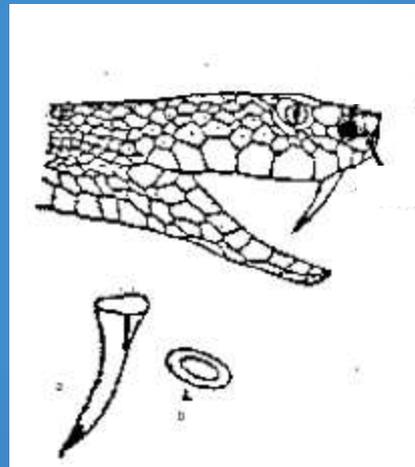
- La mayor parte de los envenenamientos ocurrieron en las provincias del noreste argentino (Chaco, Misiones y Formosa).
- Incidencia aproximada es de 2/100000.
- 70,9% fue en áreas rurales.
- En el 96,6% de los eventos se reportaron especies de Bothrops, mientras que el 2,8 y el 0,6 % correspondieron a Crótalo y Microrus respectivamente.
- La relación hombre/mujeres fue de 2/1 (B. spp);3/1 (C.durissus terrificus) y 2/1 (M.spp).
- El grupo etario más afectado fue el de hombres jóvenes entre 15-45 años.

- Genero Crótalus:

- Presenta una estructura cornea en la punta de la cola conocida como *crótalo* (cascabel), la única especie en Argentina es *C. durissus terrificus*. Llega a medir 1,5 m. y pesar 4 kg.
- Color pardo con manchas romboideas de color marrón y contornos blancos en la región dorsal.
- Vientre amarillo o blanco.
- Escaso dimorfismo sexual.



- Cuando se produce el evento, la posibilidad de un envenenamiento grave está dado por la cantidad de veneno inoculado.
- Las serpientes del Género *Crótalus* poseen dientes inoculadores *SELENOGLIFOS* .
- La *inoculación del veneno* de esta especie produce un *síndrome neurotóxico y miotóxico*.



Síndrome Neurotóxico y Miotóxico

- Acción del Veneno:
 - Inhibe la liberación de Ach de las terminales nerviosas (*acción pre sináptica*).
 - Produce rabdomiólisis, con la consecuente mioglobinuria.
 - Aproximadamente la mitad de los envenenamientos pueden presentar manifestaciones hemorrágicas, por consumo del fibrinógeno.
- El veneno consiste en una secreción salival modificada, que presenta una combinación de proteínas encargadas del mecanismo patológico del mismo, pudiendo existir variaciones en las proporciones de las distintas proteínas intra-especie.

- Los signos y síntomas de neuro y miotoxicidad son muy frecuentes en los envenenamientos por mordeduras/picaduras de serpiente en todo el mundo, pudiendo deberse a:

- *Unión y bloqueo del receptor post sináptico de acetilcolina.*

- *Unión e hidrólisis de fosfolípidos de la membrana pre sináptica del terminal nervioso motor por Fosfolipasas.*

- **sPLA2:**

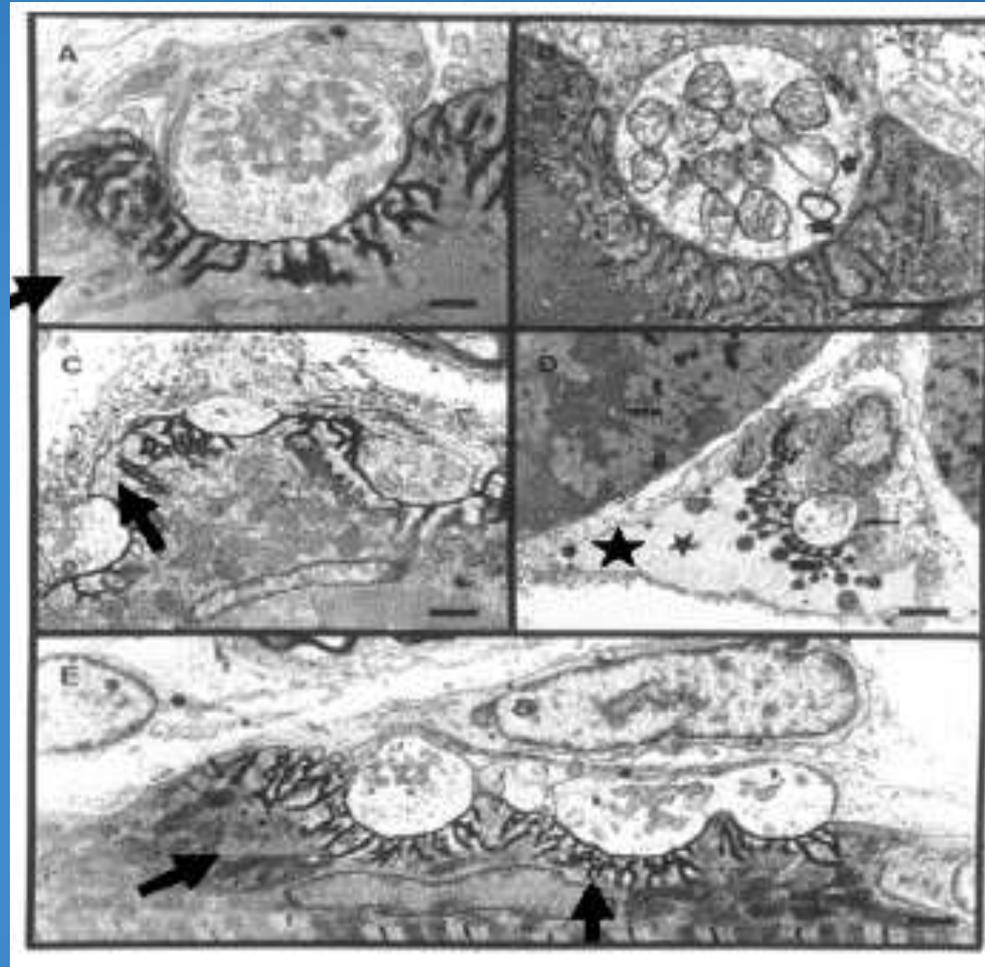
- Heterodímero, con un sitio de unión Ca^{++} como co-factor necesario para la actividad catalítica, se denomina *crotamina*.
- *Sub unidad A, Crotamina A (CA):*
 - Presenta varias isoformas (CA1, CA2, CA3 y CA4).
 - Sin actividad tóxica, bloquea el sitio catalítico de Sub B y de esta forma incrementa la especificidad de sustrato de la misma (chaperona).
- *Sub unidad B, Crotamina B (CB):*
- Hidrolíticamente activa.
- Varias isoformas (CBa2, CBb, CBc y CBd).

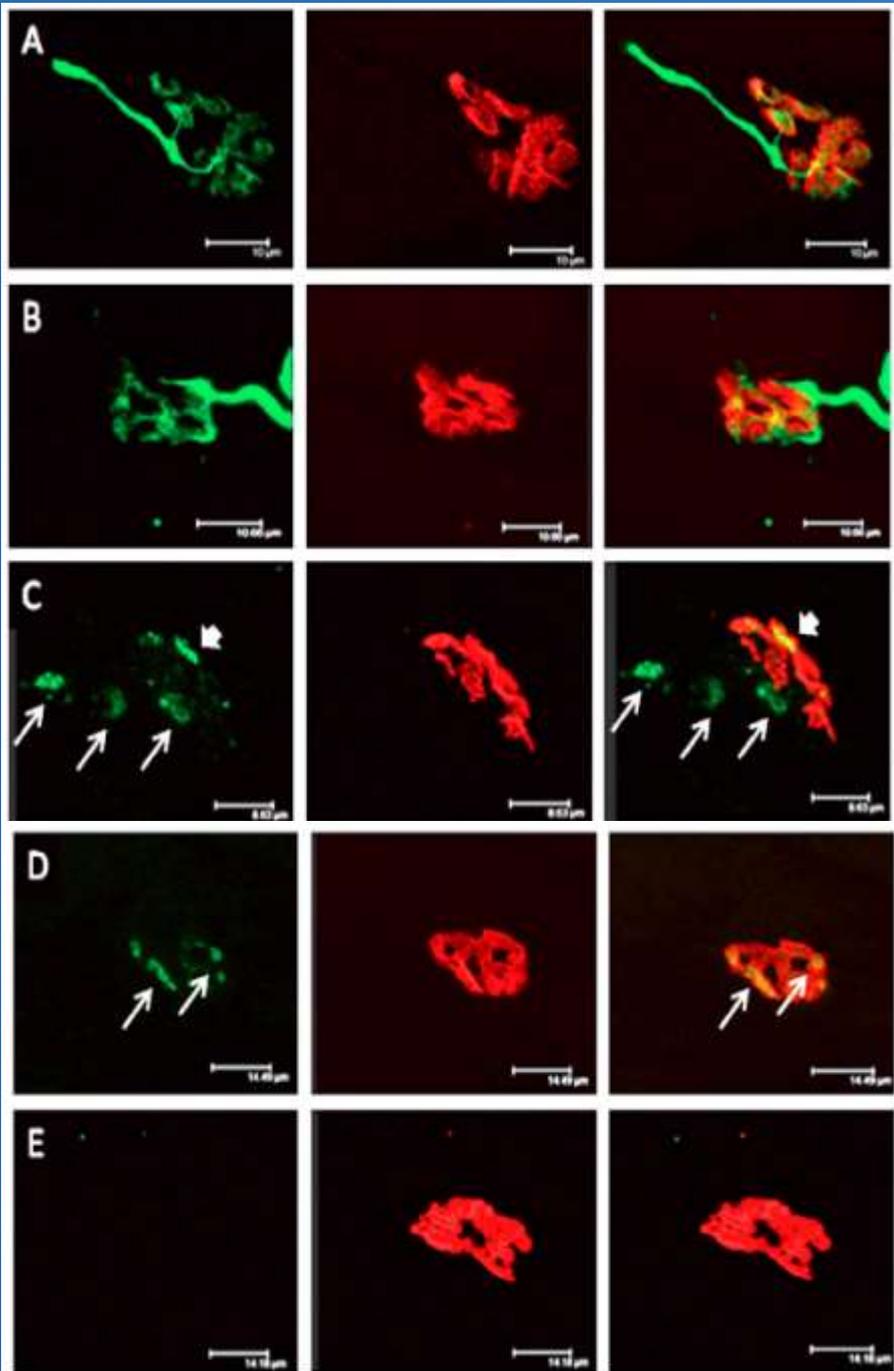
- **cPLA2**

- Presenta sitio de unión para Ca^{++} , si bien no es necesario para la unión al sustrato.
- Se adhiere por su extremo N-Terminal a lípidos de membranas (Ác. Araquidónico).
- En presencias de Ca^{++} se facilita la translocación transmembrana.

- Preparado de unión neuromuscular de rata, 12-24 hs después de la inoculación de PLA2 extraída del veneno de *Notechis Scutatus* (serpiente tigre australiana).

- A) Control
- B - E) Marcada disminución de vesículas sinápticas, así como edema mitocondrial





- Bungarotoxina α (rojo)
 - Técnica TRITC
 - Bloquea receptor post-sináptico de Ach.

- Citoesqueleto de la porción terminal del axón motor (verde) luego de la inoculación de PLA2
 - Técnica FITC

- La miotoxicidad asociada a sPLA2 se produce a través de la unión a la membrana plasmática, seguido de la hidrólisis de los lípidos en la interface.
- Esto produce la liberación de ácidos grasos, con la consiguiente pérdida de la estructura de las membranas.
- Pérdida de la homeostasis iónica (K^+ , Na^+ y Ca^{++}) y despolarización.
- El incremento de Ca^{++} incrementa la actividad catalítica de cPLA2, produce el aumento de la degradación de lípidos intracelulares y aumenta los productos pro-inflamatorios de la vía del ácido araquidónico.
- Toxicidad mitocondrial.

Tratamiento del envenenamiento

- Medidas Generales

- Retirar anillos, pulseras, cadenas y todo elemento que pueda comprometer la circulación sanguínea.
- Acceso venoso

- Prácticas a EVITAR:

- Uso de torniquetes.
- Realizar en el sitio de la herida incisiones, cauterizaciones, etc.
- Inyectar anti veneno en el sitio de la mordedura.
- Suministrar bebidas alcohólicas al paciente, instilar kerosene, vinagre, alcohol en la herida.

Anti veneno específico (AVE)

- Son soluciones de inmunoglobulinas purificadas o fragmentos F(ab) de las mismas, obtenidas del suero de animales hiperinmunes (equinos), por lo que son compuestos de proteínas heterólogas.
- El anti veneno crotálico es monovalente.
- El producto se valora de acuerdo a la capacidad neutralizante de la acción letal de una determinada cantidad de veneno, expresado en gr o mg de veneno neutralizado (cada frasco lleva la leyenda del poder neutralizante).
- La edad y el peso de la víctima no determinan la dosis de AVE a infundir.
- Se administra en forma intravenosa o IM, diluyendo la cantidad a suministrar en única dosis, diluída en 200-250 mg de SF o Dx.

7) ESQUEMA DE TRATAMIENTO

GENERO	CLASIFICACIÓN CLÍNICA	CANTIDAD APROXIMADA DE VENENO A NEUTRALIZAR	NUMERO APROXIMADO DE AMPOLLAS (de acuerdo a la potencia neutralizante de cada lote) (1)	OBSERVACIONES
<i>BOTHROPS</i>	LEVE: hay dolor y edema local mínimo o ausente, manifestaciones hemorrágicas discretas o ausentes, con o sin alteración del tiempo de coagulación.	75 a 100 mg	2 a 4 ampollas	Al dosificar considerar la capacidad neutralizante de los diferentes antivenenos botrópicos sobre el veneno de la especie involucrada en el accidente.
	MODERADO: dolor y edema que afecta más de un segmento anatómico, acompañado o no de alteraciones hemorrágicas locales o sistémicas, con o sin alteración del tiempo de coagulación.	100 a 200 mg	4 a 8 ampollas	Las dosis están referidas a los Antivenenos Botrópicos del Instituto Nacional de Producción de Biológicos – A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán".
	GRAVE: edema extenso que puede comprometer todo el miembro acompañado de dolor intenso. Independientemente del cuadro local existen manifestaciones sistémicas como incoagulabilidad sanguínea, hipotensión arterial, oligoanuria, shock y hemorragias intensas.	más de 200 mg	más de 8 ampollas	
<i>CROTALUS</i>	LEVE: escasa signo-sintomatología neurotóxica de aparición tardía, sin mialgias ni alteración del color de la orina, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	50mg	<i>Cada lote lleva una indicación del poder neutralizante del antiveneno expresado en miligramos de veneno que son neutralizados. (Por ello este dato debe ser tomado en cuenta cuando se calculan las ampollas a administrar a cada paciente)</i>	Al dosificar considerar la capacidad neutralizante del lote de antiveneno. Son accidentes que pueden revestir mucha gravedad por las características neurotóxicas del veneno y por la complicación renal que puede producirse.
	MODERADO: presencia de signo-sintomatología neurotóxica de instalación precoz, mialgias discretas, con o sin alteración del color de la orina, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	100 mg		
	GRAVE: neurotoxicidad evidente e importante, facies miasténica, debilidad muscular, mialgias generalizadas, orina oscura, oligoanuria hasta la instalación de insuficiencia renal aguda, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	200 mg		
<i>MICRURUS</i>	Todos los cuadros son considerados como GRAVES por el riesgo de insuficiencia respiratoria debida a la parálisis muscular.	50 mg	10 ampollas La dosis está referida al Antiveneno <i>Micrurus</i> del Instituto Nacional de Producción de Biológicos – A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán".	Al dosificar considerar la capacidad neutralizante del lote de antiveneno. Pueden utilizarse otros fármacos de manera complementaria, como neostigmina (que inhibe la acetilcolinesterasa y permite una mayor concentración de Ach en biofase para estimular los receptores). Se debe usar asociada a atropina para disminuir el efecto muscarínico de la neostigmina.

Caso 2

"No todo lo que galopa es un caballo"

- Sexo: femenino.
- Edad: 75 años.
- Oriunda de Buenos Aires.

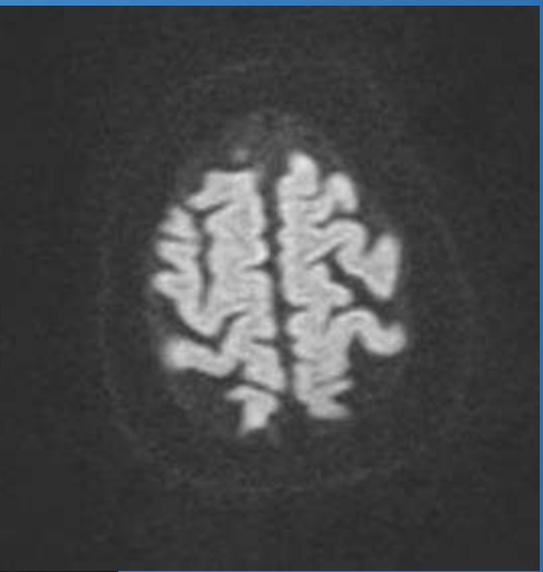
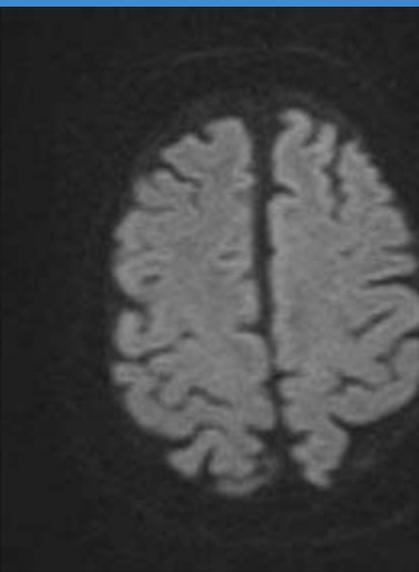
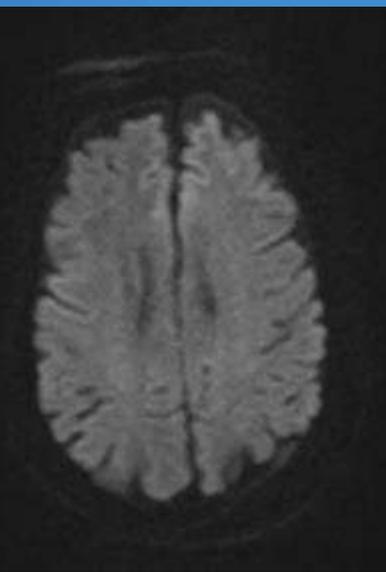
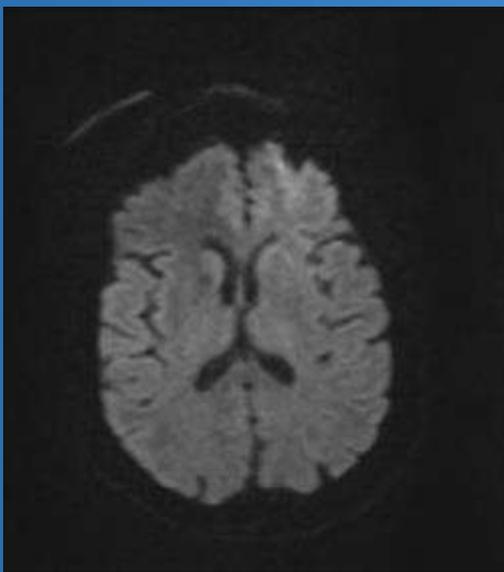
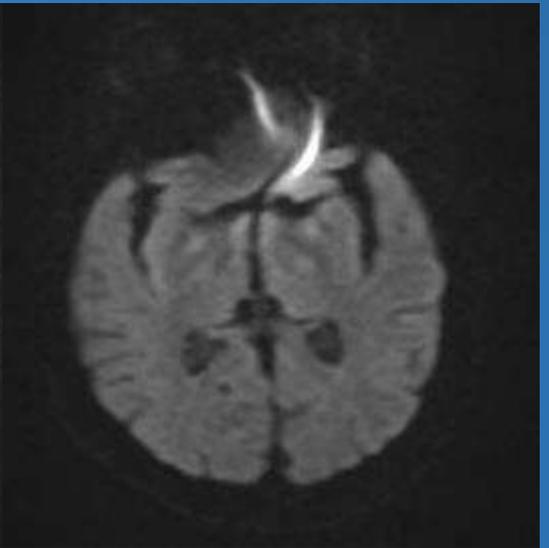
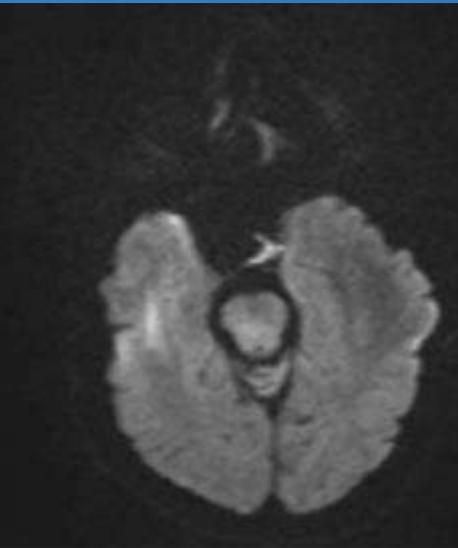
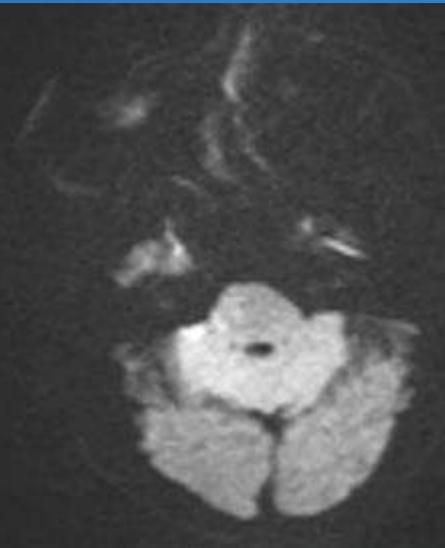
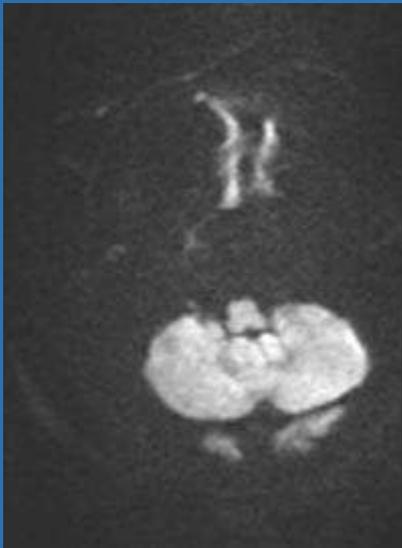
- Antecedentes:
 - Cáncer de mama.
 - Enfermedad bipolar.

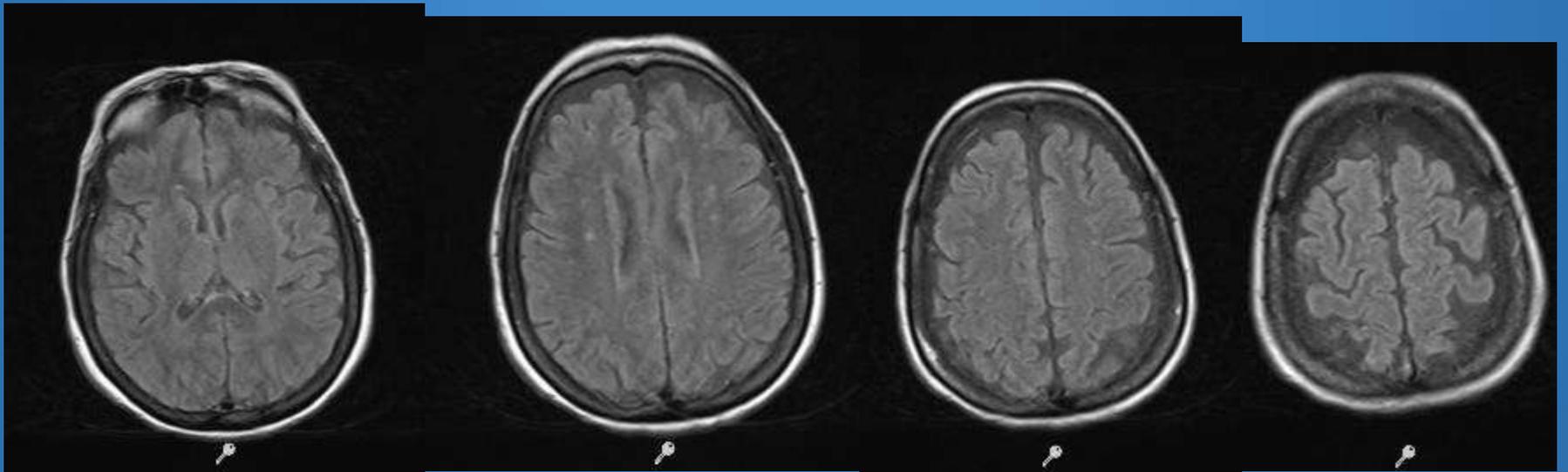
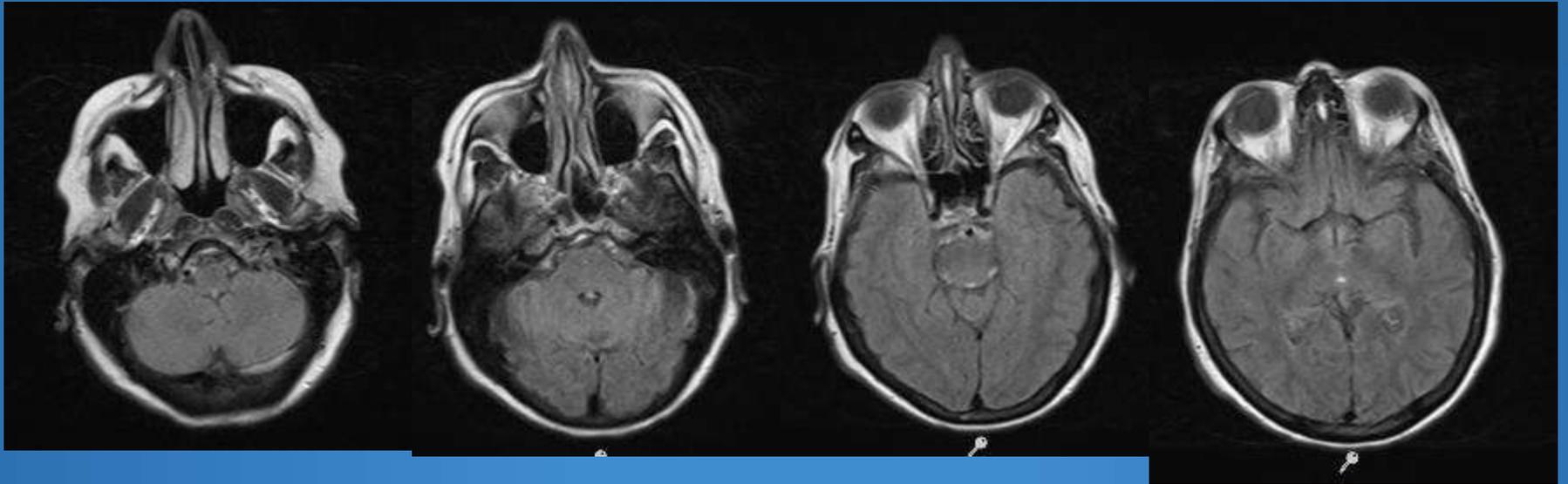
- Medicación habitual: Litio 1200mg/día dividido en dos tomas, Lorazepam 2,5mg (1/4 comprimido a la mañana y 1/2 a la noche), Tamoxifeno 50mg/día, Quetiapina 25mg/día.

- Motivo de consulta: trastorno del lenguaje.
- Enfermedad actual: traída por familiar por trastorno del lenguaje súbito, incomprensible por momentos, asociado a trastorno de la articulación de la palabra y relajación de esfínteres. Niegan pérdida del conocimiento o movimientos anormales. Concorre con una hora de evolución de los síntomas.
- Al interrogatorio dirigido el hijo refiere que hace una semana la nota más deteriorada por lo que decidió hacerse cargo de la administración de su medicación.

- Examen físico: normotensa (TA 110/90). Datos positivos: lenguaje hiperfluyente, con disartria fluctuante. No nomina, repite palabras pero no frases. Comprende órdenes simples a dos comandos. No comprende órdenes complejas. Impresiona atención fluctuante. Reflejos 4/4 en cuatro miembros. Reflejo plantar flexor bilateral, sin clonus. Temblor postural de ambos miembros superiores.
- NIHSS al ingreso: 3 (1 disartria, 1 sensibilidad sumado por el trastorno del lenguaje, 1 afasia)

- Laboratorio: hematocrito de 34.4, leucocitos 14840, uremia 81, **creatininemia 3.89 (se desconocen previos)**. KPTT 39. RIN 0.99. Ionograma 143.6/5.2/120. Calcemia 10.3, fosfatemia 1.7, Troponina 22.1, CKMB 1.8.
- Electrocardiograma: sinusal, bloqueo completo de rama izquierda, **QT corregido 0.60 (normal 0.40-0.44)**. Sin alteraciones del ST-T.
- Por trastorno del lenguaje fluctuante en ventana terapéutica para trombolisis se decide realizar difusión cerebral por resonancia.





- Trastorno del lenguaje súbito con difusión negativa.
- **STROKE MIMIC!** (20-25% de las sospechas de ACV).

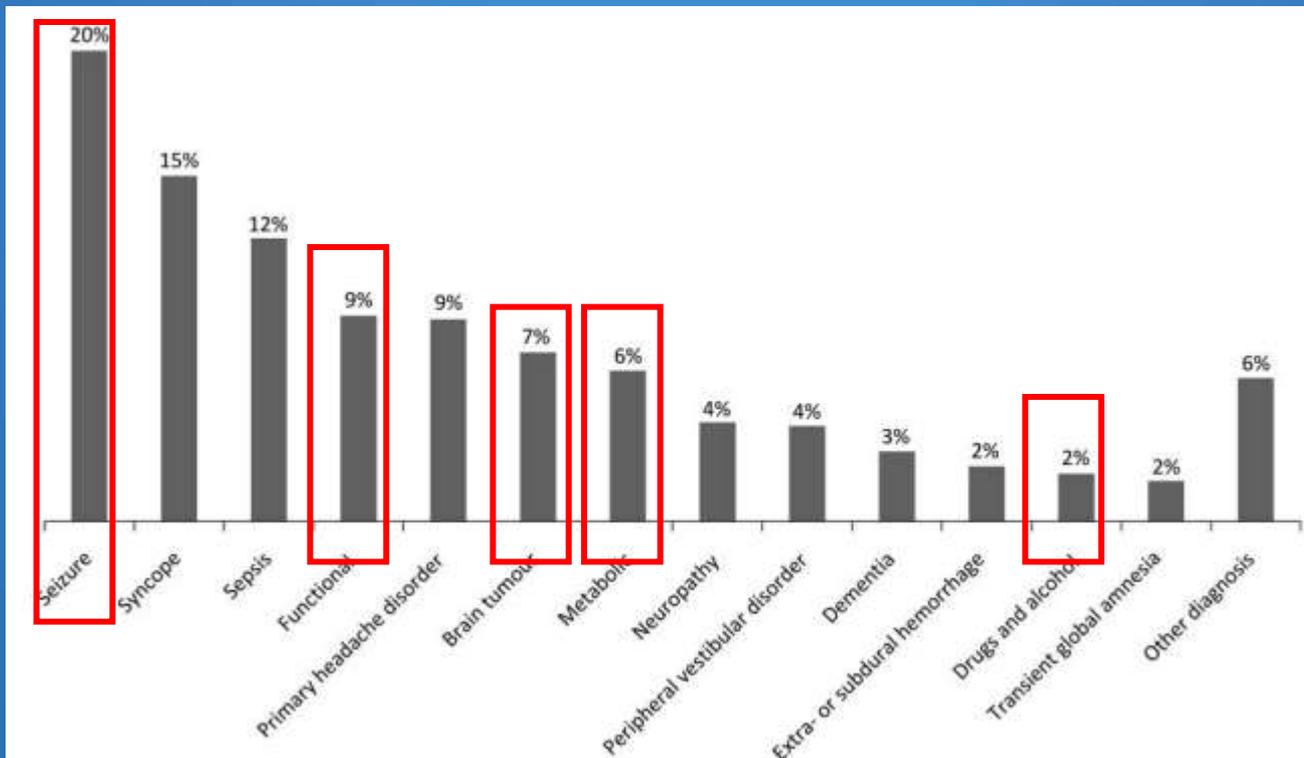


Figure 2 The 20 most common stroke mimics, identified in a systematic review and meta-analysis of case series.⁴⁰

Trastorno del
lenguaje
fluctuante

Antecedentes
psiquiátricos

Consumo de
Litio

Insuficiencia
renal

Prolongación
del QT

Difusión
cerebral
negativa

Se solicitó Litemia:

3.52mEq/L (*N: 0,8-1,2mEq/L*).

INTOXICACIÓN POR LITIO

- El carbonato de Litio es una medicación utilizada en enfermedades como el trastorno bipolar, depresión, trastorno border de la personalidad, trastorno esquizo-afectivo, entre otras enfermedades.
- Disminuye los niveles de inositol intracelular e inhibe la proteína quinasa 3 de la glucógeno sintetasa (metabolismo, neuroprotección y neuroplasticidad).
- Una gran proporción de pacientes con uso crónico de Litio experimenta por lo menos un episodio de toxicidad durante el tratamiento.
- Los niveles más altos de litio intracelular se encuentran en el riñón y el cerebro.

FARMACOCINÉTICA:

- Su absorción gastrointestinal es rápida y completa con la administración oral. Dosis pico en sangre: entre 2 y 6 horas de ingesta.
- **Vida media: 18-36 horas (dependiendo de la edad).**
- Se excreta por vía renal libre pero aproximadamente el 60% se reabsorbe en túbulos renales proximales. Por ser una molécula chica sin protein-binding es dializable por completo.
- **Depleción de volumen o deterioro de la función renal incrementa la reabsorción de Litio.**
- **Dosis máxima por día: 1800mg/día.**

CLÍNICA:

- Hay tres tipos de intoxicación: aguda (sin terapia previa), aguda sobre crónica (tratamiento previo con alta ingesta aguda), crónica (en general por falla renal aguda o deshidratación).
- AGUDA Y AGUDA SOBRE CRÓNICA:
 - **Gastrointestinal:** náuseas, vómitos y diarrea (que a su vez pueden perpetuar e incrementar la intoxicación).
 - **Cardiológica:** prolongación del QTc, bradicardia. Arritmias peligrosas son raras. No se asocia con aumento de enzimas cardíacas o disfunción ventricular.
 - **Neurológica:** en general son más tardíos por el tiempo de penetración en sistema nervioso central. Lentitud, ataxia, confusión, agitación, excitación neuromuscular, temblores, fasciculaciones, mioclonías. Intoxicación severa: convulsiones, status, encefalopatía.

- **SILENT** (syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity): síntomas neurológicos/neuropsiquiátricos que se prolongan a pesar de la eliminación sistémica del Litio.
 - Disfunción cerebelosa (la más frecuente), síntomas extrapiramidales, afectación de tronco, coreoatetosis, miopatías y ceguera.
 - Puede persistir por meses o años.
 - Se cree que se produce por desmielinización.
- CRÓNICA:
 - Preguntar siempre por causas de deshidratación (diarrea, vómitos, fiebre, anorexia, infección), medicaciones nuevas (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anti-inflamatorios no esteroideos).

- Neurológico: generalmente son los síntomas de presentación. Factores de riesgo de neurotoxicidad:
 - Mayores de 50 años.
 - Diabetes insípida secundaria a Litio.
 - Hipertiroidismo.
 - Insuficiencia renal.

Riesgo de SILENT.

- Cardíaco.
- Renal: diabetes insípida nefrogénica, depleción de volumen, hipernatremia.

DIAGNÓSTICO:

• Laboratorio:

- Hemograma: aumento leve de glóbulos blancos (aún sin infección concomitante).
- Función renal (urea y creatinina): brinda información acerca de deshidratación e insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada.
- **Concentración sérica de Litio (N: 0,8-1,2mEq/L). Repetir cada 2-4 horas para evaluar terapéutica debido a que valores iniciales pueden no ser valores pico, sobretodo en intoxicación aguda. Luego del tratamiento instaurado, cada 6-12 horas hasta resolución de los síntomas.**
- La concentración sérica no necesariamente se correlaciona con los síntomas.
- 1,5-2,5mEq/L: temblor, disartria, lentitud.
- 2,5-3,5mEq/L: mayor temblor, clonus y letargo.
- Mayor a 3,5MEq/L: toxicidad severa, convulsiones, encefalopatía.

- Electrolitos: en especial el sodio (deshidratación y diabetes insípida). Evitar hipernatremia con la hidratación endovenosa. Natremia cada 6-12 horas en las primeras 48hs.
- Estado ácido base: no está alterado generalmente por litio. Pensar en intoxicación concomitante (buscar aspirina).
- Hemoglucotest para descartar hipoglucemia.
- TSH (hiper o hipotiroidismo).
- Electrocardiograma: prolongación del QTc, onda T aplanadas, bradicardia.

TRATAMIENTO:

- ABC
- Hidratación endovenosa abundante. Balance hidroelectrolítico. Solución salina 0,9% (isotónica) para reemplazar pérdidas gastrointestinales (diarrea/vómito). Tener cuidado con diabetes insípida e hipernatremia.
- Descontaminación gastrointestinal:
 - El carbón activado no previene la absorción.
 - Irrigación intestinal con polietilenglicol (intoxicación aguda).
CONTRAINDICADO en pacientes con deterioro del sensorio.

• Hemodiálisis:

- Concentración de Litio mayor a 4MEq/L aún sin síntomas.
- Concentración de Litio mayor a 2,5MEq/L con:
 - Síntomas de toxicidad severa.
 - Insuficiencia renal o factores que limiten la excreción de Litio.
 - Enfermedades que contraindiquen hidratación abundante.
- Incremento rebote de la concentración sérica de Litio puede ocurrir al finalizar hemodiálisis debido a que el Litio intracelular difunde al extracelular asociado a la continua absorción gastrointestinal.
Continuar dosajes de Litio hasta 6 horas luego de hemodiálisis.

EN NUESTRA PACIENTE...

- Se suspendió el Litio.
- Se realizó hidratación abundante endovenosa.
- Lavado por sonda nasogástrica con solución fisiológica y polietilenglicol.

Por persistir con litemia elevada y falla renal agregando diabetes insípida e hipernatremia.

Se interconsulta a servicio de Nefrología y Toxicología quienes indican **hemodiálisis única vez**. Dosaje post diálisis: 1.75.

Evolucionó con deterioro del sensorio y requerimiento de intubación orotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica.

- Se realizó:
 - TSH: 1.4
 - Ecocardiograma transtorácico: sin alteraciones.
 - Electroencefalograma: anormal por presentar lentificación leve reactiva generalizada.
 - Resonancia de cerebro de control: sin cambios.

Evaluada por nefrología:

- Tomografía de abdomen: hipotrofia renal bilateral pudiendo traducir la secuela o evolución de una nefropatía de diversos orígenes.
- Ecodoppler arterial renal sin alteraciones.
- Hematíes dismórficos 80% en orina.

Se interpretó como enfermedad renal crónica reagudizada. Control en el ambulatorio.

CASO 3
**“Complicaciones de un
corazón roto”**

INTRODUCCIÓN

- Paciente masculino de 62 años de edad que ingresa a guardia en ambulancia derivado de centro de salud del partido de La Matanza con cuadro clínico de 6 horas de evolución.
- Caracterizado por confusión, bradicardia, hipotensión, dolor abdominal y aumento de secreciones respiratorias.
- El médico de la ambulancia le refiere que el paciente ingirió gran cantidad de un compuesto químico, que le impresiona ser un insecticida.

EXAMEN FÍSICO

- Signos vitales TA: 95/50, FC: 52, FR: 22, T° 36.4°C, Sat O2: 94%.
- Ruidos cardíacos normofonéticos, bradicardia sinusal.
- BEAB. Marcado aumento de secreciones en vía aérea.
- Dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y diarrea.
- Epífora y sialorrea.

EXAMEN NEUROLÓGICO

- Vigil, desorientado en tiempo y espacio. Palabra fluente.
- Pares: miosis bilateral hiporreactiva. MOEs conservados. Sin asimetría facial. Resto de pares conservados.
- Presenta mioclonías en cuatro miembros.
- Moviliza 4 miembros en forma activa y pasiva. Presenta fasciculaciones en miembros inferiores.
- Sensibilidad superficial y profunda conservadas.
- Leve ataxia dinámica bilateral.
- Hiporreflexia en 4 miembros.

- Mientras se estabiliza al paciente llega la esposa, la cual le facilita la anamnesis, ya que el paciente por su estado de confusión no es capaz de colaborar con el interrogatorio.

ANTECEDENTES

- Hipertensión
- Sobrepeso (IMC 29)
- Ex - tabaquista 20 pack/years
- Dislipémico
- Colectectomía (1984)
- Síndrome depresivo

- Medicación habitual: enalapril 5mg c/12hs,
rosuvastatina 10mg/d y sertralina 50mg c/12hs

ANTECEDENTES

- Paciente vive con su esposa y dos hijas.
- Habitan en una casa de material, con cloacas y todos los servicios.
- El paciente es militar retirado, actualmente dueño de una ferretería la cual atiende junto a su esposa.

- La esposa refiere que hay malestar en la familia desde hace unos años, luego de que él se retirara de la fuerza.
- Hizo tratamiento con un psiquiatra y un cardiólogo, no tiene buena adherencia al tratamiento ni al seguimiento.
- La mujer confiesa que el paciente intentó suicidarse por haberse enterado que ella le era infiel, ingiriendo gran cantidad de un plaguicida que comercializaban en su propia ferretería.

- La esposa del paciente refiere el nombre comercial del compuesto.
- Se procede a búsqueda en Internet sobre el producto en cuestión.
- Se llega a la conclusión que el principal componente de ese pesticida es el METAMIDOFÓS. Un organofosforado.

- Se interpretó el cuadro como síndrome colinérgico por intoxicación con organofosforados.
- Se coloca sonda nasogástrica y se comienza tratamiento de rescate con carbón activado.
- Se procede a tratamiento con atropina endovenosa y pralidoxima 1g en 30 minutos con mejoría parcial del paciente.
- Se decide internación en terapia intensiva para control evolutivo.

- El paciente continúa tratamiento en UTI, persistiendo con mioclonías en miembros inferiores.
- Persiste con miosis y peristaltismo aumentado hasta el día 3, cuando comienza a revertir el cuadro. Presentando midriasis e intolerancia alimentaria por aperistaltismo, debido a la atropina.
- El día 5 el paciente intercorre con neumonía intrahospitalaria. Comienza tratamiento con piperacilina tazobactam a dosis plenas.

- Al día 6 de internación el paciente comienza con diplopía y mecánica ventilatoria ineficiente.
- Se observa debilidad proximal en miembros superiores y en musculatura del cuello.
- Se interpreta como SINDROME INTERMEDIO por organofosforados.
- Por mala mecánica ventilatoria se procede a intubación orotraqueal.

- Paciente continúa con tratamiento con atropina, oximas y antibióticos. En IOT hasta el día 8, cuando se realiza la extubación exitosa.
- Paciente concluye el día 10 con tratamiento con pralidoxima y atropina. Con buena evolución clínica y neurológica.
- Se solicita cama en piso de clínica médica para concluir tratamiento antibiótico.
- Al concluir tratamiento ATB, unos días después, se retira de alta bajo seguimiento por psiquiatría. No presenta secuelas neurológicas al alta.

INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

PESTICIDAS

Los pesticidas son sustancias utilizadas para combatir las plagas.

El concepto de plaga hace alusión a vectores biológicos que se reproducen rápidamente y afectan la salud o el patrimonio del hombre.

Los organofosforados son un grupo de pesticidas utilizados para el control de vectores biológicos del reino animal.

Los organofosforados tienen diversos usos de acuerdo a su composición química.

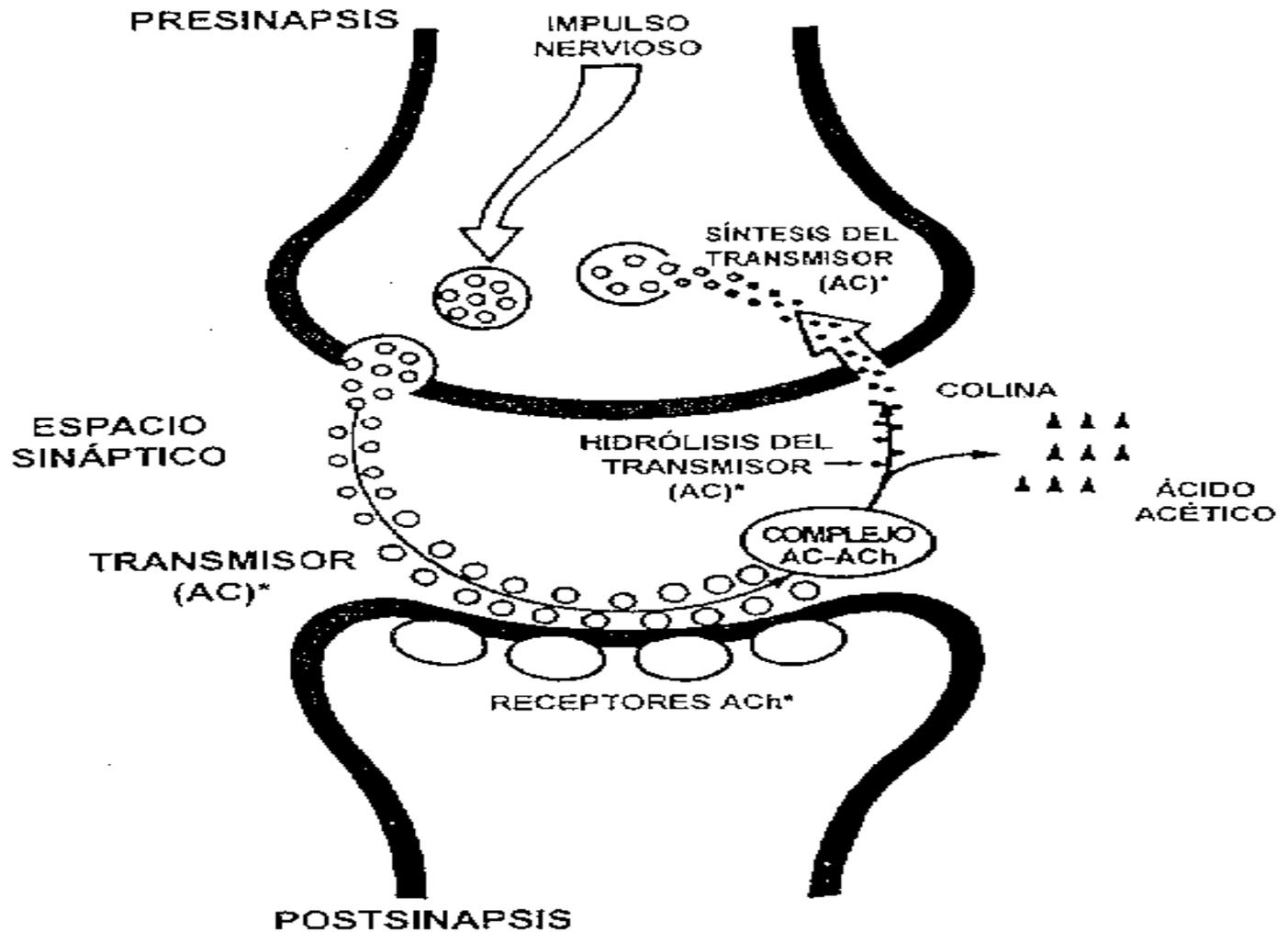
Categoría I: (contiene un nitrógeno cuaternario) constituido por las fosforilcolinas. Son los más tóxicos. No se usan como insecticidas. Uno de ellos, el ecotiofato, se usa en el tratamiento del glaucoma.

Categoría II: (contiene flúor) constituido por los fluorofosfatos. Son muy volátiles. Usados como gases de guerra. El más representativo es el Sarín.

Categoría III: (contiene grupos CN, OCN, SCN u otro halogenado que no sea flúor) el más representativo es el Tabún. Utilizado también como gas de guerra y no como insecticida.

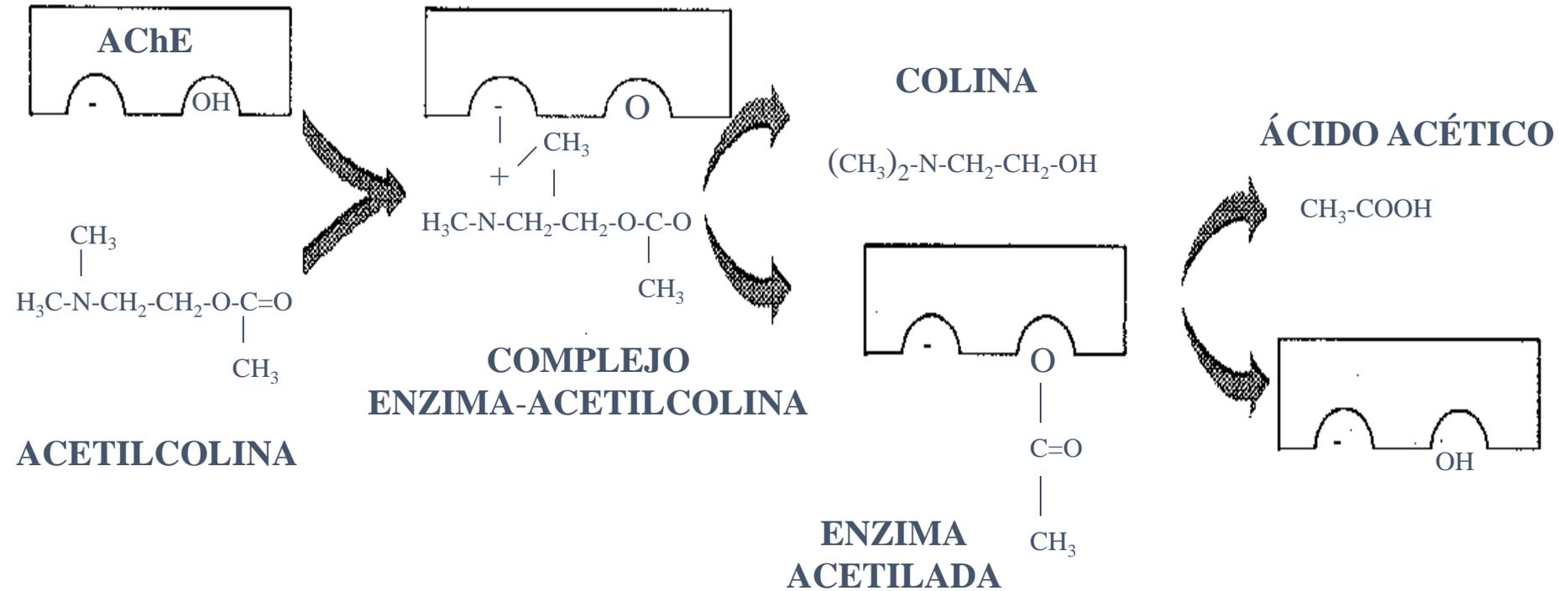
Categoría IV: (contiene otras molécula distinta de las anteriores) incluye la mayoría de los compuestos utilizados como pesticidas.

Los pesticidas organofosforados más comúnmente responsables de intoxicaciones en el hombre son: parathion, malathion, dimetoato, clorpirifos, diazinón, diclorvos, metamidofós, entre otros.

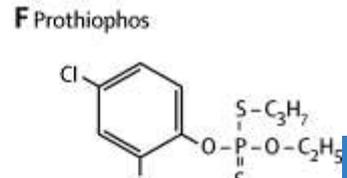
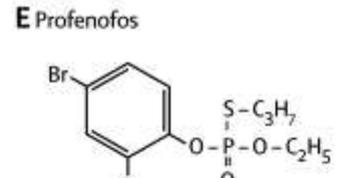
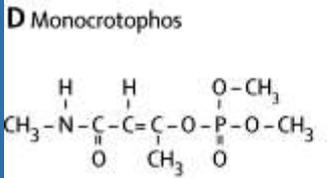
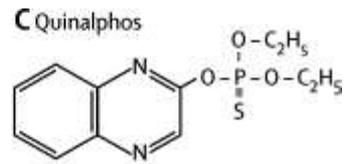
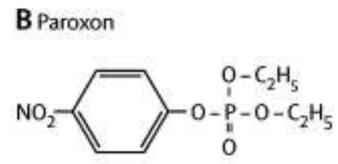
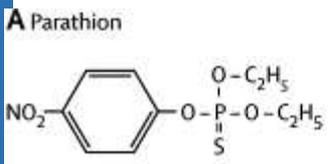
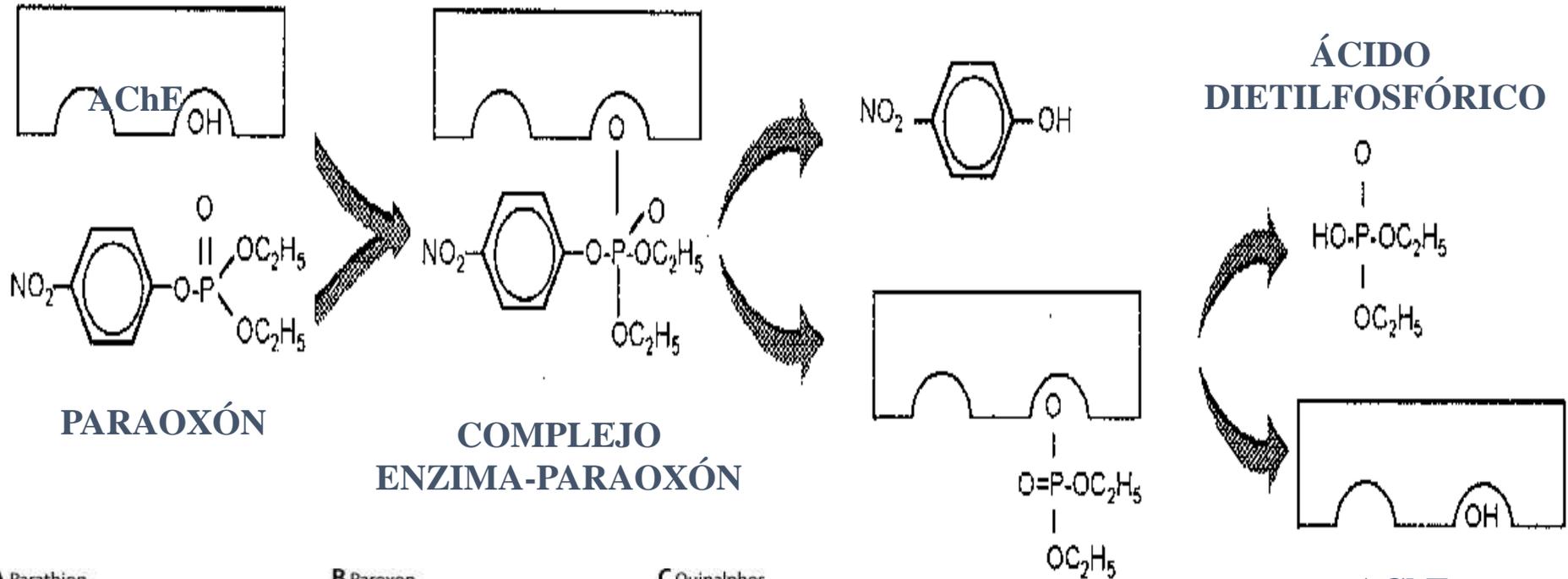


* AC = ACETILCOLINA
 ** ACh = ACETILCOLINESTERASA

HIDRÓLISIS FISIOLÓGICA DE LA ACETILCOLINA

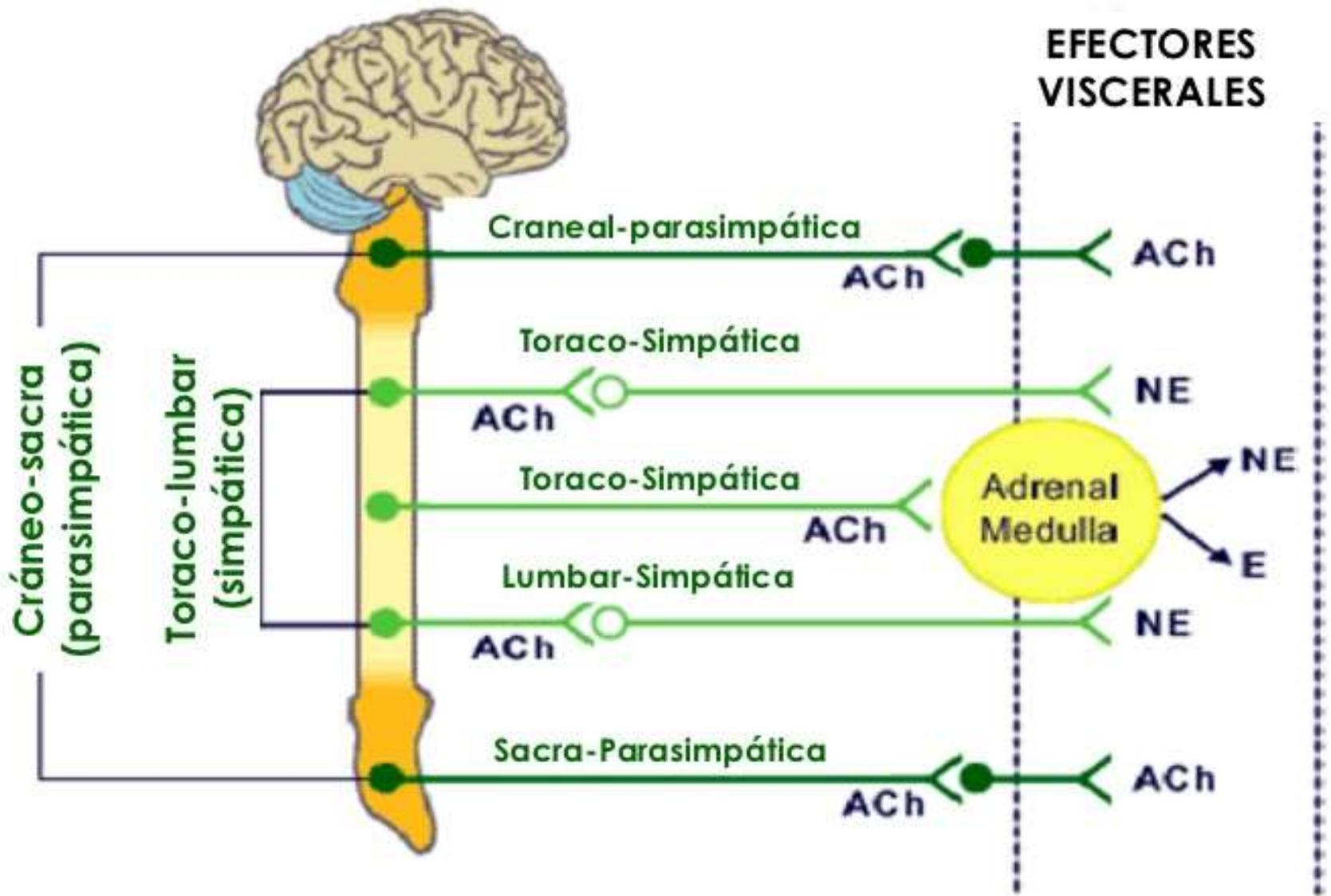


ACCIÓN DE ORGANOFOSFORADOS SOBRE LA ACETILCOLINESTERASA



ENZIMA FOSFORILADA

AChE



CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS

TRIPLE CUADRO CLÍNICO DE BASE COLINÉRGICA



The diagram consists of three stacked, 3D-style rectangular blocks with a perspective effect. The top block is red, the middle is orange, and the bottom is purple. Each block contains text in white, bold, uppercase letters. The blocks are arranged in a descending staircase pattern from top-left to bottom-right.

SÍNDROME MUSCARÍNICO

SÍNDROME NICOTÍNICO

**SÍNDROME NEUROLÓGICO
CENTRAL**

CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA (ORGANOFOSFORADOS)

TRIPLE CUADRO CLÍNICO DE BASE COLINÉRGICA



Síndrome muscarínico, por estimulación parasimpática pre y postganglionar



Síndrome nicotínico, por estimulación simpática preganglionar

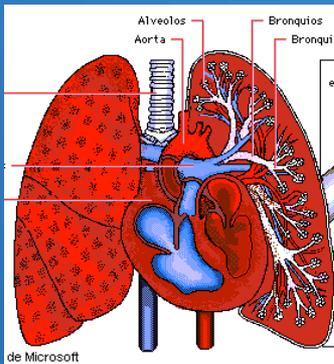
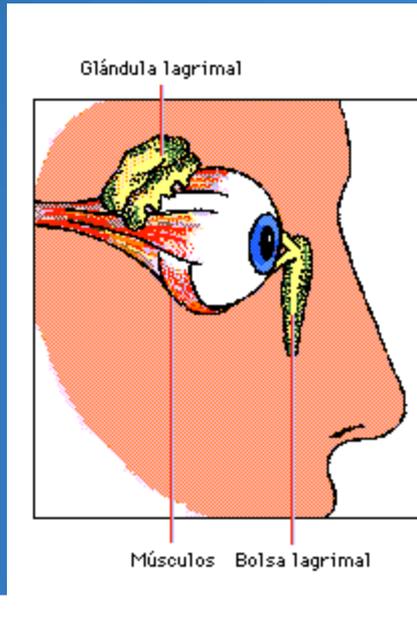


Síndrome neurológico central, con fase inicial de estimulación y fase secundaria de depresión

EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS

C
U
A
D
R
O

C
L
Í
N
I
C
O



Miosis

Visión borrosa

Hiperemia conjuntival

Sialorrea

Rinorrea

Broncorrea

Disnea

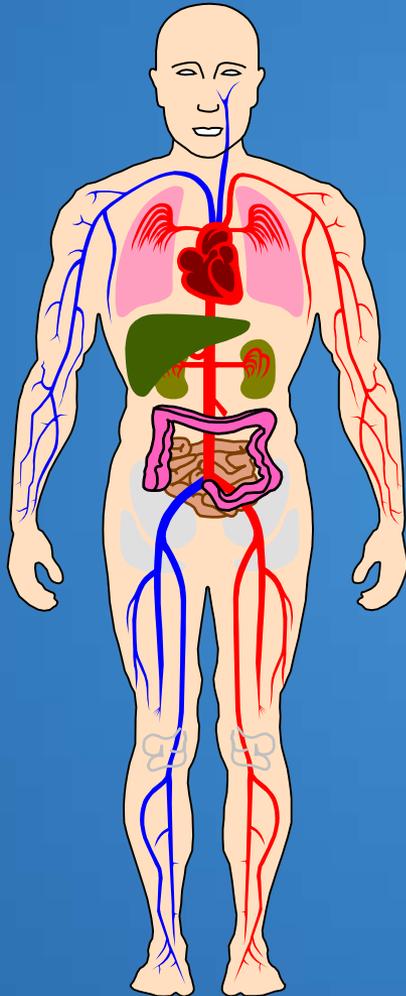
Tos

Cianosis

EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS

**C
U
A
D
R
O

C
L
Í
N
I
C
O**



Diarrea

Vómito

Cólicos abdominales

Tenesmo

Taqui o Bradicardia

Bloqueo de conducción

Hiper o hipotensión arterial

Incontinencia urinaria

Diaforesis

EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LAS COLINESTERASAS

C
U
A
D
R
O
C
I
N
F
O
R
M
A
T
I
V
O

OTRAS MANIFESTACIONES

- DETERIORO DEL SENSORIO
- SINDROME CONFUSIONAL
- CEFALEA
- MAREOS
- FASCICULACIONES
- MIALGIAS
- CALAMBRES

SÍNDROME INTERMEDIO

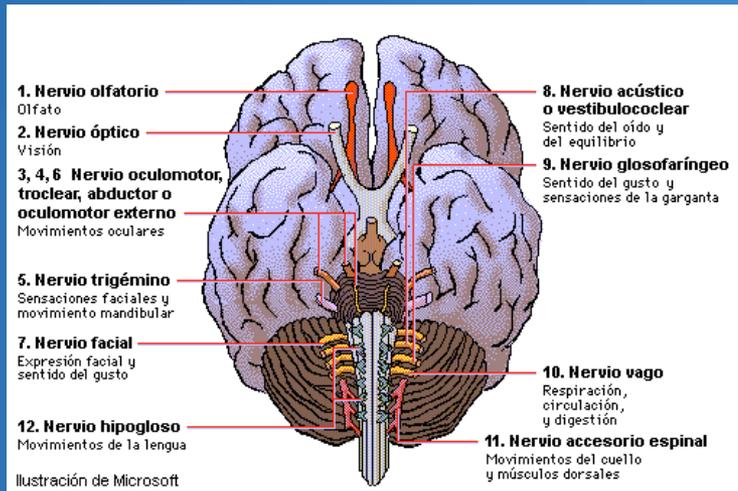
CARACTERÍSTICAS

Cuadro clínico desarrollado por el efecto neurotóxico resultante de la exposición a organofosforados, que aparece posterior a los efectos agudos pero antes que la neuropatía retardada.

Comienza entre la 24 y las 96 horas de exposición.

SÍNDROME INTERMEDIO

CUADRO CLÍNICO



Parálisis de los pares craneales motores

Debilidad de los músculos

- Flexores del cuello
- Respiratorios
- Proximales de las extremidades

SÍNDROME INTERMEDIO

Se cree que la debilidad muscular se debe a desensibilización de la placa motora por la prolongada estimulación colinérgica.

Mortalidad: 15 al 40%

No tiene tratamiento específico

NEUROPATÍA RETARDADA

-  Es una axonopatía simétrica distal sensitivomotora
-  Se instaura de 10 a 15 días después de la exposición a algunos organofosforados
-  El tiempo de duración varía entre 8 a 21 días

CUADRO CLÍNICO DE LA NEUROPATÍA RETARDADA

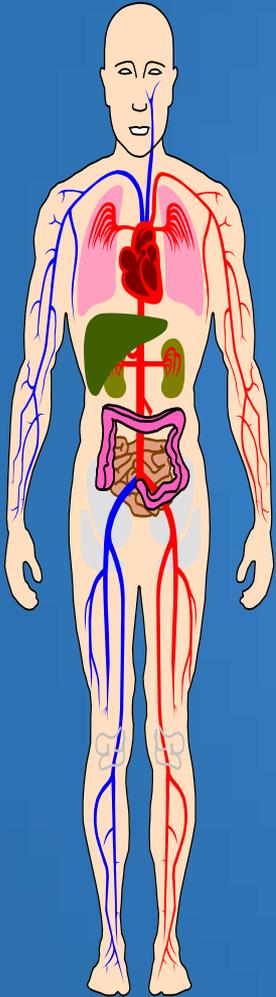
Calambres

**Parestesias, disestesias e hipoestesia
en miembros inferiores**

**Debilidad de músculos peroneos,
con caída del pie**

Pérdida de reflejos

Signo de Romberg

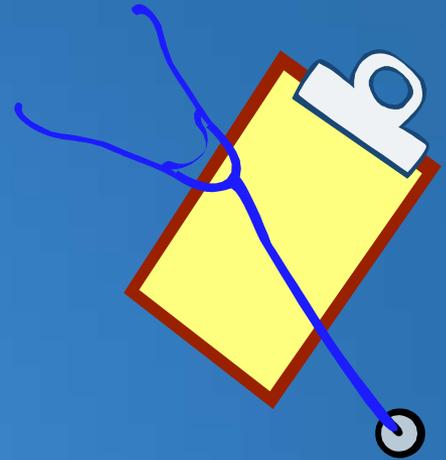


NEUROPATÍA RETARDADA

- El mecanismo de acción no se debe a inhibición directa de la acetilcolinesterasa
- La inhibición y envejecimiento de una enzima axonal conocida como NTE (neuropathy target esterase) produce alteraciones del transporte axonal y degeneración de neuritas de los nervios periféricos más largos
- En animales, falta de NTE se asoció a malformaciones a nivel cerebral, de vasos sanguíneos y de placenta

No tiene tratamiento específico y suele dejar secuelas que presentan buena recuperación con rehabilitación

DIAGNÓSTICO DE INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

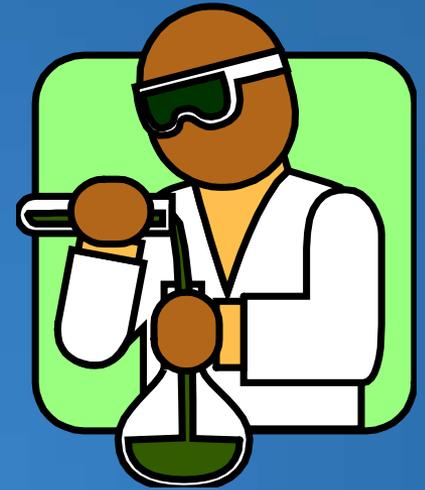


ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN

CUADRO CLÍNICO

PRUEBAS DE LABORATORIO

DIAGNÓSTICO DE INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS



PRUEBAS DE LABORATORIO

- ➔ **Descenso de la actividad de la Acetilcolinesterasa eritrocitaria**
- ➔ **Descenso de la actividad de la Pseudocolinesterasa plasmática (Butirilcolinesterasa)**

TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES POR ORGANOFOSFORADOS



Descontaminación

Eliminar la ropa contaminada

**Lavar la piel y faneras con
abundante agua y jabón**

Lavar las mucosas con solución salina



**Medidas de soporte de las funciones
respiratoria y cardiovascular**

TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES POR ORGANOFOSFORADOS

En caso de ingestión:

Administrar carbón activado

ADULTOS: 1 g/kg

NIÑOS: 0,5 g/kg

Lavado gástrico



TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES POR ORGANOFOSFORADOS



Antídoto

En intoxicaciones por organofosforados:

**ATROPINA + REACTIVADOR DE LA
COLINESTERASA**

CONSIDERACIONES SOBRE LA ATROPINA

-  Antagoniza los efectos muscarínicos de la excesiva concentración de Acetilcolina
-  Cuando su efecto desaparece, puede haber recrudescimiento de los síntomas de intoxicación
-  Signos de atropinización:
 - rubor, sequedad de las mucosas, midriasis, taquicardia

CONSIDERACIONES SOBRE LA ATROPINA



**Signos de intoxicación por atropina:
fiebre, agitación psicomotora y
delirio**



No reactiva la enzima colinesterasa



**No actúa contra los efectos nicotínicos
ni del S.N.C.**

REACTIVADORES DE LA COLINESTERASA

Pralidoxima

PROTOPAM, 2-PAM,
CONTRATHION

DOSIS INICIAL:

ADULTOS: 1-2 g

NIÑOS: 20 a 40 mg/kg

I.V. en 30 a 60 minutos

CONTINUAR CON: Infusión I.V. de una solución al 1% (1 g en 100 ml de solución salina) y administrar a la dosis de 200 a 500 mg/hora en adultos y 5-10 mg/kg/hora en niños

CONCLUSIONES

-  Las intoxicaciones con organofosforados son intoxicaciones graves y presentan alta tasa de complicaciones a pesar del tratamiento adecuado.
-  La mortalidad a pesar del tratamiento adecuado es entre 1,85 y 40% dependiendo del autor y del tipo de compuesto.
-  La toxicidad de los organofosforados no se debe únicamente al principio activo, también se debe a las impurezas y al solvente.
-  Las formulaciones y restricciones difieren según el país.

CONCLUSIONES

-  **Las intoxicaciones con pesticidas son causa frecuente de denuncias de intoxicaciones en medio rural.**
-  **El subdiagnóstico y la falta de denuncia son frecuentes.**
-  **Los organofosforados son sustancias en proceso de prohibición en nuestro país.**
-  **El antecedente epidemiológico es fundamental para encarar correctamente el tratamiento.**